

VILNIUS UNIVERSITY

Rūta Samaitienė

ASSOCIATIONS BETWEEN EEG DATA, SLEEP, BEHAVIOURAL
DISORDERS AND CLINICAL CHARACTERISTICS IN ROLANDIC
EPILEPSY

Summary of doctoral dissertation
Biomedical Sciences, Medicine (06 B)

Vilnius, 2013

The dissertation was developed in 2009–2013 at the Faculty of Medicine of Vilnius University

Head: Prof. Dr. Habil. Vytautas Usonis (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Academic Consultant: Prof. Dr. Valmantas Budrys (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

The dissertation defence is to be held at the Medical Research Council of Vilnius University

Chairman:

Prof. Dr. Dalius Jatužis (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Members:

Prof. Dr. Rimantas Kėvalas (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Vidmantas Barauskas (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Regina Ėmužytė (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Doc. Dr. Arūnas Germanavičius (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Oponents:

Prof. Dr. Nerija Vaičienė-Magistris (Lithuanian University of Health Sciences, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

Prof. Dr. Augustina Jankauskienė (Vilnius University, Biomedical Sciences, Medicine – 06 B)

The public defence of the dissertation will take place at an open session of the Medical Research Council of Vilnius University at 14.00 on 17 September 2013 in Big Auditorium A 101 at Children's Hospital, an affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos. Address: Santariskiu St. 7, LT-08406 Vilnius, Lithuania.

A summary of the dissertation was sent out on 17 August 2013.

The dissertation is available at the library of Vilnius University.

Address: Universiteto St. 3, LT-01513 Vilnius, Lithuania.

VILNIAUS UNIVERSITETAS

RŪTA SAMAITIENĖ

ROLANDO EPILEPSIJA SERGANČIŲ VAIKŲ EEG PAKITIMŲ,
MIEGO BEI ELGESIO SUTRIKIMŲ IR KLINIKINIŲ
CHARAKTERISTIKŲ SĄSAJOS

Daktaro disertacija
Biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Vilnius, 2013

Disertacija rengta 2009–2013 metais Vilniaus universiteto Medicinos fakultete

Mokslinis vadovas: prof. habil. dr. Vytautas Usonis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Mokslinis konsultantas: prof. dr. Valmantas Budrys (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

**Disertacija parengta ir ginama Vilniaus universiteto
Medicinos mokslo krypties taryboje**

Disertacijos gynimo tarybos nariai:

Pirmininkas:

Prof. dr. Dalius Jatužis (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Nariai:

Prof. dr. Rimantas Kėvalas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Prof. dr. Vidmantas Barauskas (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Prof. dr. Regina Ėmužytė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina (06 B)

Doc. dr. Arūnas Germanavičius (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Oponentai:

Prof. dr. Nerija Vaičienė-Magistris (Lietuvos sveikatos mokslų universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Prof. dr. Augustina Jankauskienė (Vilniaus universitetas, biomedicinos mokslai, medicina – 06 B)

Disertacija ginama viešame Medicinos mokslo krypties tarybos posėdyje 2013 metų rugsėjo 17 d. 14 val. Vaikų ligoninės VŠĮ Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filialo didžiojoje A101 auditorijoje.

Adresas: Santariškių g. 7, LT-08406 Vilnius, Lietuva.

Disertacijos santrauka išsiuntinėta 2013 m. rugpjūčio 17 d.

Disertaciją galima peržiūrėti Vilniaus universiteto bibliotekoje.

Adresas: Universiteto g. 3, LT-01513 Vilnius, Lietuva.

CONTENTS

1. INTRODUCTION	7
1.1. Background.....	7
1.2. Aim and objectives of the study	8
1.3 Scientific novelty	8
2. PATIENTS AND METHODS	9
2.1. Stage I: investigation of sleep and behavioural disorders and clinical, EEG data.....	9
2.2. Stage II: investigation of visual-motor simple reaction time	10
2.3. Stage III: automatic spike detection method	11
2.4. Statistical analysis.....	11
3. RESULTS.....	12
3.1 Stage I: investigation of sleep, behavioural disorders and clinical, EEG data	12
3.2. Stage II: simple reaction time.....	16
3.3. Stage III: automatic EEG spike detection.....	17
3.4. The scheme of associations between EEG data, sleep, behavioural problems and clinical characteristics in RE.....	18
4. CONCLUSIONS.....	19
5. IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE	19
6. PUBLICATIONS AND SCIENTIFIC CONFERENCE REPORTS.....	20
7. SUMMARY IN LITHUANIAN	21
7. BIOGRAPHY	33

ABBREVIATIONS

AED	– Antiepileptic Drugs
ANOVA	– Analysis of Variance
CBCL	– Child Behavior Checklist
CNS	– Central Nervous System
EEG	– Electroencephalogram
Grid	– Computing Grid
MRI	– Magnetic Resonance Imaging
VU FMI	– Vilnius University Faculty of Mathematics and Informatics
RE	– Rolandic Epilepsy
SDSC	– Sleep Disturbance Scale for Children

1. INTRODUCTION

1.1. Background

Benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes (Rolandic epilepsy – RE) is the most common focal onset epilepsy in childhood. It is characterised by brief, simple, partial orofacial motor and/or sensory seizures, with or without secondary generalization. About 50% of seizures generalise secondarily. Seizures most often occur during sleep or upon awakening. Interictal electroencephalograms (EEG) usually show centrotemporal spikes (other brain regions may also be involved), often followed by slow waves. Spikes are activated by sleep and tend to shift from side to side.

Although patients with RE exhibit a benign course of the disease, almost half of the patients have one or more behavioural and learning problems. Recent studies have raised issues of subtle neurocognitive deficit, reading disability, speech sound disorder, and behavioural comorbidity in patients with RE. Behavioural disorders tend to persist or even worsen during the course of epilepsy. Neurocognitive problems were found at the active phase of RE; these problems can either disappear or persist during the remission phase. We found no study dealing with sleep problems and active epilepsy phase connections. There are few studies dealing with RE, repeating seizures on first monotherapy, and related comorbid disorders.

Children with epilepsy have been reported to have more frequent excessive daytime sleepiness, parasomnias, and symptoms of sleep-disordered breathing. There are few studies dealing with sleep disorders in RE. Patients with RE have been reported to have reduced non-REM sleep instability, shorter sleep duration, more frequent parasomnias, and increased daytime sleepiness.

It is not well established which factors are responsible for sleep and behavioural problems in children with RE. Cognitive and behavioural problems were related to the occurrence of specific atypical EEG characteristics and the frequency of discharges. A higher sleep EEG spike index was associated with executive dysfunction and anxiety; higher awake and sleep spike indexes were associated with behavioural problems in RE patients.

The method of visual/manual detection of spikes in EEG recordings by an experienced specialist is widely used. Though automatic methods for spike detection are highly needed, they are not yet routinely used in clinical practice, and no reliable automatic method of analysing spikes has been developed.

1.2. Aim and objectives of the study

The aim of the study was to examine the sleep and behavioural problems in RE patients in correlation with the clinical data, EEG data, and simple visual-motor reaction time data.

Objectives

1. To evaluate the sleep problems of children with RE.
2. To evaluate the behavioural problems of children with RE.
3. To evaluate the relationships of behavioural problems and duration of epilepsy, seizures, sleep problems, and EEG data in children with RE.
4. To evaluate the relationships of simple visual-motor reaction time and sleep, behavioural problems, and EEG data of children with RE.
5. To evaluate the risk factors related to the group of RE patients with more difficult to treat epilepsy.
6. To create an automatic spike detection method and to perform an automatic spike search in collaboration with VU FMI (Vilnius University Faculty of Mathematics and Informatics).

1.3 Scientific novelty

Studies designed to investigate the language and cognitive disorders in RE have been a focus of scientific research over the past decades, but research about the behavioural and sleep problems has not been so widely performed.

This paper is the first clinical research targeting a detailed examination of the relationships of sleep and behavioural problems and the clinical data of patients with RE according to the presence of seizures over the past 6 months. For the first time, the relationships of behavioural problems and EEG abnormalities in a group of patients with more difficult to treat RE (repeated seizures on first antiepileptic drugs (AED) monotherapy) were analysed. Grid-performance computing technology EEG analysis was used for the first time in Lithuania. We created the spike detection algorithm in collaboration with VU FMI. The programs that were designed have been integrated into the EEG database and web portal. The present paper is the first step towards the creation of an automatic EEG detection algorithm.

2. PATIENTS AND METHODS

The study was approved by the Vilnius Regional Biomedical Ethics Committee, Registry Number 158200-05-185-056LP22.

The study population consisted of consecutive patients followed at the Children's Neurology Department and Outpatient department of Vilnius University Children's Hospital in 2010.03–2013.03 (since 2011-Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos). The diagnosis of RE was made according to the criteria of the International League Against Epilepsy (1989). Inclusion criteria were as follows: 6–11 years of age; RE diagnosis based on clinical and EEG criteria, the specific EEG characteristics being present at any time before the study or during the study period (EEG studies performed elsewhere and/or in our department), and age-normal EEG background rhythm; no evidence of structural brain damage; and attendance at mainstream schools for school-aged children. Exclusion criteria were diagnosis of atypical RE (pseudo-Lennox syndrome) and inclusion in a full-time special education program. Patients with modified/adapted curriculum were included.

Seventy-five patients with RE aged 6–11 years were included in this study.

The comparison group consisted of 32 consecutive patients aged 6–11 years referred to our Children's Neurology Department for diseases other than epilepsy, equally distributed for age and gender. They attended the mainstream schools for school-aged children, had no evidence of structural brain damage.

The study was performed in three stages.

2.1. Stage I: investigation of sleep and behavioural disorders and clinical, EEG data

Sleep problems over the preceding 6 months were assessed using the Sleep Disturbance Scale for Children (SDSC, Bruni et al. 1996). The Sleep Disturbance Scale for Children contains 2 items assessing sleep quality and 24 items assessing the frequency of sleep disorder symptoms rated on a 5-point scale; it provides normed T-scores for 6 scales. Total T-scores above 70 represent the clinically significant range. Sleep quality was assessed using two items from the Sleep Disturbance Scale for Children: 5-point scales of total sleep time and sleep onset latency.

The Lithuanian version of the Child Behaviour Checklist (CBCL) was filled out by the parents of patients (CBCL 6/18, Achenbach and Resorla, 2001). The questionnaire used consisted of 112 items to assess the child's behavioural problems over the preceding

6 months. Child Behaviour Checklist scores above normal values, indicative of behavioural problems, were calculated according to gender: boys – scores >50.72 , girls – scores >46.11 ($>\text{mean} + \text{standard deviation}$).

We investigated the duration of epilepsy, presence of seizures over the preceding 6 months, seizure frequency and seizure severity (Hague scale) in children with RE. Seizure frequency was noted mainly by recall and in some patients by a seizure diary. Seizure frequency over the preceding year was assessed using a 5-point scale.

All patients receiving AED except one were on monotherapy during the time of the study.

EEG was performed according to the international 10–20 system with average referential (Medtronic, Brain Explorer, 28 amplifier system, Galileo NT DEEG software; Cadwell Laboratories, Inc. Kennewick, JAV, 1999, Cadwell Easy II EEG software). The following EEG parameters were evaluated: spike localisation and spike index (number of spikes/min) during I–II slow sleep stages and during wakefulness. All EEG recordings were analysed manually. An automatic spike detection method was applied for 35 EEG data.

RE patient groups

According to the presence of seizures over the preceding 6 months, patients with RE were divided into a group of patients without seizures (group A1 (RE, seizure(-)/6mo)) and a group of patients who had had seizures (group A2 (RE seizure(+)/6mo)).

Patients with RE were divided according to treatment into a group of patients with repeated seizures during treatment with their first AED monotherapy (group B1, more difficult to treat RE) and a group of patients who had not been treated with AED or had been treated with a single AED (group B2).

There were no significant differences according to age and gender between the RE patient groups and the comparison group.

2.2. Stage II: investigation of visual-motor simple reaction time

Inclusion criteria were the following: not taking CNS-active medications (except AED) at the time of the investigation and 2 days before it, not taking caffeine products at the time of investigation and not having seizures 2 days before investigation, and maintaining a usual sleep regimen. Patients with modified/adapted curriculum were excluded. There were 49 RE patients and 25 comparison group patients enrolled at this stage. All patients were investigated at the same time of the day and at the same place. This task was designed

to measure visual-motor response to a target that appeared at random time intervals. The total time (ms) of 100 pressed targets (dominant hand) was calculated.

2.3. Stage III: automatic spike detection method

In collaboration with VU FMI, we automatically and manually analysed 20 EEG from RE patients and 15 EEG from patients without epilepsy. Since morphological filtering has quite a high percentage of detection, this method was chosen for spike detection. Furthermore, important spike characteristics were calculated. The automatically and manually calculated data were compared. The methods that were developed were eventually merged with the EEG database.

2.4. Statistical analysis

Statistical data processing was performed by the SPSS 17.0 program. Data of different groups were compared using parametric and non-parametric statistical tests. For the numeric data satisfying the condition of normality, the Student t-test was performed, and we compared other groups of data according to Mann-Whitney U non-parametric test, χ^2 test. Correlation was evaluated by Spearman coefficient. Differences between the more than two groups were analysed with one-way analysis of variance (ANOVA). We used binary logistic regression to investigate the relationship between categorical variables. For statistical analysis, p-value<0.05 was defined as statistically significant.

3. RESULTS

3.1 Stage I: investigation of sleep, behavioural disorders and clinical, EEG data

Sleep disorders

We identified 30 (40.0%) patients with clinically significant sleep disorders in all patients with RE group. Our data showed that 51% of RE seizure(+)/6mo patients had sleep disorders compared with 19.2% of the RE seizure(-)/6mo patients ($\chi^2=7.153$, $p=0.007$).

We found that only those RE patients who experienced seizures over the preceding 6 months had significantly higher scores for disorders of excessive daytime sleepiness, disorders of sleep breathing, disorders of sleep-wake transition and worse sleep quality: longer sleep onset latency than the comparison group patients. Sleep scores of RE patients who had had no seizures over the preceding 6 months did not differ significantly from the comparison group. There were no significant differences in sleep duration (Table 1).

Table 1. Means and standard deviations of the SDSC scores in the comparison group and groups of patients with RE

SDSC scores	Comparison group (N=32)	RE total group (N=75)	RE patient groups according to the presence of seizures/6 months	
			Seizure(-)/6mo group (N=26)	Seizure(+)/6mo group (N=49)
Disorders of arousal	58.7±15.0	54.5±14.0	55.8±12.9	53.7±14.6
Disorders of initiating and maintaining sleep	56.1±10.0	59.1±11.4	55.5±7.9	61.0±12.0
Disorders of excessive daytime sleepiness	51.6±9.5	55.9±14.4	54.3±11.5	56.7±15.7*
Disorders of sleep breathing	49.5±6.5	52.7±11.7	51.8±10.0	53.2±12.5*
Sleep hyperhidrosis	49.9± 7.1	53.9±13.5	53.9±13.2	52.3±13.7
Disorders of sleep-wake transition	53.0±10.2	60.0±15.0**	57.0±10.6	61.6±16.8**
Total sleep problems	54.4±9.6	60.6±14.5*	57.5±10.7	62.2±16.0**
Sleep latency	1.6±0.6	1.9±0.8*	1.6±0.6	2.1±0.9**
Sleep duration	1.8±0.7	1.7±0.7	1.6±0.6	1.7±0.7

* $p<0.05$; ** $p\leq 0.01$, statistically significant difference compared with the comparison group patients (Student' t-test for disorders of initiating and maintaining sleep, Mann-Whitney *U* test for remaining data)

In order to investigate the patients with active epilepsy and to exclude the AEDs influence we divided RE seizure(+)/6mo patients into two groups: untreated and treated with AED. We found that treated (N=16) seizure(+)/6mo patients had significantly higher scores for disorders of sleep-wake transition and the longer sleep latency than the comparison group patients ($p=0.006$ and $p=0.018$; Mann-Whitney U test). Our data showed that untreated RE seizure(+)/6mo patients (N=33) had significantly higher scores for total sleep problems ($p=0.003$; Student T test), disorders of sleep-wake transition ($p=0.049$; Student T test), disorders of initiating and maintaining sleep and the longer sleep latency ($p=0.006$, $p=0.008$, Mann-Whitney U test) than the comparison group patients.

Behavioural disorders

We identified 19 (25.3%) patients with CBCL scores above normal values, indicating behavioural disorders, in all patients with RE group.

We found that only those RE patients who experienced seizures over the preceding 6 months had significantly higher CBCL scores for social problems, thought problems, attention problems, and aggressive behavior compared with the comparison group patients. The CBCL scores of RE patients who had not had seizures over the preceding 6 months did not differ significantly from the comparison group (Table 2).

Table 2. Means and standard deviations of the CBCL in the comparison group and groups of patients with RE

CBCL score	Comparison group (N=32)	RE Total group (N=75)	RE patient groups according to the presence of seizures/6 months	
			Seizure (-)/6mo group (N=26)	Seizure (+)/6mo group (N=49)
Anxious/Depressed	4.5±3.4	5.5±3.2	4.7±3.2	5.9±3.1
Withdrawn	2.6±2.3	2.7±2.6	2.5±2.4	2.8±2.8
Somatic Complaints	4.0±3.9	3.3±2.8	2.8±2.3	3.6±3.0
Social Problems	3.5±3.0	4.8±3.5	3.9±3.2	5.2±3.5*
Thought Problems	2.0±1.9	3.5±4.6*	2.4±2.2	4.1±5.3*
Attention Problems	5.0±3.6	6.5±3.7*	4.9±3.2	7.4±3.7**
Delinquent Behaviour	2.3±2.3	2.8±2.2	2.9±2.4	2.7±2.1
Aggressive Behaviour	5.6±4.4	7.9±5.2*	7.0±5.2	8.4±5.2*
CBCL total scores	29.6±19.0	36.6±19.8	30.8±18.8	39.6±19.9*

* $p<0.05$; ** $p\leq 0.01$, statistically significant difference compared with the comparison group patients (Student't –test for social, attention problems and aggressive behaviour; Mann-Whitney U test for remaining data)

If divided according to AED treatment, untreated (N=33) seizure(+)/6mo patients had significantly higher CBCL scores for thought problems than the comparison group patients ($p=0.024$ Mann-Whitney U test). Treated (N=16) patients had significantly higher CBCL scores for social problems, attention problems, and aggressive behaviour than the comparison group patients ($p=0.010$; $p<0.001$; $p=0.015$ Mann-Whitney U test).

Correlations of sleep, behavioural problems, and clinical variables

Binary logistic regression analysis was performed to determine the association between sleep problems and behavioural problems in 75 patients with RE. Patients with clinically significant sleep problems were ten times as likely (the change in the odds ratio $\exp(B)=10.286$, $p<0.001$) to have total scores of CBCL above normal values, which is indicative of behavioural problems.

RE patients with clinically significant sleep problems had significantly higher all scores on the CBCL, than RE patients without sleep problems ($p<0,05$).

No statistically significant relationships between epilepsy duration, seizure frequency and severity (Hague seizure scale), and sleep problems were found.

We found weak positive correlations between duration of epilepsy and scores for aggressive behavior (Pearson's rank correlation coefficient, $r=0.236$, $p=0.042$), weak negative correlations between Hague seizure severity scale (the lower the score, the more severe seizures) and scores for social problems ($r=-0.283$, $p=0.017$), weak negative correlations between Hague scale and scores for attention problems ($r=-0.257$, $p=0.031$)

ANOVA with post hoc T-testing (Bonferroni) showed a significant difference in scores for anxiety/depression between the groups of patients according the seizure frequency ($F=4.978$, $p=0.003$). RE patients with seizure frequency 1–2/year had higher scores, than patients who had no seizures last 12 months ($p=0.006$) (Figure 1).

The presence of additional extrarolandic focus- (frontal (F) discharges) in addition to centrottemporal discharges) and focal-specific discharges spreading to CT-CFT, CT-CPT area (CT – centrottemporal, CFT – centrofrontotemporal, CPT – centroparietotemporal) were related to higher scores on the social problems ($r=0.316$, $p=0.006$), thought problems ($r=0.239$, $p=0.039$), attention problems ($r=0.336$, $p=0.003$), delinquent behavior ($r=0.270$, $p=0.019$), aggressive behavior ($r=0.273$, $p=0.018$) subscales in the complete RE patient group (Spearman's rank correlation coefficient, week correlation).

ANOVA with post hoc T-testing (Bonferroni) showed a significant difference in scores for anxiety/depression between the groups according to the spike frequency during sleep ($F=3.210$, $p=0.012$). RE patients with spike frequency 36-53/min, 54–71/min had higher scores for anxiety/depression than patients with spike frequency 18–35/min ($p=0.023$ and $p=0.05$) (Figure 2).

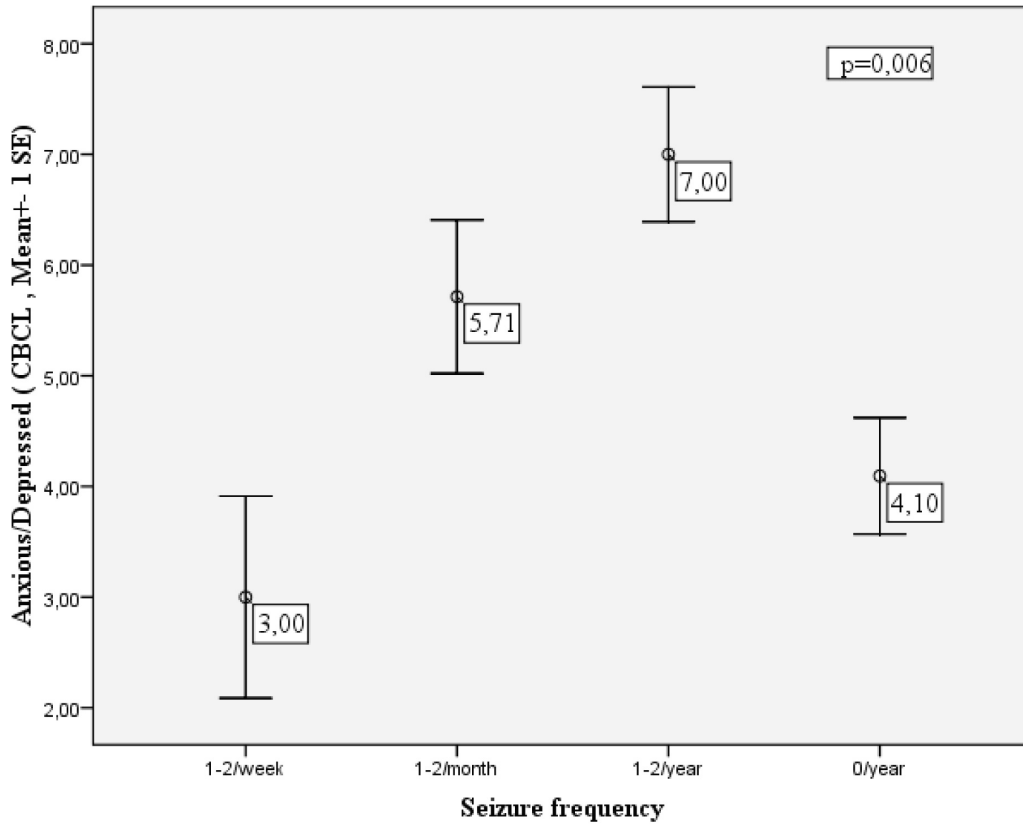


Figure 1. CBCL scores for anxiety / depression according to the seizure frequency

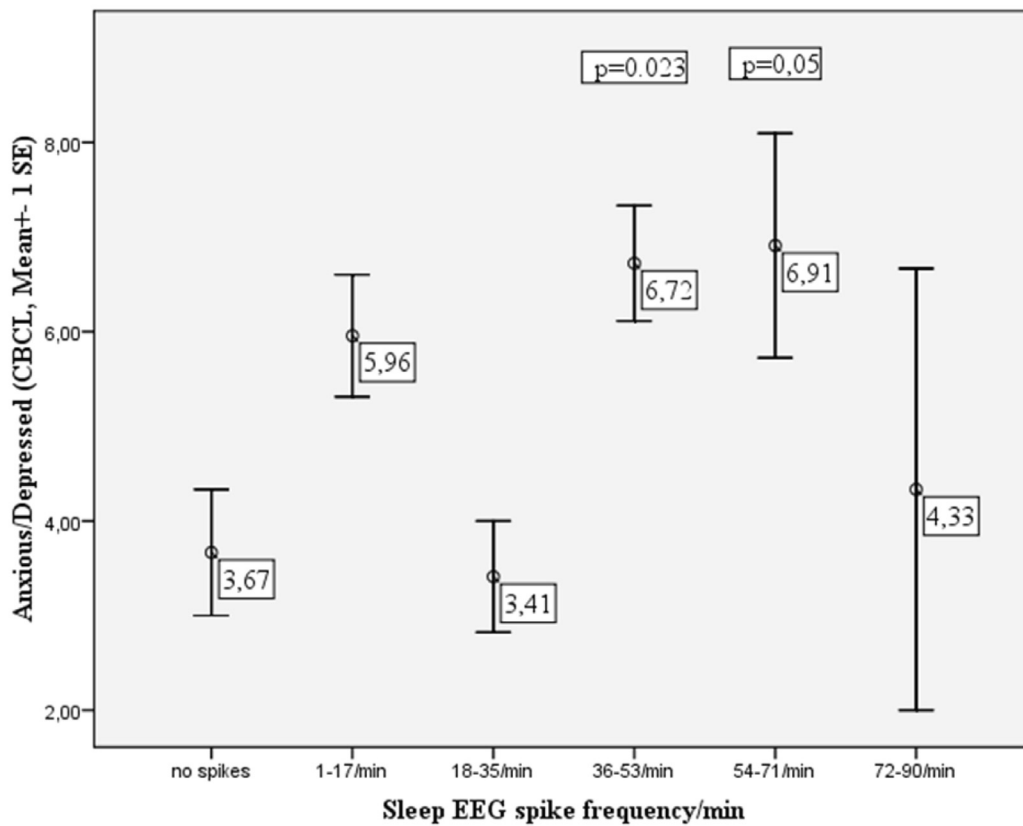


Figure 2. CBCL scores for anxiety / depression according the spike frequency during sleep

Group of patients with more difficult to treat RE

Binary logistic regression analysis was performed to determine the association between EEG data and more difficult to treat RE in 75 patients with RE. If EEG showed the discharges, spreading to other than CT zones (CPT, CFT, F), the patient was four times as likely to have more difficult to treat RE (the change in the odds ratio $\exp(B)=4.397$, $p=0.020$).

According to the sleep spike frequency patients with RE were divided into the group of patients with spike frequency $<37/\text{min}$ and the group of patients with spike frequency $>37/\text{min}$. If EEG showed the sleep spike frequency higher $37/\text{min}$, the patient was three times as likely to have more difficult to treat RE ($\exp(B)=3.937$, $p=0.039$).

3.2. Stage II: simple reaction time

RE patients did not differ significantly in simple reaction time compared with the comparison group.

We found significant difference in simple reaction time between the RE patients groups.

ANOVA with post hoc T-testing (Bonferroni) showed a significant difference in simple reaction time between the groups according the spike frequency during sleep

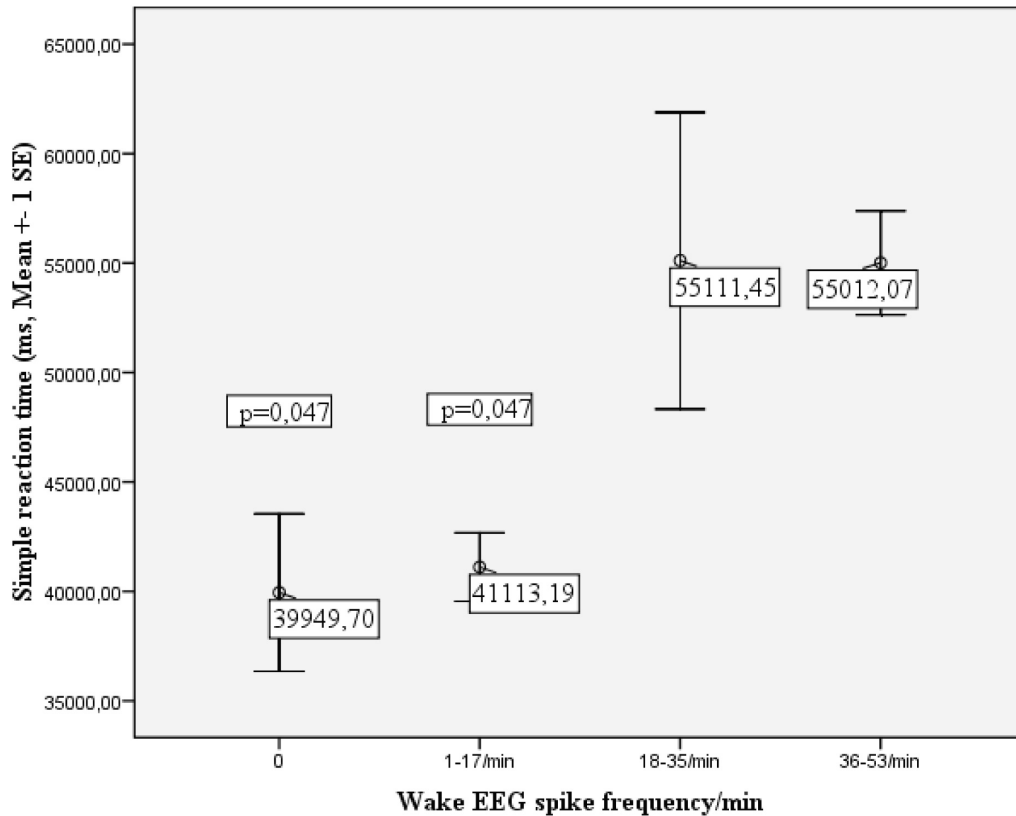


Figure 3. Simple reaction time according the wake spike frequency

($F=4,314$, $p=0,009$). RE patients with spike frequency 18–35/ min had longer simple reaction time than patients with spike frequency 1–17/ min and 0/ min ($p=0.047$) (Figure 3).

3.3. Stage III: automatic EEG spike detection

Automatic spike detection by using morphological filtering was used in the collaboration with VU FMI. The morphological filter was applied to the EEG data and spikes were detected and marked (Figure 4).

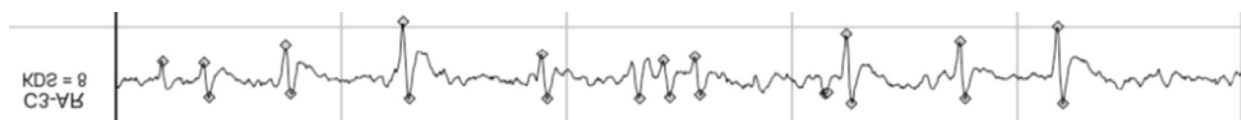


Figure 4. Epileptiform spikes marked by morphological filter

The parameters of EEG signals were calculated. An EEG signal database was generated. All calculations were performed on a grid. The resulting filter recognised all of the known epileptic spikes in clear signals. Unfortunately, it also recognised spikes not related to epilepsy and detected a lot of false positives in noisy areas. The total accuracy of the performance of the morphological filter was 88.0% in clear signals (Table 3).

Table 3. Automatically detected EEG spikes and manually counted EEG spikes

EEG	Manual spike count	Automatic spike count	Percent
Sleep	307	349	88,0%
Wake	-	327	-
Sleep noisy signal	218	1891	11,5%
Sleep clear signal	218	254	85,8%

The present paper is the first step towards the creation of an automatic EEG detection algorithm. The National Clinical Decision Support System (*Nacionalinė klinikinių sprendimų palaikymo sistema (NKSPS)*) is being developed since 2012. The programs that were designed have been integrated into the EEG database and web portal <http://eeg.markauskas.com> (username: eeg, password: 85eeg25).

3.4. The scheme of associations between EEG data, sleep, behavioural problems and clinical characteristics in RE

The research results and conclusions are summarized in Figure 5.

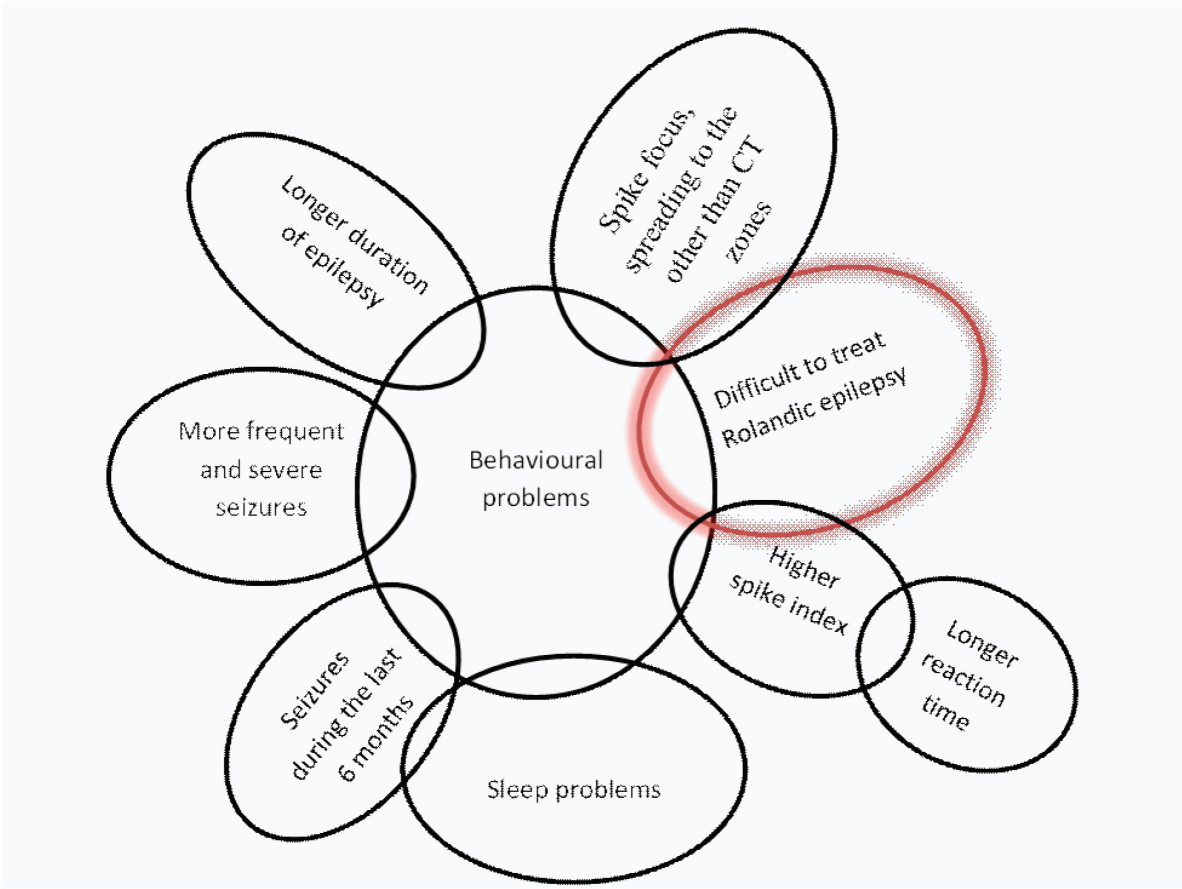


Figure 5. The scheme of associations between EEG data, sleep, behavioural problems and clinical characteristics in RE

4. CONCLUSIONS

1. Sleep onset latency was significantly longer and SDSC scores were significantly higher for disorders of sleep breathing, disorders of excessive daytime sleepiness, and disorders of sleep-wake transition in RE patients who had had seizures over the preceding 6 months than in the comparison group patients.
2. CBCL scores were significantly higher for social problems, thought problems, attention problems, and aggressive behaviour in RE patients who had had seizures over the preceding 6 months than in the comparison group patients.
3. Behavioural problems were associated with longer epilepsy duration, more frequent and more severe seizures, sleep problems, and sleep EEG data (spike frequency greater than 35/min) and spike focus, spreading to zones other than the centrotemporal).
4. Wake EEG spike index greater than 17 spikes/min was related to longer simple reaction time.
5. Behavioural problems and EEG data (sleep spike frequency greater than 37 spikes/min and spike focus spreading to zones other than the centrotemporal) were related to the more difficult to treat RE.
6. Morphological filtering could be performed for automatic spike detection: the program had 88.0% accuracy compared to the manually calculated data.

5. IMPLICATIONS FOR CLINICAL PRACTICE

1. It is important to evaluate the patients with RE for sleep and behavioural problems and treat them if needed and especially to investigate patients with more difficult to treat RE for behavioural problems.
2. In order to determine which patients are at risk of having more difficult to treat RE, it is appropriate to investigate behavioural problems, sleep EEG spike index, and localisation (important risk factors: spike frequency greater than 37 spikes/min; spike focus spreading to the CFT, CPT, and F zones; and behavioural problems).

6. PUBLICATIONS AND SCIENTIFIC CONFERENCE REPORTS

Publications

1. Kazakevičiūtė M, Juozapavičius A, Samaitienė R. Morphological Filtering of EEG. *Materials physics and mechanics* 2010; 9(3): 185–193.
2. Juozapavičius A, Bacevičius G, Bugelskis D, Samaitienė R. EEG analysis-automatic spike detection. *Nonlinear analysis : modelling and control* 2011; 16(4): 375–386.
3. Samaitienė R, Norkūnienė J, Jurkevičienė G, Grikinienė J. Behavioral Problems in Children With Benign Childhood Epilepsy With Centrotemporal Spikes Treated and Untreated With Antiepileptic Drugs. *Medicina* 2012; 48(7): 338–344.
4. Samaitienė R, Norkūnienė J, Tumienė B, Grikinienė J. Sleep and behavioral problems in Rolandic epilepsy. *Pediatr Neurol* 2013; 48(2): 115–122.

Conference reports

1. Samaitienė R, Norkūnienė J. Behavioral problems of treated and nontreated children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. 11th Conference of Baltic Child Neurology Association, June 16–18, 2011, Riga, Latvia (oral report).
2. Samaitienė R. Sleep and behavioural problems in Rolandic epilepsy. 12th Conference of Baltic Child Neurology Association, May 28-01, 2013, Kaunas, Lithuania (oral report).
3. Samaitiene R, Juozapavicius A, Bacevicius G. The sleep and behavioral problems in treated and untreated children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2011; 52(suppl. 6): 124, Special Issue: 29th International Epilepsy Congress, Rome, 28th August–1st September 2011 (poster report).
4. Samaitiene R. Behavioural problems and EEG characteristics of children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes. *Epilepsia* 2012; 53 (suppl. 5): 221-222. 10th European Congress on Epileptology, London, England, 30th September–4th October, 2012 (poster report).

7. SUMMARY IN LITHUANIAN

Darbo aktualumas

Gerybinė idiopatinė vaikystės epilepsija su centrotemporalinėmis iškrovomis (Rolando epilepsija, RE) yra dažniausia vaikų židininė epilepsija. Jai būdingi trumpi, paprasti židininiai orofacialiniai motoriniai ir (ar) sensoriniai priepuoliai, kurie gali būti su antrine generalizacija. Dažniausiai priepuoliai įvyksta miegant arba prabundant. Tarpriepuolinėje EEG registruojami pikai, pikas-banga kompleksai centrotemporalinėse srityse (kitose smegenų srityse irgi gali būti pikų iškrovų). Pikų iškrovos miego metu labai pagausėja ir gali būti tai viename, tai kitame smegenų pusrutulyje.

Vertindami išnagrinėtą literatūrą darome išvadą, kad nors RE būdinga gerybinė eiga, beveik pusė sergančiųjų RE turi įvairaus laipsnio pažintinių, neuropsichologinių bei elgesio problemų. Ir pažintinių, ir dėmesingumo įgūdžių sutrikimai Rolando epilepsijos atveju išryškėja aktyvios epilepsijos fazės metu. Literatūroje nurodoma, kad elgesio sutrikimai epilepsijos eigoje turi tendenciją išlikti arba net pablogėti, tačiau tyrimų, kuriuose nagrinėjama Rolando epilepsija sergančių pacientų elgesio problemos bei aktyvios epilepsijos įtaka nėra daug.

Epilepsija sergantiems vaikams dažniau randami miego sutrikimai. Išnagrinėtoje literatūroje nepakanka duomenų apie miego sutrikimus RE pacientams bei jų įtaką epilepsijai. Neradome tyrimų, nagrinėjančių RE pacientų miego sutrikimų ir aktyvios epilepsijos fazės ryšį.

Literatūroje nurodoma, kad pažintiniai ir elgesio sutrikimai yra susiję su specifinėmis netipinėmis EEG charakteristikomis bei dažnomis pikų iškrovomis. Skiriasi įvairių autorių duomenys apie tai, ar tarpriepuolinės epilepsiforminės pikų iškrovos turi įtaką pažintinėms funkcijoms: vizualinio-erdvinio suvokimo ir dėmesingumo procesams.

Literatūroje radome tik pavienių duomenų apie sunkiau gydomą RE. Lieka neaišku, kokie veiksniai yra svarbūs prognozuojant tai, kurie pacientai gali sirgti sunkiau gydoma RE forma.

EEG pikų skaičiavimo algoritmai yra kuriami nuo 1970 metų. Tačiau iki šiol jie nėra rutiniškai naudojami klinikinėje praktikoje ir patikimas automatinis pikų paieškos metodas nesukurtas.

Tyrimų, nagrinėjančių miego, elgesio problemų bei EEG pakitimų ir klinikinių duomenų sąsajas RE pacientų, kurie patiria bei kurie nepatiria priepuolių paskutinius 6 mėnesius, rasti nepavyko. Neradome tyrimų, kuriuose būtų lyginti vaikai (elgesio, miego bei EEG duomenys), sergantys Rolando epilepsija ir gydomi antruoju vaistu nuo epilepsijos

(VNE) arba politerapija dėl besikartojančių epilepsijos priepuolių pirmojo VNE fone, bei vaikai, kurie gydomi pirmo pasirinkimo VNE monoterapija.

Nors elgesio bei miego sutrikimai turi įtakos Rolando epilepsija sergančių pacientų gyvenimo kokybei, nėra tikslų rekomendacijų, kokiais atvejais tikslinga detaliai tirti pacientą dėl šių sutrikimų.

Darbo tikslas

Šio darbo tikslas – įvertinti Rolando epilepsija sergančių vaikų miego ir elgesio problemas bei jų sąsajas su klinikiniais, EEG duomenimis, vizualinės-motorinės reakcijos laiko duomenimis.

Darbo uždaviniai

1. Ištirti Rolando epilepsija sergančių vaikų miego problemas.
2. Ištirti Rolando epilepsija sergančių vaikų elgesio problemas.
3. Įvertinti Rolando epilepsija sergančių vaikų elgesio problemų ryšį su epilepsijos trukme, priepuoliais, miego sutrikimais ir EEG pakitimais.
4. Įvertinti RE sergančių pacientų reakcijos laiko ir miego bei elgesio problemų, EEG pakitimų sąsajas.
5. Įvertinti veiksnius, turinčius įtaką sunkiau gydomų Rolando epilepsija sergančių pacientų grupei.
6. Bendradarbiaujant su VU MIF sukurti automatinę epilepsiforminių pikų nustatymo metodiką ir atlikti automatinę pikų paiešką.

Darbo mokslinis naujumas

Miego bei elgesio sutrikimai ir klinikinės sąsajos Rolando epilepsija sergantiems pacientams, kurie patiria bei kurie nepatiria priepuolių paskutinius 6 mėnesius, buvo analizuotos pirmą kartą. Elgesio problemų bei EEG pakitimų sąsajos su sunkiau gydoma Rolando epilepsija buvo analizuotos pirmą kartą.

Gauti duomenys suteikė informacijos apie miego bei elgesio sutrikimus ir aktyvios epilepsijos įtaką Rolando epilepsija sergantiems pacientams, apie sunkiau gydomų pacientų EEG pakitimų bei elgesio ypatumus.

Grid našių skaičiavimų technologija EEG analizei panaudota pirmą kartą Lietuvoje. Bendradarbiaujant su MIF sukurtas pikų atpažinimo ir analizės algoritmas. Atlikome pirmuosius EEG pikų kiekio automatinio algoritmo kūrimo darbus Lietuvoje.

Pacientai ir metodai

Pacientus tyrėme 2010 m. kovo–2013 m. kovo mėnesiais Vaikų ligoninėje, Viešosios įstaigos Vilniaus universiteto ligoninės Santariškių klinikų filiale (VŠĮ VUL SK), Vaikų neurologijos skyriuje (iki 2011 m. – Vilniaus universiteto vaikų ligoninėje). Gavome Vilniaus regioninio biomedicininį tyrimų etikos komiteto leidimą tyrimui atlikti Nr. 158200-05-185-056LP22. Pacientus tyrimui pasirinkome pagal nustatytus įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus.

Pacientams Rolando epilepsijos klinikinė forma buvo diagnozuota pagal klinikinius priepuolių požymius ir pakitimus budrumo ir miego elektroencefalogramose bei patvirtinta pagal kriterijus, priimtus Tarptautinės lygos prieš epilepsiją 1989 m. (angl. *International League Against Epilepsy* (ILAE)) bei vėlesnius ILAE papildymus.

Sergantys Rolando epilepsija vaikai buvo suskirstyti į grupes pagal priepuolių pasikartojimą per paskutinius 6 mėnesius bei kitus klinikinius duomenis.

Lyginamoji grupė

Į lyginamąją grupę buvo įtraukti pacientai, tyrimo laikotarpiu atsitiktine tvarka paguldyti į Vaikų neurologijos skyrių dėl kitų nei epilepsija ligų.

Tyrimo etapai

Pirmas tyrimo etapas

Nuosekliai iširti 6–11 metų amžiaus 75 Rolando epilepsija sergantys pacientai bei 32 lyginamosios grupės pacientai. Buvo renkama pacientų anamnezė ir vertinama priepuolių pobūdis, kiekis, pasikartojimas per paskutinius 6 mėnesius. Priepuolių dažnis per paskutinių 12 mėnesių laikotarpį buvo vertinamas naudojant 1–5 balų skalę. Priepuolių sunkumą vertinome pagal Hague skalę Epilepsijos trukmė buvo nustatoma skaičiuojant laikotarpį nuo pirmojo pastebėto neprovokuoto priepuolio iki tyrimo pradžios. Buvo įvertinta abiejų tiriamųjų grupių vaikų klinikinė ir neurologinė būklė. Sergantiems epilepsija tiriamiesiems buvo atlikti galvos kompiuterinės tomografijos ir (ar) branduolių magnetinio rezonanso tyrimai bei registruota EEG budrumo ir miego metu. Lyginamosios grupės pacientams buvo atlikta budrumo EEG. Klausimynais buvo vertinami pacientų miego ir elgesio sutrikimai. Elgesio sutrikimai per paskutinius 6 mėnesius buvo vertinami pasitelkiant CBCL (angl. *Child Behavior Checklist*) klausimyną, o miego – pagal vaikų miego sutrikimų skalę (SDSC) (angl. *Sleep Disturbance Scale for Children*, pagal Bruni, 1996).

Antras tyrimo etapas

Šiame etape tyrėme pacientų reakcijos laiką. Pacientus tyrimui pasirinkome pagal nustatytus įtraukimo ir neįtraukimo į tyrimą kriterijus. Mūsų tyrime buvo analizuojamas paprastos motorinės reakcijos į vizualinį stimulą laikas, kai pasirodo vienas stimulus ir skaičiuojamas vienas reakcijos į jį atsakas (reakcijos laiko tyrimas). Tiriamasis turėjo paspausti 100 taikinių dominuojančia ranka. Abiejų grupių vaikų (lyginamosios grupės ir sergančiųjų epilepsija) reakcijos greitis tirtas tomis pačiomis sąlygomis vieną kartą.

Šiame etape dalyvavo Rolando epilepsija sergančių pacientų grupės 49 vaikai bei lyginamosios grupės 25 vaikai, atitikę įtraukimo kriterijus.

Trečias tyrimo etapas

Trečiame etape tyrėme pacientų EEG. Pikų skaičiavimą RE sergantiems 75 pacientams atlikome rankiniu būdu. Automatinis pikų nustatymas buvo pritaikytas 35 pacientų EEG duomenims. Tarp pastarųjų pacientų 20 sirgo Rolando epilepsija, 15 pacientų epilepsija nesirgo. EEG automatinio būdu buvo analizuojamos surandant pikus morfologinio filtro metodu, skaičiavimus pagreitinant *Grid* technologija ir bendradarbiaujant su Vilniaus universiteto Matematikos ir informatikos fakultetu.

Statistinė duomenų analizė

Apskaičiuotas reprezentatyvios imties dydis: 74 vaikai. Grupių klinikiniai ir demografiniai rodikliai pateikti naudojant aprašomąją statistiką. Vidurkiai pateikti su standartinėmis vidurkio paklaidomis (vidurkis \pm standartinis nuokrypis). Skirtumams tarp požymių įvertinti, kai lyginamos dvi grupės, buvo naudojamas Studento t-testas nepriklausomoms imtims, jei duomenys pasiskirstę pagal normalųjį dėsnį, kitais atvejais taikėme Mann–Whitney U testą bei χ^2 kriterijų.

Skirtumams tarp tolydžių požymių įvertinti, kai lyginamos daugiau nei dvi grupės, buvo naudojama dispersinė analizė (ANOVA). Tam, kad nustatyčiau, kurių imčių vidurkiai statistiškai reikšmingai skiriasi, naudojome aposteriorinius kriterijus. Galimo ryšio tarp duomenų ieškojome naudodami Spearmano koreliacinę analizę. Dvireikšmė logistinė regresija buvo naudojama dvireikšmių kintamųjų įtakai analizuoti.

Patikimumo lygmuo (p), mažesnis už 0,05, buvo laikomas statistiškai reikšmingu. Statistinė duomenų analizė atlikta naudojant programinę įrangą SPSS v. 17.

Tyrimų rezultatai

Pirmojo etapo duomenų apibendrinimas

Miego sutrikimai

Mūsų tyrimo duomenimis, 40,0 % pacientų bendroje Rolando epilepsija sergančiųjų grupėje turėjo kliniškai reikšmingų miego sutrikimų bent vienoje iš tirtų skalių. Nustatėme, kad patikimai skyrėsi pacientų, turinčių miego problemų, skaičius grupėse: patyrusių priepuolių per paskutinius 6 mėnesius grupėje 51 % vaikų turėjo miego sutrikimų bent vienoje iš tirtų skalių, palyginti su 19,2 % vaikų, kurie priepuolių per paskutinį pusmetį nepatyrė ($\chi^2=7.153$, $p=0.007$).

Mūsų tyrime nauja yra tai, kad tik tiems RE pacientams, kuriems buvo priepuolių per paskutinius 6 mėnesius, nustatėme patikimai aukštesnius SDSC miego sutrikimų klausimyno įverčius: padidėjusį mieguistumą, kvėpavimo sutrikimus miego metu, miego ir budrumo ritmo sutrikimus bei ilgesnę miego latenciją, o tiems, kurie priepuolių paskutinį pusmetį neturėjo, minėti rodikliai nesiskyrė nuo lyginamosios grupės. Miego trukmės skirtumo tarp grupių nenustatėme (1 lentelė).

1 lentelė. Vaikų miego sutrikimų skalės (SDSC) įverčių palyginimas tarp grupių (vidurkis ir standartinis nuokrypis)

SDSC klausimyno skalės	Grupės		
	RE pacientai, kuriems per paskutinius 6 mėn. buvo priepuolių (N=49)	RE pacientai, kuriems per paskutinius 6 mėn. priepuolių nebuvo (N=26)	Lyginamoji grupė (N=32)
Prabudimo sutrikimai	53,7±14,6	55,8±12,9	58,7±15,0
Miego pradžios ir eigos sutrikimai	61,0±12,0	55,5±7,9	56,1±10,0
Padidėjęs mieguistumas	56,7±15,7*	54,3±11,5	51,6±9,5
Kvėpavimo sutrikimai miego metu	53,2±12,5*	51,8±10,0	49,5±6,5
Hiperhidrozė miego metu	52,3±13,7	53,9±13,2	49,9±7,1
Miego – budrumo ritmo sutrikimai	61,6±16,8**	57,0±10,6	53,0±10,2
Bendri T įverčiai	62,2±16,0**	57,5±10,7	54,4±9,6
Miego trukmė	1,7±0,7	1,8±0,7	1,8±0,7
Užmigimo latencija	2,1±0,9**	1,6±0,6	1,6±0,6

Lyginome RE sergančiųjų grupes su lyginamąja grupe. Žvaigždutės prie skaičiaus nurodo reikšmingumo lygmenį: * $p<0,05$; ** $p\leq 0,01$

Nagrinėjant įvairių veiksnių įtaką miegui svarbu pabrėžti, kad vaistai nuo epilepsijos daro įtaką miego struktūrai. Tam, kad iširtume pacientus, sergančius aktyvia epilepsija, ir atmestume VNE įtaką, priepuolių patyrusius per paskutinius 6 mėn. pacientus suskirstėme į dvi grupes: negydomus VNE (N=33) ir gydomus VNE (N=16). Mūsų tyrime tiek negydomi, tiek gydomi VNE pacientai turėjo patikimai aukštesnius nei lyginamosios grupės SDSC klausimyno miego ir budrumo ritmo sutrikimų įverčius bei ilgesnę miego latenciją ($p<0,05$). Tačiau tik negydomi VNE pacientai turėjo patikimai aukštesnius dar ir miego pradžios bei eigos sutrikimus bei bendros T skalės įverčius ($p<0,05$).

Elgesio sutrikimai

Mūsų tyrimo duomenimis 25,3% pacientų bendroje Rolando epilepsija sergančių vaikų grupėje turėjo kliniškai reikšmingų elgesio sutrikimų.

Paaikėjo, kad, suskirsčius pacientus pagal priepuolių pasireiškimą, tik tiems pacientams, kuriems buvo priepuolių per paskutinius 6 mėnesius, nustatėme patikimai aukštesnius CBCL skalių (socialinių sunkumų, mąstymo sunkumų, dėmesio sunkumų, agresyvaus elgesio bei bendrų sunkumų skalių) įverčius, o tiems, kurie priepuolių pastaruosius 6 mėnesius neturėjo, minėti rodikliai nesiskyrė nuo lyginamosios grupės (2 lentelė). Be to, suskirsčius patiriančių priepuolius per paskutinius 6 mėnesius grupės

2 lentelė. Vaikų elgesio klausimyno (CBCL) įverčių palyginimas tarp grupių (vidurkis ir standartinis nuokrypis)

CBCL klausimyno įverčiai	Grupės		
	RE pacientai, kuriems per paskutinius 6 mėn. buvo priepuolių (N=49)	RE pacientai, kuriems per paskutinius 6 mėn. priepuolių nebuvo (N=26)	Lyginamoji grupė (N=32)
Nerimastingumo / depresiškumo	5,9±3,1	4,7±3,2	4,5±3,4
Užsisklendimo / depresiškumo	2,8±2,8	2,5±2,4	2,6±2,3
Somatinių skundų	3,6±3,0	2,8±2,3	4,0±3,9
Socialinių sunkumų	5,2±3,5*	3,9±3,2	3,5±3,0
Mąstymo sunkumų	4,1±5,3*	2,4±2,2	2,0±1,9
Dėmesio sunkumų	7,4±3,7**	4,9±3,2	5,0±3,6
Taisyklių laužymo	2,7±2,1	2,9±2,4	2,3±2,3
Agresyvaus elgesio	8,4±5,2*	7,0±5,2	5,6±4,4
Bendrų sunkumų	39,6±19,9*	30,8±18,8	29,6±19,0

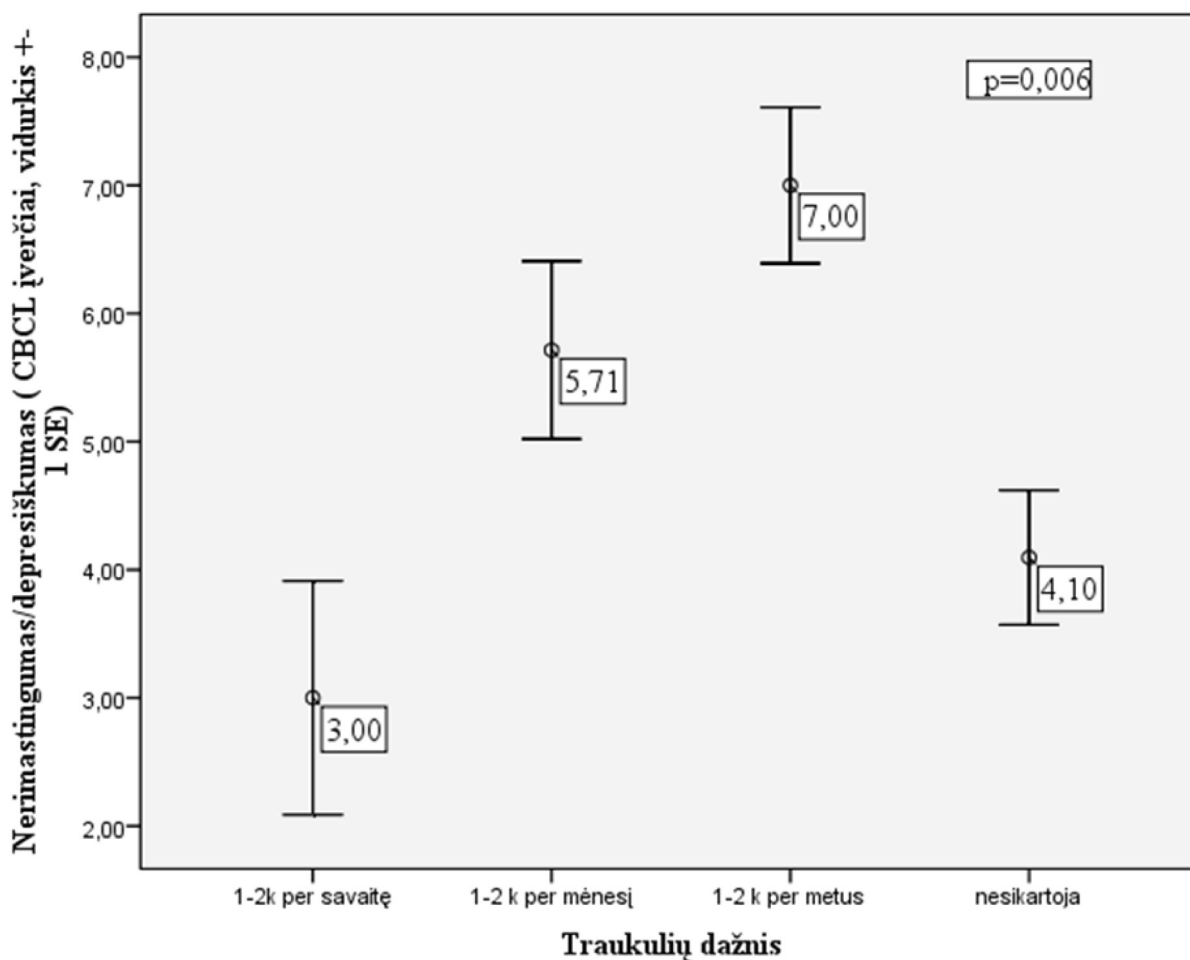
Lyginome RE sergančių vaikų grupes su lyginamąja grupe. Žvaigždutės prie skaičiaus nurodo reikšmingumo lygmenį: * $p<0,05$; ** $p<0,01$

tiriamuosius pagal gydymą, negydomi VNE pacientai turėjo patikimai aukštesnius nei lyginamosios grupės CBCL klausimyno mąstymo sunkumų įverčius ($p < 0,05$), o gydomi VNE pacientai, patiriantys priepuolių per paskutinį pusmetį, turėjo patikimai aukštesnius socialinių sunkumų, dėmesio sunkumų, agresyvaus elgesio bei bendrų sunkumų įverčius ($p < 0,05$).

Miego ir elgesio problemų bei klinikinių duomenų bei EEG duomenų sąsajos

Mūsų tyrimas patvirtino abipusį miego ir elgesio problemų ryšį. RE sergantys pacientai, kuriems yra kliniškai reikšmingų miego sutrikimų, turėjo 10 kartų didesnę galimybę nei kiti RE pacientai turėti didesnius nei normalūs CBCL klausimyno bendros skalės įverčius.

Pasikartojančių priepuolių įtaką elgesio problemoms patvirtina mūsų tyrime nustatytas priepuolių dažnio ryšys su nerimastingumo / depresiškumo sutrikimais. Pacientai, patiriantys priepuolius 1–2 kartus per metus, turėjo aukštesnius nerimastingumo / depresiškumo įverčius



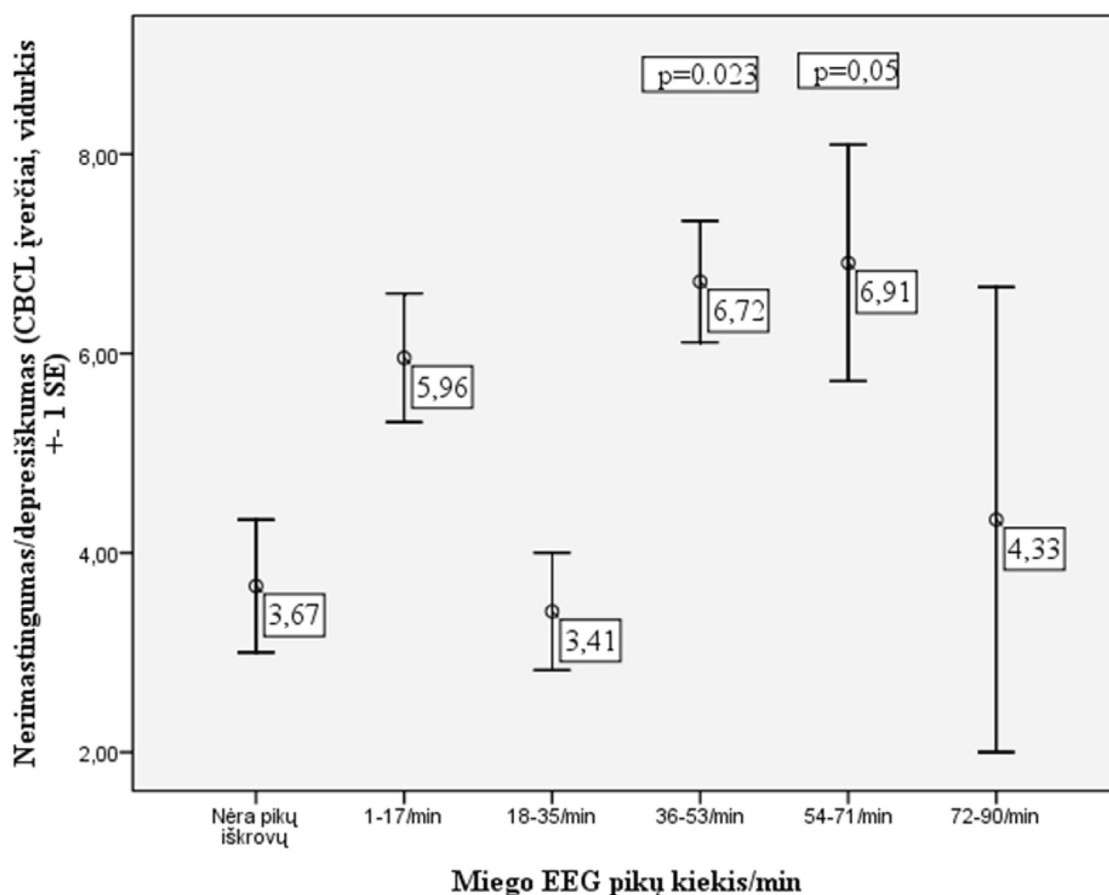
1 pav. Nerimastingumo / depresiškumo įverčių skirtumai tarp grupių pagal priepuolių dažnį

nei pacientai, kuriems priepuoliai nesikartojo per paskutinius 12 mėnesių (ANOVA, F kriterijaus reikšmė 4,978, $p=0,003$, Bonferroni kriterijus, $p=0,006$) (1 pav.).

Nustatėme, kad ilgesnė pacientų epilepsijos trukmė koreliavo su aukštesniais taisyklių laužymo balais ($r=0,236$, $p=0,042$). Hague priepuolių sunkumo skalė (kuo mažesnis įvertis, tuo sunkesni priepuoliai) silpnai neigiamai koreliavo su socialinių sunkumų bei dėmesio sunkumų įverčiais (atitinkamai $r=-0,283$, $p=0,017$ ir $r=-0,257$, $p=0,031$).

Mūsų duomenimis, teigiamai ir reikšmingai koreliavo pikų lokalizacija kitose nei centrotemporalinės srityse (kaktinių sričių iškrovos) bei iškrovos, plintančios į CT–CFT, CT–CPT sritis (CT – centrotemporalinės, CFT – centrofrontotemporalinės, CPT – centroparietotemporalinės sritys), bei socialinių sunkumų ($r=0,316$, $p=0,006$), mąstymo sunkumų ($r=0,239$, $p=0,039$), dėmesio sunkumų ($r=0,336$, $p=0,003$), taisyklių laužymo ($r=0,270$, $p=0,019$), agresyvaus elgesio ($r=0,273$, $p=0,018$) skalių įverčiai (Spearmano koreliacijos koeficientas r , silpna koreliacija).

Nustatėme, kad pikų indeksas miego metu turėjo įtakos nerimastingumo / depresiškumo skalės įverčiams. Naudojant ANOVA gauti reikšmingi nerimastingumo /



2 pav. Nerimastingumo / depresiškumo įverčių skirtumai tarp grupių pagal miego EEG pikų skaičių per minutę

depresijos įverčių vidurkių skirtumai tarp pacientų grupių pagal EEG pikų skaičių per minutę miego metu (F kriterijaus reikšmė lygi 3,210, $p=0,012$). Pacientai, kurių EEG pikų indeksas buvo 36–53 pikai per minutę, turėjo aukštesnius nerimastingumo / depresiškumo įverčius nei pacientai, kurių pikų indeksas buvo 18–35 pikai per minutę (Bonferroni kriterijus, $p=0,023$). Pacientai, kurių pikų indeksas buvo 54–71, taip pat turėjo aukštesnius nerimastingumo / depresiškumo įverčius nei pacientai, kurių pikų indeksas buvo 18–35 pikai per minutę (vidurkių skirtumas 3,50; Bonferroni kriterijaus stebimasis reikšmingumo lygmuo beveik pasiekė statistinio patikimumo ribą: $p=0,05$) (2 pav.).

Sunkiau gydomų pacientų grupė

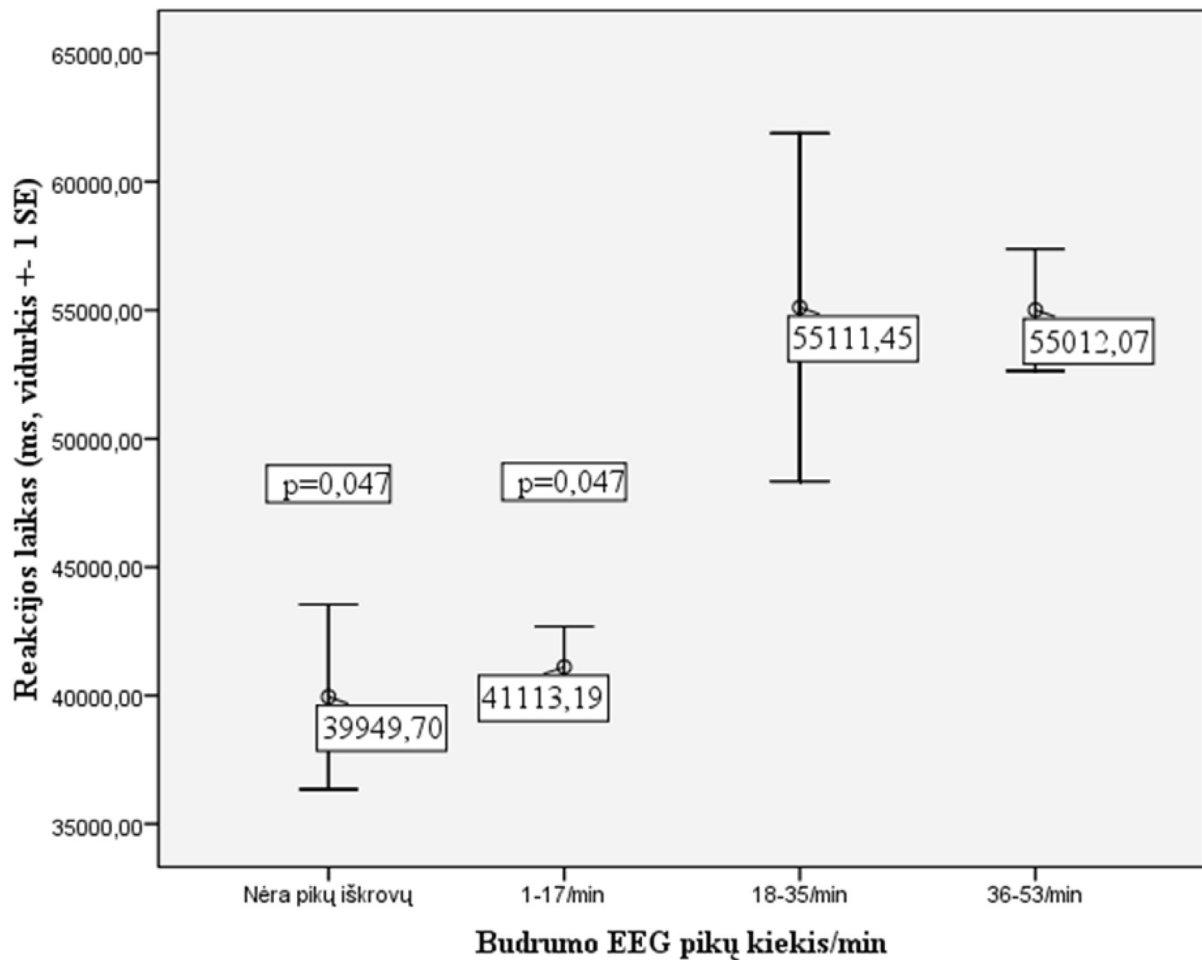
Bendroje Rolando epilepsija sergančių vaikų grupėje buvo 13 pacientų, kuriems skirtas gydymas antru vaistu nuo epilepsijos dėl dažnų priepuolių pirmojo VNE fone. Nustatėme silpną teigiamą koreliaciją tarp sunkiau gydomos epilepsijos formos ir CBCL bendros skalės įverčių ($r=0,322$, $p=0,005$) bei pikų iškrovų ir kitose nei CT zonose ($r=0,275$, $p=0,017$).

Atliktas binarinės logistinės regresijos testas parodė, kad epilepsija sergantys vaikai, turintys pikų iškrovų ir kitose nei centrotemporalinės srityse, turėjo keturis kartus didesnę galimybę nei kiti RE sergantys pacientai sirgti sunkiau gydoma epilepsijos forma (galimybių santykis $\exp(B)=4,397$, $p=0,020$).

Pagal pikų skaičių visus RE sergančius pacientus suskirstėme į dvi grupes: pacientų, turinčių miego EEG pikų skaičių, mažesni nei 37 pikai per minutę, ir pacientų, turinčių pikų skaičių, didesni nei 37 pikai per minutę. Atliktas binarinės logistinės regresijos testas parodė, kad epilepsija sergantys vaikai, kurių pikų skaičius miego EEG didesnis nei 37 pikai per minutę, turėjo tris kartus didesnę galimybę nei kiti RE sergantys pacientai sirgti sunkiau gydoma epilepsijos forma (galimybių santykis $\exp(B)=3,937$, $p=0,039$).

II etapo rezultatai: reakcijos laiko duomenys

Epilepsija sergančių vaikų reakcijos laikas patikimai nesiskyrė nuo lyginamosios grupės. Vertinome veiksnius, galinčius turėti reikšmės 49-ių tirtų Rolando epilepsija sergančių pacientų reakcijos laikui. Mūsų tyrimo duomenimis, pacientų reakcijos laikas skyrėsi priklausomai nuo pikų skaičiaus budrumo EEG. Naudojant ANOVA gauti reikšmingi reakcijos laiko skirtumai tarp Rolando epilepsija sergančių pacientų grupių pagal EEG pikų skaičių per minutę budrumo metu (F kriterijaus reikšmė lygi 4,314, $p=0,009$). Pacientams, kurių pikų skaičius 18–35 per minutę, reakcijos laiką nustatėme ilgesnį nei pacientams,



3 pav. Reakcijos laiko skirtumai tarp grupių pagal budrumo EEG pikų skaičių per minutę

kurių pikų skaičius buvo 1–17 per minutę arba nulinis (Bonferroni kriterijus, $p=0,047$) (3 pav.). Turime pažymėti, kad vaistus nuo epilepsijos vartojančių pacientų skaičius grupėse nesiskyrė. Todėl mes pritariame autoriams, kurie teigia, kad reakcijos laikas yra veikiamas epilepsiforminių išskrovų.

III etapo rezultatai: automatinė EEG pikų paieška

Algoritmas aptiktus pikus pažymėdavo (4 pav.). Morfologinio filtro programa veikė 88,0 % tikslumu, palyginti su Vaikų ligoninės VšĮ VUL SKF pateiktais duomenimis (3 lentelė). Šio disertacijoje pristatyto darbo pagrindu yra kuriamas EEG posistemis nuo 2012 m. pradėtame vykdyti projekte „Nacionalinė klinikinių sprendimų palaikymo sistema (NKSPS)“. Sukurta svetainė, kurios tikslas – kaupti EEG, analizuoti juose rastus pikus tiek rankiniu, tiek automatinio būdu: <http://eeg.markauskas.com.>, vartotojo vardas: eeg, slaptažodis 85eeg25.



4 pav. Morfoliginio filtro rasti epilepsinės formos pikai

3 lentelė. EEG signale programos aptiktų pikų skaičius palyginus su gydytojo rastu pikų skaičiumi

EEG	Gydytojo rastas pikų skaičius	Programos rastas pikų skaičius	Procentas
Miegas	307	349	88,0 %
Budrumas	-	327	-
Miegas, triukšmingas signalas	218	1891	11,5 %
Miegas, išvalytas signalas	218	254	85,8 %

Išvados

1. Vaikų, sergančių Rolando epilepsija ir patiriančių priepuolių per paskutinį pusmetį, miego latencija buvo patikimai ilgesnė bei SDSC klausimyno rodikliai (kvėpavimo sutrikimų miegant, miego ir budrumo ritmo bei padidėjusio mieguistumo sutrikimų) patikimai didesni nei lyginamosios grupės pacientų.
2. Vaikų, sergančių Rolando epilepsija ir patiriančių priepuolių per paskutinį pusmetį, CBCL rodikliai (socialiniai, mąstymo, dėmesio sunkumų bei agresyvus elgesio) buvo patikimai didesni nei lyginamosios grupės pacientų.
3. Elgesio problemos buvo susijusios su ilgesne epilepsijos trukme, sunkesniais ir dažnesniais priepuoliais, miego problemomis bei miego EEG pakitimais (didesniu nei 35/min. pikų skaičiumi bei pikų lokalizacija ir kitose nei centrotemporalinės srityse).
4. Budrumo EEG nustatytas didesnis nei 17/min. pikų skaičius buvo susijęs su ilgesniu reakcijos laiku.
5. Sunkiau gydoma Rolando epilepsija buvo susijusi su elgesio problemomis ir EEG pakitimais (didesniu nei 37/min. pikų skaičiumi miego EEG bei pikų lokalizacija ir kitose nei centrotemporalinės srityse).
6. Pikų skaičiavimas gali būti automatizuotas morfologinio filtro algoritmu: programa veikė 88,0 % tikslumu.

Praktiniai pasiūlymai

1. Tiriant RE sergančius vaikus rekomenduojama įvertinti elgesio bei miego problemas; ypač svarbu kryptingai tirti dėl elgesio problemų tuos pacientus, kurių priepuoliai yra gydomi sunkiau.
2. Prognozuojant, kurie pacientai gali sirgti sunkiau gydoma RE forma, tikslinga tirti elgesio problemas, EEG pikų lokalizaciją ir pikų skaičių miego metu (reikšmingi rizikos veiksniai: pikų skaičius, didesnis nei 37 per minutę, pikų lokalizacija kitose nei centrotemporalinės srityse bei nustatytos elgesio problemos).

7. BIOGRAPHY

Name: Rūta Samaitienė
Date of birth: 25 of October 1966
Address: Department of Child Neurology, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos, Santariskiu St. 7, LT-08406 Vilnius, Lithuania.
Phone (work): +37052720379
E-mail: ruta.samaitiene@vuvl.lt
Languages: Lithuanian – native, English, Russian, German

Medical education:

1985–1991 Faculty of Medicine of Vilnius University, program of Pediatric Studies
Graduated with honor
1991–1993 Residentsip in Pediatrics, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine of Vilnius University
1993–1995 Residentsip in Child Neurology, Department of Pediatrics, Faculty of Medicine of Vilnius University
2000 Received a Certificate of Electroencefalography Investigation and Evaluation
2003 Received a Certificate of Social Pediatrics

Work experience:

1994–1995 Vilnius Karoliniškių Outpatient Clinic
1995–2003 Vilnius City Clinical Hospital
1998–1999 Baltic American Clinic
1999–2008 Vilnius University Children's Hospital Child Development Centre
Since 2008 Department of Child Neurology, Children's Hospital, Affiliate of Vilnius University Hospital Santariskiu Klinikos
Since 2009 PhD student at Faculty of Medicine of Vilnius University

Postgraduate training:

- 1998** Training course in EEG at University of Kiel (German Christian-Albrechts Universität zu Kiel, CAU) and the North German Epilepsy Center of the German Red Cross, Germany
- 2003** The IFCN-EC refresher Course in Clinical Neurophysiology for Baltic States, Vilnius, Lithuania
- 2004** The Electroencephalography School, Vilnius, Lithuania
- 2007** International ILAE Course: 1th Baltic Sea Summer School on Epilepsy, Druskininkai, Lithuania
- 2008** International ILAE Course: 2th Migrating Course on Epilepsy, Trakai, Lithuania
- 2008** International Sleep Course in collaboration with European Chapter of IFCN Vilnius, Lithuania
- 2009** International ILAE Course : 3th Baltic Sea Summer School on Epilepsy, Kiel Germany
- 2009** Training Course in Department of Neuropediatrics, DRK Westend Clinic Berlin, Germany
- 2010** International ILAE Course: 4th Migrating Course on Epilepsy, Granavolen, Norway