



**УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И
МЕТОДИЈ“ ВО СКОПЈЕ
МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ**



Леарта Африм Аљири Адеми

**ЕЛЕКТРО-КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА
ЕПИЛЕПСИЈАТА ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ КАЈ ДЕЦА СО
МАЛИ ХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ (CNVs)**

Докторски труд

Скопје, 2026



УНИВЕРЗИТЕТ „СВ. КИРИЛ И МЕТОДИЈ“
ВО СКОПЈЕ

МЕДИЦИНСКИ ФАКУЛТЕТ

ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести



Леарта Африм Аљили Адеми

ЕЛЕКТРО-КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПИЛЕПСИЈАТА
ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ КАЈ ДЕЦА СО МАЛИ
ХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ (CNVs)

Докторски труд

Скопје, 2026



„SS. CYRIL END METHODIUS”
UNIVERSITY IN SKOPJE
MEDICAL FACULTY

Leartha Afrim Alili Ademi

ELECTROCLINICAL CHARACTERISTICS OF EPILEPSY IN
CHILDHOOD IN PATIENTS WITH COPY NUMBER VARIATIONS
(CNVs)

Doctoral Dissertation

Skopje, 2026

Докторанд:

ЛЕАРТА АФРИМ АЉИЛИ АДЕМИ

Тема:

ЕЛЕКТРО-КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПИЛЕПСИЈАТА ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ КАЈ ДЕЦА СО МАЛИ ХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ (CNVs)

Ментор:

Проф.д-р. ЕЛЕНА ШУКАРОВА АНЃЕЛОВСКА,

Универзитет „св. Кирил и Методиј” во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Комисија за одбрана:

Проф.д-р ФИЛИП ДУМА (претседател)

Универзитет „св. Кирил и Методиј” во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Проф.д-р. ЕЛЕНА ШУКАРОВА АНЃЕЛОВСКА,

Универзитет „св. Кирил и Методиј” во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Проф.д-р АСПАЗИЈА СОФИЈАНОВА,

Универзитет „св. Кирил и Методиј” во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Проф.д-р НИКОЛИНА ЗДРАВЕСКА,

Универзитет „св. Кирил и Методиј” во Скопје, Медицински факултет/ЈЗУ Универзитетска Клиника за детски болести

Проф.д-р АЛЕКСАНДАР ПЕТЛИЧКОВСКИ,

Универзитет „св. Кирил и Методиј” во Скопје, Медицински факултет/Институт за имунобиологија и хумана генетика

Научна област:

ПЕДИЈАТРИЈА

Датум на одбрана:

14.08.2026

ЕЛЕКТРО-КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПИЛЕПСИЈАТА ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ КАЈ ДЕЦА СО МАЛИ ХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ (CNVs)

– А п с т р а к т –

Епилепсијата во детската возраст претставува хетерогено невролошко нарушување со сложена етиологија, разновидни електроклинички манифестации и значајно влијание врз невноразвојниот исход. Во последните децении се повеќе се препознава улогата на генетските фактори во патогенезата на детската епилепсија, при што варијантите на бројот на копии (copy number variations – CNVs) претставуваат значаен механизам на геномска варијабилност поврзан со епилепсија и други невноразвојни нарушувања. CNVs претставуваат микроделеции или микродупликации на геномски сегменти кои можат да доведат до нарушена генска доза и дисфункција на невронските мрежи.

Целта на ова истражување беше да се испита дистрибуцијата и клиничкото значење на малите хромозомски промени кај деца со епилепсија и невноразвојни нарушувања, како и да се анализираат генотипско–фенотипските корелации помеѓу CNVs и електроклиничките карактеристики на епилепсијата. Посебен фокус беше ставен на проценка на влијанието на CNVs врз типот на епилепсија, типот на епилептични напади, EEG фенотипот и ризикот за фармакорезистентна епилепсија.

Истражувањето беше спроведено како ретроспективно–проспективна опсервациона студија која опфати 404 пациенти на возраст од 0 до 14 години. Генетската анализа беше извршена со array-компаративна геномска хибридизација (array-CGH) и/или fluorescence in situ hybridization (FISH). Врз основа на присуството на епилепсија и детектираните CNVs, пациентите беа поделени во три групи: деца со епилепсија и CNVs (Група А), деца со CNVs без епилепсија (Група Б1) и деца со епилепсија без детектирани CNVs (Група Б2).

Резултатите покажаа висока генетска хетерогеност, со CNVs распределени на повеќе автозомни и полови хромозоми. Најчести аберации беа идентификувани во регионите 14q11.2, 14q32.33, 1q21, 4p15–16, 16p11.2, 9p24.3, 15q11 и 22q11.21. Генерализираната епилепсија претставуваше доминантен електроклинички фенотип кај пациентите со CNVs, додека фокалната епилепсија беше поретка, но присутна во повеќе геномски региони. West синдромот беше детектиран кај повеќе независни локуси и беше конзистентно асоциран со хипсаритмија на EEG. Делециите во регионот 2q24.3, кои ги опфаќаат гените SCN1A, SCN9A и SCN7A, беа поврзани со фенотип конзистентен со Dravet синдром и рефрактерна епилепсија.

Статистичката анализа покажа дека присуството на CNVs е поврзано со потежок електроклинички фенотип и поголема зачестеност на фармакорезистентна епилепсија. Сепак, ниту еден поединечен CNV locus не се покажа како независен предиктор за терапевтски исход. Мултиваријантната логистичка регресија покажа дека полиморфните напади претставуваат најсилен независен клинички предиктор за рефрактерна епилепсија.

Резултатите од ова истражување ја нагласуваат важноста на интегриран пристап во дијагностиката на детската епилепсија, кој ги комбинира геномските анализи со електроклиничката проценка. Детекцијата на CNVs има значајна дијагностичка и прогностичка вредност и може да придонесе за подобра стратификација на ризикот и развој на персонализирани терапевтски стратегии кај децата со епилепсија.

Клучни зборови: епилепсија во детска возраст, варијанти на број на копии, мали хромозомски промени, електроенцефалографија, невноразвојни нарушувања, генотип–фенотип корелација, фармакорезистентна епилепсија.

ELECTRO-CLINICAL CHARACTERISTICS OF CHILDHOOD EPILEPSY IN CHILDREN WITH SMALL CHROMOSOMAL ALTERATIONS (CNVS)

– Abstract –

Childhood epilepsy represents a heterogeneous group of neurological disorders characterized by diverse clinical manifestations, electroencephalographic patterns, and etiological mechanisms. Increasing evidence highlights the important role of genetic factors in the pathogenesis of pediatric epilepsy, particularly structural genomic alterations known as copy number variations (CNVs). CNVs are microdeletions or microduplications of genomic segments that can disrupt gene dosage and neuronal network function, thereby contributing to epileptogenesis and neurodevelopmental disorders.

The aim of this study was to investigate the distribution and clinical significance of small chromosomal alterations in children with epilepsy and neurodevelopmental disorders, as well as to analyze genotype–phenotype correlations between CNVs and the electroclinical characteristics of epilepsy. Special emphasis was placed on evaluating the relationship between CNVs and epilepsy type, seizure phenotype, EEG characteristics, and the risk of pharmacoresistant epilepsy.

This research was conducted as a retrospective–prospective observational study including 404 pediatric patients aged 0–14 years. Genetic testing was performed using array comparative genomic hybridization (array-CGH) and/or fluorescence in situ hybridization (FISH). Based on the presence of epilepsy and detected CNVs, patients were classified into three groups: children with epilepsy and CNVs (Group A), children with CNVs without epilepsy (Group B1), and children with epilepsy without detected CNVs (Group B2).

The results demonstrated marked genetic heterogeneity, with CNVs distributed across multiple autosomal and sex chromosomes. The most frequent alterations were observed in the genomic regions 14q11.2, 14q32.33, 1q21, 4p15–16, 16p11.2, 9p24.3, 15q11, and 22q11.21. Generalized epilepsy represented the predominant electroclinical phenotype associated with CNVs, whereas focal epilepsy was less frequent but present across several genomic loci. West syndrome was identified in multiple independent loci and was consistently associated with hypsarrhythmia on EEG. Deletions in the 2q24.3 region involving the SCN1A, SCN9A, and SCN7A genes were associated with a phenotype consistent with Dravet syndrome and pharmacoresistant epilepsy.

Statistical analysis showed that the presence of CNVs was associated with a more severe electroclinical phenotype and a higher prevalence of pharmacoresistant epilepsy. However, no single CNV locus independently predicted therapeutic outcome. Multivariate logistic regression analysis identified polymorphic seizure types as the strongest independent predictor of pharmacoresistant epilepsy.

The findings highlight the importance of an integrated diagnostic approach in childhood epilepsy that combines genomic testing with electroclinical evaluation. Detection of CNVs has significant diagnostic and prognostic value and may contribute to improved risk stratification and the development of personalized therapeutic strategies in pediatric epilepsy.

Keywords: childhood epilepsy, copy number variations, small chromosomal alterations, electroencephalography, neurodevelopmental disorders, genotype–phenotype correlation, pharmacoresistant epilepsy.

Благодарност

Изразувам искрена благодарност до мојот ментор, проф. д-р Елена Шукарова-Анѓеловска, за стручната поддршка, насоките и посветеноста во текот на изработката на овој докторски труд.

Благодарност упатувам до моите колеги од Одделот за неврологија при Универзитетската клиника за детски болести, како и до медицинските сестри и техничкиот персонал од ЕЕГ амбулантата, за нивната професионална соработка, поддршка и придонес во реализацијата на ова истражување.

Особена благодарност му должам на мојот татко, проф. д-р Африм Алили, за неговата стручна помош во статистичката обработка и анализа на податоците и за неговата континуирана поддршка во текот на изработката на овој докторски труд.

Од срце му благодарам на мојот сопруг, Блерим, за љубовта, разбирањето, трпението и постојаната поддршка што ми ја пружаше во текот на моето професионално и академско усовршување.

Најголемата благодарност им ја посветувам на моите синови, Аник и Даниар, кои се мојата најголема инспирација, сила и мотивација. Нивната љубов и насмевки беа мојот поттик во секој предизвик и успех.

На крај, благодарност упатувам до моето семејство и до сите кои на кој било начин придонесоа кон мојот личен, професионален и научен развој.

Изјавувам дека докторскиот труд е оригинален труд што го имам изработено самостојно.

Леарта Африм Аљири Адеми, с.р.

Изјавувам дека електронската верзија на докторскиот труд е идентична со отпечатениот докторски труд.

Леарта Африм Аљири Адеми, с.р.

ЕЛЕКТРО-КЛИНИЧКИ КАРАКТЕРИСТИКИ НА ЕПИЛЕПСИЈАТА ВО ДЕТСКАТА ВОЗРАСТ КАЈ ДЕЦА СО МАЛИ ХРОМОЗОМСКИ ПРОМЕНИ (CNVs)

СОДРЖИНА

1.	ВОВЕД	1
1.1.	Еpileпсијата како невроразвојно нарушување во детската возраст	1
1.2.	Невробиолошка основа на епилептичните напади кај децата	2
1.3.	Епидемиологија на епилепсијата во детската возраст	2
1.4.	Електроклиничка хетерогеност на детската епилепсија	2
1.5.	Генетска основа на епилепсијата во детската возраст	3
1.6.	Варијанти на бројот на копии (cnvs) и нивната улога во епилептогенезата	3
1.7.	Електроклинички фенотип кај деца со варијанти на бројот на копии (CNVs)	4
1.8.	Фармакорезистентна епилепсија и варијанти на бројот на копии (CNVs)	4
1.9.	Научна оправданост, релевантност и значење на истражувањето	4
2.	ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА	6
2.1.	Дефиниција и дијагностички критериуми за епилепсија	6
2.2.	Класификација на епилептичните напади (ILAE 2017)	7
2.3.	Класификација на епилепсиите и епилептичните синдроми	7
2.4.	Електроклинички пристап во дијагностиката на детската епилепсија	9
2.5.	Возраст-зависни електроклинички синдроми во детската епилепсија	9
2.5.1.	Неонатални и доенечки епилепсии	10
2.5.2.	Самоограничувачки фокални епилепсии	10
2.5.3.	Генетски генерализирани епилепсии	10
2.5.4.	Развојни и епилептични енцефалопатии	11
2.6.	Коморбидитети и невроразвојни исходи кај детската епилепсија	11
2.7.	Генетска архитектура на детската епилепсија	12
2.7.1.	Варијанти на бројот на копии (CNVs)	12
2.8.	Компаративна геномска хибридизација (aCGH)	13
2.8.1.	Дијагностичка улога на aCGH кај деца со епилепсија	13
2.9.	Електроклинички карактеристики на епилепсијата кај деца со мали хромозомски промени	14
2.9.1.	Типови на напади кај деца со CNVs	14
2.9.2.	ЕЕГ карактеристики поврзани со CNVs	15
2.9.3.	ЕЕГ модели поврзани со CNVs	17
2.9.4.	Епилептични синдроми асоцирани со CNVs	19
2.10.	Фармакорезистентност и терапевтски одговор кај деца со cnvs	21
2.11.	Прогностички фактори и долгорочни исходи	22
2.12.	CNVs и епилепсија – податоци од литературата	23
2.12.1.	Најчести CNVs (1p36, 15q11–13, 16p11.2, 22q11.2 итн.)	23
2.12.2.	Фреквенција	24
2.12.3.	Генотип–фенотип корелации	24
2.12.4.	Податоци од студии и мета-анализи	26
3.	МОТИВ, ПРЕДМЕТ И ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО	29
3.1.	Мотив на истражувањето	29
3.2.	Предмет на истражувањето	30
3.3.	Цели на истражувањето	31
3.3.1.	Општа цел на истражувањето	31
3.3.2.	Посебни цели на истражувањето	31
4.	ИСТРАЖУВАЧКИ ХИПОТЕЗИ	33
4.1.	Општа истражувачка хипотеза	33
4.2.	Посебни истражувачки хипотези	33
4.3.	Работни тези и нивно образложение	35
4.4.	Поврзаност на хипотезите со статистичките тестови	36
5.	МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ	38
5.1.	Тип и дизајн на студијата	38
5.2.	Испитаници и период на истражување	38
5.3.	Етички аспекти	39
5.4.	Инклузиони и ексклузиони критериуми	39
5.4.1.	Инклузиони критериуми	39

5.4.2. Ексклузивни критериуми.....	39
5.5. Собирање на податоци и групирање на испитаниците.....	40
5.5.1. Собирање на податоци	40
5.5.2. Групирање на пациентите.....	41
5.6. Клиничка, невноразвојна и електроклиничка евалуација	42
5.7. Методи на испитување и проценка.....	42
5.7.1. Невролошки преглед и невноразвојна евалуација.....	43
5.7.2. Анамнеза и хетероанамнеза	43
5.7.3. Клинички преглед од генетичар–дизморфолог	43
5.7.4. Електроенцефалографија (ЕЕГ)	44
5.7.5. Неуроимџинг испитувања	44
5.7.6. Генетски анализи (FISH и array-CGH)	45
5.8. Класификација на епилептичните напади и епилепсијата (ILAE 2017)	46
5.9. Параметри/варијабли за анализа и евалуација	47
6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА	49
6.1. Дефинирање на варијаблите.....	49
6.1.1. Зависни варијабли.....	49
6.1.2. Независни варијабли	49
6.2. Дескриптивна статистика	51
6.3. Инферијална статистика и анализа на асоцијации.....	51
6.4. Логистичка регресиона анализа	51
6.5. Критериуми за статистичка значајност	53
6.6. Софтверска обработка на податоците	53
7. РЕЗУЛТАТИ.....	56
7.1. Дистрибуција на малите хромозомски промени	56
7.2. Демографски карактеристики на пациентите	58
7.3. Клинички карактеристики на пациентите.....	59
7.3.1. Клинички карактеристики кај групите.....	59
7.3.2. Клинички карактеристики кај пациенти со епилепсија	62
7.3.3. Клинички карактеристики во однос на типот на CNVs.....	66
7.4. Дистрибуција на епилепсија.....	70
7.4.1. Демографски карактеристики	71
7.4.2. Присуство на CNVs	73
7.4.3. Дистрибуција во однос на вид на епилепсија	77
7.4.4. Дистрибуција во однос на тип на епилепсија	78
7.5. Возраст на поставување на дијагноза на епилепсија	81
7.5.1. Анализа кај студиските групи	81
7.5.2. Анализа кај видот на епилепсија	81
7.5.3. Анализа кај типот на епилепсија	83
7.6. Анализа на епилептичните напади	85
7.6.1. Епилептични напади во однос на студиските групи	85
7.6.2. Епилептични напади во однос на видот на епилепсија.....	86
7.6.3. Епилептични напади во однос на типот на епилепсија	89
7.6.4. Епилептични напади во однос на присуството и типот на малата хромозомската промена	90
7.7. Возраст на појава на прв епилептичен напад	93
7.7.1. Анализа кај студиските групи.....	93
7.7.2. Анализа врз основа на видот на епилепсија	94
7.7.3. Анализа врз основа на типот на епилепсија	96
7.8. Анализа за користењето на антиепилептичната терапија	98
7.9. Анализа за неуроимџинг.....	103
7.9.1. Анализа кај студиските групи.....	103
7.10. Електроенцефалографски карактеристики	108
7.10.1.ЕЕГ карактеристики кај студиските групи	108
7.10.2.ЕЕГ карактеристики кај видови на епилептични напади	109
7.10.3.ЕЕГ карактеристики кај видови на епилепсија	111
7.10.4.ЕЕГ карактеристики кај групите врз основа на епилептични напади.....	114
7.11. Генотип-фенотип корелации	115
7.11.1.Геномска распределба на CNVs и идентификација на рекурентни региони	115
7.11.2.Споредбена дистрибуција на CNVs по хромозоми во групите А и Б1.....	116
7.11.3.Хромозомска распределба на CNVs кај целокупната популација и кај пациентите со епилепсија.....	117

7.11.4. Електрофизиолошки корелации: ЕЕГ-патерни во однос на хромозомската локализација.....	119
7.11.5. Генотипско–фенотипска корелација кај синдромските микроделеции	120
7.11.6. Генотипско–фенотипска корелација кај пациентите од Група А.....	122
7.11.7. Генотипско–фенотипска корелација на варијанти на мали хромозомски промени кај пациентите од Група А	124
7.11.8. Асоцијација помеѓу специфични CNVs локуси и рефрактерна епилепсија.....	131
7.11.9. Мултиваријантна логистичка регресија анализа на предиктори за рефрактерна епилепсија	135
8. ДИСКУСИЈА	138
8.1. Интерпретација на главните резултати и споредба со податоци од литературата	138
8.1.1. Контекст и дизајн на кохортата.....	138
8.1.2. Дистрибуција на малите хромозомски промени (CNVs)	138
8.1.3. Асоцијација CNVs–епилепсија: статистички силен наод, но критична интерпретација	139
8.1.4. Демографски карактеристики: пол и CNVs/епилепсија (Табела 14).....	140
8.1.5. Клинички карактеристики на пациентите	140
8.1.6. Дистрибуција на епилепсија во однос на CNVs, електроклинички тип и терапевтски исход	144
8.1.7. Возраст на поставување на дијагноза на епилепсија	148
8.1.8. Анализа на епилептичните напади	151
8.1.9. Возраст на појава на прв епилептичен напад.....	154
8.1.10. Анализа на користењето на антиепилептичната терапија.....	156
8.1.11. Анализа на неуроимџинг	158
8.1.12. Анализа на електроенцефалографски карактеристики.....	160
8.2. Генотип–фенотип корелации	162
8.2.1. Геномска распределба на CNVs и рекурентни региони.....	162
8.2.2. Споредбена дистрибуција на CNVs по хромозоми во Групите А и Б1	163
8.2.3. Хромозомска распределба на CNVs: целокупна популација наспроти пациенти со епилепсија	163
8.2.4. Електрофизиолошки корелации: ЕЕГ-патерни во однос на хромозомската локализација.....	164
8.2.5. Синдромски микроделеции: специфични генотип–фенотип профили	164
8.2.6. Генотипско–фенотипска корелација во Група А: „локус-специфичност“ наместо „хромозом-специфичност“.....	165
8.3. Генотипско–фенотипска корелација на варијанти на мали хромозомски промени кај пациентите од Група А	165
8.3.1. Генетска хетерогеност и рекурентни локуси	165
8.3.2. Доминантност на генерализирана епилепсија и варијабилност на фенотипот	166
8.3.3. West синдром и хипсаритмија како енцефалопатски фенотип – конзистентност со синдромски CNVs	166
8.3.4. Dravet синдром и 2q24.3 делеција – силна локус-специфична корелација	167
8.3.5. 15q региони (15q11–q13; 15q13) и синаптичката инхибиција – поврзаност со потежок тек	167
8.3.6. 22q11.2 (DiGeorge) – епилепсија како не-доминантен дел од фенотипот.....	167
8.3.7. Делеција наспроти дупликација и тежина на фенотипот.....	168
8.3.8. Статистички анализи: рекурентни локуси и рефрактерност – зошто „биолошки силно“ не секогаш станува „статистички значајно“	168
8.3.9. Мултиваријантна регресија: полиморфни напади како независен предиктор за рефрактерност.....	168
9. КЛИНИЧКИ ИМПЛИКАЦИИ И ПЕРСОНАЛИЗИРАН ПРИСТАП	170
9.1. Клиничко значење на добиените резултати.....	170
9.2. Импликации за дијагностичката стратегија: од „еден тест“ кон фенотипски воден алгоритам	170
9.2.1. Рана цитогеномска дијагностика кај пациенти со невроразвојни нарушувања и/или епилепсија.....	170
9.2.2. Дизморфијата како клинички маркер за CNV-позитивност	170
9.3. Импликации за ризик-стратификација и прогноза.....	171
9.3.1. Електроклинички фенотип како најсилен клинички предиктор.....	171
9.3.2. Рана возраст на почеток/дијагноза како „црвено знаменце“	171
9.3.3. Невроимџинг како комплементарен прогностички елемент	171
9.4. Импликации за терапевтското менаџирање: персонализиран клинички пат	171
9.4.1. Препознавање дека политерапијата е „маркер на тежина“, не причина.....	171
9.4.2. Рано насочување кон специфични синдромски третмани и итни протоколи	172
9.4.3. Рано разгледување на нехемиска/интервенциска терапија кај високоризични пациенти	172

9.5. Импликации за генетско советување и семејно насочено менаџирање.....	172
9.5.1. Ризик за повторување и семејна сегрегација.....	172
9.5.2. Плеiotропија и долгорочно следење.....	172
9.6. Практичен персонализиран модел за клиничка одлука: „геном + фенотип + исход“.....	173
9.7. Сумирана клиничка порака.....	173
10. ЗАКЛУЧОЦИ.....	175
10.1. Заклучоци поврзани со кохортата и дијагностичкиот принос.....	175
10.2. Заклучоци за типот и распределбата на CNVs.....	175
10.3. Заклучоци за односот CNVs–епилепсија.....	175
10.4. Заклучоци за фенотипските карактеристики и предикторите за CNVs.....	176
10.5. Заклучоци за електроклиничкиот фенотип и терапевтскиот исход.....	176
10.6. Заклучоци за генотип–фенотип корелациите.....	176
10.7. Свкупен заклучок и транслациона порака.....	177
11. ПРИДОНЕС НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	178
11.1. Научен придонес.....	178
11.2. Клинички придонес.....	178
11.3. Методолошки придонес.....	179
11.4. Практичен придонес за персонализирана медицина.....	179
12. ПРЕПОРАКИ.....	180
12.1. Препораки за клиничка пракса.....	180
12.2. Препораки за развој на дијагностички алгоритми.....	180
12.3. Препораки за идни научни истражувања.....	181
13. НАСОКИ ЗА ПОНАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА.....	182
13.1. Проширување на геномските анализи.....	182
13.2. Подетална анализа на генотип–фенотипските корелации.....	182
13.3. Истражување на модификаторни генетски и средински фактори.....	182
13.4. Мултицентрични и популационски студии.....	183
13.5. Долгорочно следење на пациентите.....	183
13.6. Развој на персонализиран терапевтски стратегии.....	183
14. ОГРАНИЧУВАЊА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО.....	184
14.1. Клинички селектирана популација.....	184
14.2. Ограничувања поврзани со генетската методологија.....	184
14.3. Ограничена можност за функционална интерпретација на CNVs.....	184
14.4. Ограничувања во генотип–фенотипската анализа.....	184
15. ЛИТЕРАТУРА.....	186
16. ПРИЛОЗИ.....	195
16.1. Табели.....	195

Клучни зборови

Епилепсија во детска возраст; мали хромозомски промени; варијации во бројот на копии (CNVs); микроделеции/микродупликации; електроенцефалографија (EEG); електро-клинички фенотип; рефрактерна епилепсија; антиепилептична терапија; интелектуална попреченост; генетска етиологија на епилепсијата

Научна област

Педијатрија

Потесна научна област

Педијатриска неврологија

ELECTROCLINICAL CHARACTERISTICS OF EPILEPSY IN CHILDHOOD IN PATIENTS WITH COPY NUMBER VARIATIONS (CNVs)

TABLE OF CONTENTS

1. INTRODUCTION	1
1.1 Epilepsy as a Neurodevelopmental Disorder in Childhood.....	1
1.2 Neurobiological Basis of Epileptic Seizures in Children	2
1.3 Epidemiology of Epilepsy in Childhood	2
1.4 Electroclinical Heterogeneity of Childhood Epilepsy	2
1.5 Genetic Basis of Epilepsy in Childhood.....	3
1.6 Copy Number Variants (CNVs) and Their Role in Epileptogenesis.....	3
1.7 Electroclinical Phenotype in Children with Copy Number Variants (CNVs).....	4
1.8 Pharmacoresistant Epilepsy and Copy Number Variants (CNVs)	4
1.9 Scientific Justification, Relevance and Significance of the Study	4
2. LITERATURE REVIEW	6
2.1 Definition and Diagnostic Criteria for Epilepsy.....	6
2.2 Classification of Epileptic Seizures (ILAE 2017)	6
2.3 Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes	7
2.4 Electroclinical Approach in the Diagnosis of Childhood Epilepsy	8
2.5 Age-Dependent Electroclinical Syndromes in Childhood Epilepsy.....	9
2.5.1 Neonatal and Infantile Epilepsies.....	10
2.5.2 Self-Limited Focal Epilepsies	10
2.5.3 Genetic Generalized Epilepsies	10
2.5.4 Developmental and Epileptic Encephalopathies	11
2.6 Comorbidities and Neurodevelopmental Outcomes in Childhood Epilepsy.....	11
2.7 Genetic Architecture of Childhood Epilepsy.....	12
2.7.1 Copy Number Variants (CNVs)	12
2.8 Array Comparative Genomic Hybridization (aCGH)	12
2.8.1 Diagnostic Role of aCGH in Children with Epilepsy.....	13
2.9 Electroclinical Characteristics of Epilepsy in Children with Small Chromosomal Changes.....	14
2.9.1 Types of Seizures in Children with CNVs	14
2.9.2 EEG Characteristics Associated with CNVs	15
2.9.3 EEG Patterns Associated with CNVs.....	17
2.9.4 Epileptic Syndromes Associated with CNVs	19
2.10 Pharmacoresistance and Therapeutic Response in Children with CNVs	21
2.11 Prognostic Factors and Long-Term Outcomes	22
2.12 CNVs and Epilepsy – Evidence from the Literature	23
2.12.1 Most Common CNVs (1p36, 15q11–13, 16p11.2, 22q11.2 etc.).....	23
2.12.2 Frequency	24
2.12.3 Genotype–Phenotype Correlations	24
2.12.4 Data from Studies and Meta-Analyses	26
3. RATIONALE, SUBJECT AND OBJECTIVES OF THE STUDY	29
3.1 Study Rationale.....	29
3.2 Subject of the Study.....	30
3.3 Objectives of the Study.....	31
3.3.1 General Objective of the Study	31
3.3.2 Specific Objectives of the Study	31
4. RESEARCH HYPOTHESES.....	33
4.1 General Research Hypothesis.....	33
4.2 Specific Research Hypotheses.....	33
4.3 Working Theses and Their Rationale	35
4.4 Relationship Between Hypotheses and Statistical Tests	36
5. MATERIALS AND METHODS	38
5.1 Type and Design of the Study	38
5.2 Participants and Study Period.....	38
5.3 Ethical Considerations.....	39
5.4 Inclusion and Exclusion Criteria	39
5.4.1 Inclusion Criteria	39
5.4.2 Exclusion Criteria	39
5.5 Data Collection and Grouping of Participants.....	40

5.5.1 Data Collection	40
5.5.2 Patient Grouping	41
5.6 Clinical, Neurodevelopmental and Electroclinical Evaluation.....	42
5.7 Methods of Examination and Assessment.....	42
5.7.1 Neurological Examination and Neurodevelopmental Evaluation	43
5.7.2 Medical History and Heteroanamnesis.....	43
5.7.3 Clinical Examination by a Geneticist–Dysmorphologist	43
5.7.4 Electroencephalography (EEG).....	44
5.7.5 Neuroimaging Investigations.....	44
5.7.6 Genetic Analyses (FISH and array-CGH).....	45
5.8 Classification of Epileptic Seizures and Epilepsy (ILAE 2017)	46
5.9 Parameters/Variables for Analysis and Evaluation	47
6. STATISTICAL ANALYSIS	49
6.1 Definition of Variables	49
6.1.1 Dependent Variables.....	49
6.1.2 Independent Variables	49
6.2 Descriptive Statistics	51
6.3 Inferential Statistics and Analysis of Associations.....	51
6.4 Logistic Regression Analysis	51
6.5 Criteria for Statistical Significance.....	53
6.6 Software for Data Processing	53
7. RESULTS	56
7.1 Distribution of Small Chromosomal Changes.....	56
7.2 Demographic Characteristics of Patients.....	58
7.3 Clinical Characteristics of Patients.....	59
7.3.1 Clinical Characteristics by Groups	59
7.3.2 Clinical Characteristics in Patients with Epilepsy.....	62
7.3.3 Clinical Characteristics According to CNV Type	67
7.4 Distribution of Epilepsy.....	71
7.4.1 Demographic Characteristics.....	71
7.4.2 Presence of CNVs.....	74
7.4.3 Distribution According to Type of Epilepsy	78
7.4.4 Distribution According to Epilepsy Category	79
7.5 Age at Diagnosis of Epilepsy	82
7.5.1 Analysis in Study Groups.....	82
7.5.2 Analysis According to Type of Epilepsy.....	82
7.5.3 Analysis According to Epilepsy Category.....	84
7.6 Analysis of Epileptic Seizures.....	86
7.6.1 Seizures According to Study Groups.....	87
7.6.2 Seizures According to Type of Epilepsy	87
7.6.3 Seizures According to Epilepsy Category	90
7.6.4 Seizures According to Presence and Type of Chromosomal Change	92
7.7 Age at Onset of the First Epileptic Seizure	95
7.7.1 Analysis in Study Groups	95
7.7.2 Analysis According to Type of Epilepsy.....	96
7.7.3 Analysis According to Epilepsy Category.....	98
7.8 Analysis of Antiepileptic Therapy Use	100
7.9 Neuroimaging Analysis	105
7.9.1 Analysis in Study Groups	105
7.10 Electroencephalographic Characteristics.....	110
7.10.1 EEG Characteristics in Study Groups	110
7.10.2 EEG Characteristics According to Types of Seizures	112
7.10.3 EEG Characteristics According to Types of Epilepsy.....	113
7.10.4 EEG Characteristics According to Groups Based on Seizures.....	116
7.11 Genotype–Phenotype Correlations.....	117
7.11.1 Genomic Distribution of CNVs and Identification of Recurrent Regions	117
7.11.2 Comparative Distribution of CNVs by Chromosomes in Groups A and B1.....	119
7.11.3 Chromosomal Distribution of CNVs in the Overall Population and in Patients with Epilepsy.....	119
7.11.4 Electrophysiological Correlations: EEG Patterns According to Chromosomal Localization.....	121
7.11.5 Genotype–Phenotype Correlation in Syndromic Microdeletions.....	122
7.11.6 Genotype–Phenotype Correlation in Patients from Group A.....	124
7.11.7 Genotype–Phenotype Correlation of Small Chromosomal Variants in Patients from Group A.....	126

7.11.8 Association Between Specific CNV Loci and Refractory Epilepsy.....	133
7.11.9 Multivariate Logistic Regression Analysis of Predictors for Refractory Epilepsy	137
8. DISCUSSION.....	140
8.1 Interpretation of the Main Results and Comparison with Data from the Literature.....	140
8.1.1 Context and Cohort Design	140
8.1.2 Distribution of Small Chromosomal Changes (CNVs).....	140
8.1.3 Association CNVs–Epilepsy: Statistically Strong Finding with Critical Interpretation	141
8.1.4 Demographic Characteristics: Sex and CNVs/Epilepsy (Table 14).....	142
8.1.5 Clinical Characteristics of the Patients.....	142
8.1.6 Distribution of Epilepsy According to CNVs, Electroclinical Type and Therapeutic Outcome	146
8.1.7 Age at Diagnosis of Epilepsy	149
8.1.8 Analysis of Epileptic Seizures.....	153
8.1.9 Age at Onset of the First Epileptic Seizure	155
8.1.10 Analysis of Antiepileptic Therapy Use	158
8.1.11 Analysis of Neuroimaging.....	160
8.1.12 Analysis of Electroencephalographic Characteristics	161
8.2 Genotype–Phenotype Correlations	164
8.2.1 Genomic Distribution of CNVs and Recurrent Regions	164
8.2.2 Comparative Distribution of CNVs by Chromosomes in Groups A and B1.....	164
8.2.3 Chromosomal Distribution of CNVs: Overall Population vs Patients with Epilepsy	165
8.2.4 Electrophysiological Correlations: EEG Patterns by Chromosomal Localization.....	165
8.2.5 Syndromic Microdeletions: Specific Genotype–Phenotype Profiles	166
8.2.6 Genotype–Phenotype Correlation in Group A: “Locus Specificity” Instead of “Chromosome Specificity”.....	167
9. CLINICAL IMPLICATIONS AND PERSONALIZED APPROACH.....	171
9.1 Clinical Significance of the Obtained Results	171
9.2 Implications for Diagnostic Strategy: From “Single Test” to Phenotype-Guided Algorithm.....	172
9.2.1 Early Cytogenomic Diagnosis in Patients with Neurodevelopmental Disorders and/or Epilepsy	172
9.2.2 Dysmorphia as a Clinical Marker of CNV Positivity.....	172
9.3 Implications for Risk Stratification and Prognosis.....	172
9.3.1 Electroclinical Phenotype as the Strongest Clinical Predictor	172
9.3.2 Early Age of Onset/Diagnosis as a “Red Flag”.....	173
9.3.3 Neuroimaging as a Complementary Prognostic Element.....	173
9.4 Implications for Therapeutic Management: Personalized Clinical Pathway.....	173
9.4.1 Recognition that Polytherapy is a Marker of Severity, Not a Cause.....	173
9.4.2 Early Orientation Toward Specific Syndromic Treatments and Emergency Protocols	173
9.4.3 Early Consideration of Non-pharmacological/Interventional Therapy in High-Risk Patients.....	174
9.5 Implications for Genetic Counseling and Family-Centered Management	174
9.5.1 Recurrence Risk and Family Segregation	174
9.5.2 Pleiotropy and Long-Term Follow-up.....	174
9.6 Practical Personalized Model for Clinical Decision: “Genome + Phenotype + Outcome”	174
9.7 Summary Clinical Message	175
10. CONCLUSIONS	177
10.1 Conclusions Related to the Cohort and Diagnostic Yield	177
10.2 Conclusions on the Type and Distribution of CNVs	177
10.3 Conclusions on the CNVs–Epilepsy Relationship	177
10.4 Conclusions on Phenotypic Characteristics and Predictors of CNVs	178
10.5 Conclusions on the Electroclinical Phenotype and Therapeutic Outcome.....	178
10.6 Conclusions on Genotype–Phenotype Correlations	178
10.7 Overall Conclusion and Translational Message	179
11. CONTRIBUTION OF THE STUDY	180
11.1 Scientific Contribution	180
11.2 Clinical Contribution	180
11.3 Methodological Contribution	181
11.4 Practical Contribution to Personalized Medicine	181
12. RECOMMENDATIONS.....	182
12.1 Recommendations for Clinical Practice	182
12.2 Recommendations for the Development of Diagnostic Algorithms	182
12.3 Recommendations for Future Scientific Research	183
13. DIRECTIONS FOR FURTHER RESEARCH.....	185
13.1 Expansion of Genomic Analyses.....	185
13.2 Detailed Analysis of Genotype–Phenotype Correlations	185
13.3 Investigation of Genetic and Environmental Modifier Factors	185

13.4 Multicenter and Population-Based Studies.....	186
13.5 Long-Term Follow-up of Patients	186
13.6 Development of Personalized Therapeutic Strategies	186
14. LIMITATIONS OF THE STUDY	187
14.1 Clinically Selected Population.....	187
14.2 Limitations Related to Genetic Methodology	187
14.3 Limited Possibility for Functional Interpretation of CNVs.....	187
14.4 Limitations in Genotype–Phenotype Analysis	187
15. REFERENCES	189
16. APPENDICES	198
16.1 Tables.....	198

Keywords

Childhood epilepsy; chromosomal microdeletions; chromosomal microduplications; copy number variations (CNVs); electroencephalography (EEG); electroclinical phenotype; drug-resistant epilepsy; antiseizure therapy; intellectual disability; genetic etiology of epilepsy

Scientific Field

Pediatrics

Narrow Scientific Field

Pediatric Neurology

ЛИСТА НА ТАБЕЛИ

Табела бр. 1 Типични ЕЕГ фенотипови и нивна поврзаност со рекурентни мали хромозомски промени и клинички состојби	19
Табела бр.2 Генотип-фенотип корелации кај избрани мали хромозомски промени асоцирани со детска епилепсија: возраст на почеток, типови на напади, коморбидитети и клинички карактеристики	25
Табела бр. 3 Објавени студии за електроклиничките карактеристики) кај деца со мали хромозомски CNVs.....	28
Табела бр.4 Поврзаност помеѓу CNVs, клиничките, електроенцефалографските и терапевтските карактеристики кај деца со епилепсија – статистички тестирани хипотези.....	37
Табела бр. 5 Инклузии и ексклузии критериуми за вклучување на пациентите во студијата	40
Табела бр.6 Групоирање на пациентите вклучени во истражувањето	42
Табела бр.7 Категории и класификација на клинички, електроенцефалографски и терапевтски параметри (варијабли) користени во анализата	50
Табела бр.8 Применети статистички тестови според типот на варијабли и анализираните исходи.....	54
Табела бр.9 Статистички тестови користени за анализа на генотип-фенотип корелации помеѓу CNVs и клиничките, електрофизиолошките и терапевтските карактеристики.....	54
Табела бр. 10 Користење на униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа за идентификација на предиктори на рефрактерна епилепсија.....	55
Табела бр.11 Дистрибуцијата на типовите на мали хромозомски промени (CNVs) кај испитаници од Група А и Група Б1 и статистичка споредба на дистрибуцијата.....	56
Табела бр.12 Асоцијација помеѓу присуството на мали хромозомски промени (CNVs) и епилепсијата во анализираната кохорта (N=404)	57
Табела бр.13 Логистичка регресиона анализа на типот на CNV како предиктор за појава на епилепсија	57
Табела бр.14 Анализа на дистрибуцијата на испитаниците според демографските карактеристики во однос на присуството на епилепсијата и CNVs.....	58
Табела бр.15 Анализа на демографските и клиничките карактеристики на пациентите според студиските групи	59
Табела бр. 16 Логистичка регресиона анализа на клинички предиктори за присуство на мали хромозомски промени (CNVs).....	61
Табела бр. 17 Логистичка регресиона анализа на типот на CNV како предиктор за моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија.....	61
Табела бр. 18 Поврзаност помеѓу епилепсијата и невноразвојните карактеристики (моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија)	62
Табела бр. 19 Униваријантна логистичка регресиона анализа на невноразвојните карактеристики како предиктори за епилепсија	63
Табела бр. 20 Застапеност на моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија кај пациенти со епилепсија во однос на видот на епилепсија.....	64
Табела бр. 21 Униваријантна логистичка регресиона анализа на клиничките предиктори за рефрактерна епилепсија	66
Табела бр. 22 Поврзаност помеѓу присуството на CNVs и невноразвојните карактеристики	67
Табела бр. 23 Униваријантна логистичка регресиона анализа на невноразвојните карактеристики како предиктори за присуство на CNVs.....	68
Табела бр. 24 Застапеност на моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија кај пациентите со мали хромозомски промени според типот на CNVs.....	69
Табела бр. 25 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на CNV како предиктор за моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија кај пациенти со епилепсија (Група А).....	70
Табела бр. 26 Поврзаност помеѓу полот и видот на епилепсија во Група А.....	72
Табела бр. 27 Поврзаност помеѓу полот и типот на епилепсија во Група А.....	73
Табела бр. 28 Поврзаност помеѓу присуството на CNVs и видот на епилепсија кај пациентите со епилепсија	73
Табела бр. 29 Униваријантна логистичка регресиона анализа на присуството на CNVs како предиктор за рефрактерна епилепсија.....	74
Табела бр. 30 Распределба на видот на епилепсија според типот на мала хромозомска промена кај пациентите од Група А.....	74
Табела бр. 31 Униваријантна логистичка регресиона анализа на поврзаноста помеѓу типот на CNVs и ризикот за рефрактерна епилепсија	75
Табела бр. 32 Застапеноста на типот на епилепсија во однос на типот на мала хромозомска промена.....	76
Табела бр. 33 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за присуство на сору number варијации (CNVs)	76
Табела бр. 34 Логистичка регресиона анализа на присуството и типот на CNVs како предиктори за генерализирана епилепсија.....	77

Табела бр. 35 Поврзаност помеѓу присуството на малите хромозомски промени и типот на епилепсија кај студиските групи	79
Табела бр. 36 Асоцијација помеѓу тип на епилепсија и рефрактерност во Група А и Група Б2	79
Табела бр. 37 Униваријантна логистичка регресија за предикција на рефрактерна епилепсија според тип на епилепсија	80
Табела бр. 38 Возраст на поставување на дијагнозата за епилепсија кај пациентите со епилепсија според студиската група	81
Табела бр. 39 Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија во однос на видот на епилепсија	82
Табела бр. 40 Поврзаност помеѓу возраста при поставување на дијагнозата на епилепсија и рефрактерниот тек на болеста во Група А	82
Табела бр. 41 Униваријантна логистичка регресиона анализа на возраста при поставување на дијагноза на епилепсија како предиктор за рефрактерна епилепсија	83
Табела бр. 42 Возрст на поставување на дијагноза за епилепсија во однос на типот на епилепсија	84
Табела бр. 43 Логистичка регресиона анализа на возраста при дијагноза како предиктор за генерализирана епилепсија во Група А и комбинираната кохорта (Група А + Група Б2)	85
Табела бр. 44 Анализа на типовите на епилептични напади според видот на епилепсијата и студиските групи	87
Табела бр. 45 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на епилептичен напад како предиктор за рефрактерна епилепсија	88
Табела бр. 46 Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и типот на епилептичен напад во вкупната кохорта и во Група А	89
Табела бр. 47 Логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за полиморфни напади	90
Табела бр. 48 Дистрибуција на типот на епилептични напади според присуството на CNVs	90
Табела бр. 49 Логистичка регресиона анализа на типот на епилептичен напад како предиктор за присуство на CNVs	91
Табела бр. 50 Униваријантна логистичка регресиона анализа на присуството на CNVs како предиктор за генерализиран напад	91
Табела бр. 51 Анализа на типовите на епилептични напади кај типови на мали хромозомски промени	92
Табела бр. 52 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на епилептичен напад како предиктор за присуство на микроделеција	92
Табела бр. 53 Логистичка регресиона анализа на типот на CNVs како предиктор за генерализиран напад	93
Табела бр. 54 Распределба на возраста при појава на првиот епилептичен напад според студиските групи ..	94
Табела бр. 55 Возраст на појава на прв епилептичен напад во однос на видот на епилепсија	94
Табела бр. 56 Поврзаност помеѓу возраста на појава на првиот епилептичен напад и рефрактерниот тек на болеста во Група А и Група Б2	95
Табела бр. 57 Униваријантна логистичка регресиона анализа на возраста при појава на прв епилептичен напад како предиктор за рефрактерна епилепсија	96
Табела бр. 58 Возраст на појава на прв епилептичен напад во однос на типот на епилепсија	97
Табела бр. 59 Униваријантна логистичка регресиона анализа на возраста при прв напад како предиктор за генерализирана епилепсија во Група А и комбинираната кохорта (Група А + Група Б2)	98
Табела бр. 60 Поврзаност помеѓу типот на антиепилептична терапија (монотерапија/политерапија) и рефрактерноста во Група А, Група Б2 и комбинираната популација	99
Табела бр. 61 Униваријантна логистичка регресија за поврзаноста помеѓу типот на антиепилептична терапија и рефрактерноста во Група А и комбинираната популација (Група А + Б2)	100
Табела бр. 62 Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и видот на антиепилептичка терапија (АЕТ) во вкупната кохорта, Група А и Група Б2	101
Табела бр. 63 Логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за политерапија во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2) и во Група А	102
Табела бр. 64 Униваријантна логистичка регресиона анализа на присуството на CNVs како предиктор за политерапија (Група А + Група Б2)	103
Табела бр. 65 Анализа на застапеноста на неуроимидинг наодите кај пациентите според студиските групи	104
Табела бр. 66 Поврзаност помеѓу наодот од неуроимидинг и рефрактерната епилепсија во Група А, Група Б2 и комбинираната популација	104
Табела бр. 67 Униваријантна логистичка регресија за поврзаноста помеѓу наодот од неуроимидинг и рефрактерната епилепсија во Група А и комбинираната популација (Група А + Б2)	105
Табела бр. 68 Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и неуроимидинг наодите во вкупните пациенти со епилепсија, и одделно за Група А и Група Б2	106
Табела бр. 69 Логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за уреден неуроимидинг наод во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2) и во Група А	107

Табела бр. 70 Униваријантна логистичка регресиона анализа на неуроимицинг наодот како предиктор за генерализирана епилепсија.....	107
Табела бр. 71 Анализа на видовите на ЕЕГ наодите кај пациентите според студиска група.....	109
Табела бр. 72 Анализа на застапеноста на видовите на ЕЕГ наодите во однос на типот на епилептичниот напад	110
Табела бр. 73 Логистичка регресиона анализа на ЕЕГ-фенотипот како предиктор за полиморфни напади во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2) и во Група А.....	111
Табела бр. 74 Распределба на ЕЕГ карактеристиките кај рефрактерна и контролирана епилепсија во однос на типот на епилептичниот напад.....	112
Табела бр. 75 Поврзаност помеѓу ЕЕГ наодот и рефрактерната епилепсија во Група А и Група Б2.....	113
Табела бр. 76 Униваријантна логистичка регресиона анализа на ЕЕГ фенотипот како предиктор на рефрактерна епилепсија.....	113
Табела бр. 77 Распределба на ЕЕГ карактеристиките кај пациентите од групите А и Б2 во однос на типот на епилептичниот напад	114
Табела бр. 78 Синдроми на микроделеција, застапеноста на епилепсија и електро-клиничкиот фенотип	121
Табела бр. 79 Дистрибуција на CNVs кај пациенти од Група А според хромозомска локализација, број на пациенти, тип на епилепсија, ЕЕГ фенотип и вклучени OMIM гени.	127
Табела бр. 80 Асоцијација помеѓу специфични CNVs локуси и рефрактерна епилепсија.....	133
Табела бр. 81 Униваријантна логистичка регресиона анализа на асоцијацијата помеѓу рекурентните CNV локуси и ризикот за рефрактерна епилепсија кај пациентите од Група А	134
Табела бр. 82 Мултиваријантна логистичка регресија анализа на предиктори за рефрактерна епилепсија...	136
Дополнителна Табела бр. 83 Целосен преглед на објавени електроклинички студии кај деца со варијанти на бројот на копии (CNVs)	195
Дополнителна Табела бр. 84 Анализа на електроклиничките карактеристики кај групите на испитаници ...	198
Дополнителна Табела бр. 85 Видови на мали хромозомски промени (CNVs) детектирани кај пациентите од Група А и Група Б1, прикажани поединечно за секој хромозом.....	199
Дополнителна Табела бр. 86 Анализа на електроклиничките карактеристики кај мали хромозомски промени прикажан за секој хромозом поединечно	202

1. ВОВЕД

1.1. Епилепсијата како невроразвојно нарушување во детската возраст

Епилепсијата претставува хронично невролошко нарушување кое се карактеризира со трајна предиспозиција за појава на епилептични напади, придружени со низа невробиолошки, когнитивни и психосоцијални последици [1]. Таа е меѓу најчестите хронични невролошки заболувања во детството и претставува значаен товар за здравствениот систем, како и за семејствата на засегнатите деца [2].

За разлика од епилепсијата кај возрасната популација, која често е резултат на стекнати мозочни оштетувања како мозочен удар, траума или тумор, епилепсијата во детската возраст во значителен дел е поврзана со нарушувања на невроразвојните процеси и се смета за типично невроразвојно нарушување [3]. Оваа разлика ја нагласува суштинската улога на развојниот контекст во кој се појавуваат и еволуираат епилептичните напади кај децата.

Развојниот мозок се карактеризира со интензивни и строго регулирани процеси на невронска пролиферација, миграција, диференцијација, синаптогенеза и миелинизација. Нарушувањето на овие процеси, било поради генетски фактори, структурни абнормалности или комбинирани етиолошки механизми, може да резултира со абнормална организација на невронските мрежи и зголемена невронска екситабилност, создавајќи подлога за појава на епилептични напади [4]. Во овој контекст, абнормалната електрична активност не претставува само последица на нарушениот развој, туку може да делува и како активен фактор кој дополнително го нарушува нормалниот тек на невроразвојот [5].

Современите докази укажуваат дека кај значителен дел од пациентите, невроразвојни нарушувања не претставуваат исклучиво секундарна последица на честите или неконтролирани напади, туку произлегуваат од заедничка генетска и невробиолошка основа која истовремено ги зафаќа механизмите на епилептогенезата и невроразвојот [6,7]. Генетските фактори, се клучни за невроразвојната природа, раната манифестација и комплексниот електроклинички фенотип на детската епилепсија [8].

Епилепсијата во детската возраст не треба да се разгледува исклучиво како нарушување со епизодична појава на напади, туку како состојба која ги зафаќа пошироките аспекти на невроразвојот. Ваквиот концептуален пристап е од суштинско значење за современата

дијагностика, проценката на прогнозата и изборот на терапевтски стратегии, особено кај деца со генетска етиологија, вклучувајќи варијанти на бројот на копии [9].

1.2. Невробиолошка основа на епилептичните напади кај децата

Епилептичните напади се клиничка манифестација на пароксизмална и хиперсинхронизирана електрична активност во невронските мрежи на мозокот [10]. Кај децата, невробиолошката основа на овие напади е тесно поврзана со динамичните и возраст-зависни процеси на мозочен развој, што резултира со специфични клинички и електрофизиолошки фенотипови во различни развојни фази [11].

Во развојниот мозок, рамнотежата помеѓу екситаторните и инхибиторните невронски системи е физиолошки поместена кон поголема ексцитабилност, што ја зголемува подложноста за појава на епилептични напади во раниот живот [12,13]. Кај генетски обусловените форми на детска епилепсија, вклучително и оние поврзани со варијанти на бројот на копии, нарушувањата на синаптичката функција и мрежната конективност водат кон изразена електроклиничка варијабилност и комплексни фенотипови [14].

1.3. Епидемиологија на епилепсијата во детската возраст

Глобалната преваленца на активна епилепсија кај децата се проценува на приближно 4–7 случаи на 1.000 деца, со значајни варијации во зависност од географскиот регион, методологијата на епидемиолошките студии [15,16].

Инциденцата на епилепсијата е највисока во раната детска возраст, особено во првата година од животот, кога достигнува вредности од приближно 100–150 нови случаи на 100.000 деца годишно [17,18]. Со зголемување на возраста, инциденцата постепено се намалува [18].

Половите разлики во епидемиологијата на детската епилепсија се генерално умерени, со благо повисока инциденца кај машките деца и варијабилност зависна од типот на епилепсијата и возраста на почеток. Значителен дел од децата со рано појавена епилепсија имаат идентификувачка етиологија, при што генетските причини, вклучувајќи ги и варијантите на бројот на копии, имаат сè поголемо значење [9,19].

1.4. Електроклиничка хетерогеност на детската епилепсија

Детската епилепсија се карактеризира со изразена електроклиничка хетерогеност, која произлегува од сложената интеракција помеѓу возраста на почеток, етиологијата, типот на

епилептичните напади и функционалната организација на мозочните мрежи [3]. Истиот етиолошки фактор може да се манифестира со различни типови на напади и електроенцефалографски обрасци во различни развојни фази, што ја прави дијагностиката и класификацијата особено комплексна во педијатриската популација [9,20].

Препознавањето и систематската анализа на електроклиничката хетерогеност претставуваат суштински предуслов за правилна класификација на детската епилепсија, избор на соодветен дијагностички и терапевтски пристап и подобра проценка на долгорочниот исход. Овој аспект е од особено значење кај деца со генетска етиологија и варијанти на бројот на копии, кои се карактеризираат со изразена фенотипска варијабилност [9].

1.5. Генетска основа на епилепсијата во детската возраст

Современата класификација на епилепсиите, предложена од Меѓународната лига против епилепсија (ILAE), ја препознава генетската етиологија како посебна категорија [3].

Епилепсиите со генетска основа можат да бидат резултат на моногенски нарушувања или на комплексни генетски механизми [8]. Варијантите на бројот на копии (CNVs) претставуваат особено важен генетски механизам во детската епилепсија [9].

Генетската основа на епилепсијата во детската возраст претставува клучен елемент во разбирањето на патогенезата и електроклиничката варијабилност на болеста. Овој аспект е особено релевантен за проучување на епилепсијата поврзана со варијанти на бројот на копии, кои претставуваат фокус на оваа докторска дисертација [9].

1.6. Варијанти на бројот на копии (cnvs) и нивната улога во епилептогенезата

Варијантите на бројот на копии (copy number variants, CNVs) претставуваат структурни геномски абнормалности кои се карактеризираат со делеции или дупликации на геномски сегменти со различна големина и кои можат да зафаќаат еден или повеќе гени, како и регулаторни елементи, со потенцијал да предизвикаат дисбаланс на генска доза и нарушување на повеќе биолошки патишта [21].

Патофизиолошките механизми преку кои варијантите на бројот на копии придонесуваат кон епилептогенезата се хетерогени и вклучуваат хаплоинсуфициенција, зголемена генска доза и нарушувања на регулаторните елементи и тродимензионалната геномска архитектура [21]. Истовременото влијание врз повеќе невробилошки процеси, како

невронската миграција, синаптичката функција и регулацијата на генската експресија, ја објаснува честата асоцијација на CNVs со рана појава на напади и изразена невроразвојна коморбидност [9].

Подеталното проучување на нивната улога во епилептогенезата претставува неопходна основа за подобро разбирање на фенотипско-генотипските односи, што е централна тема на оваа докторска дисертација.

1.7. Електроклинички фенотип кај деца со варијанти на бројот на копии (CNVs)

Разбирањето на електроклиничкиот фенотип кај деца со CNVs има суштинско значење за правилна интерпретација на дијагностичките наоди, проценка на прогнозата и избор на соодветен терапевтски пристап. Кај овие пациенти често се среќаваат повеќетипни напади, динамични и нестабилни ЕЕГ обрасци и изразена возраст-зависна еволуција на фенотипот, што ја одразува интеракцијата помеѓу генетската подлога и развојната реорганизација на мозочните мрежи [9,21].

Во рамките на оваа докторска дисертација, анализата на електроклиничките карактеристики е насочена кон идентификација на потенцијални фенотипско-генотипски корелации кај деца со CNVs и епилепсија.

1.8. Фармакорезистентна епилепсија и варијанти на бројот на копии (CNVs)

Фармакорезистентната епилепсија претставува значаен клинички предизвик во детската возраст и е поврзана со понеповолни невроразвојни исходи и намален квалитет на живот [22]. Генетските фактори, особено варијантите на бројот на копии, се препознаваат како важни детерминанти на терапевтскиот одговор, при што фармакорезистентноста често е дел од поширок комплексен фенотип, а не изолиран терапевтски проблем [9,23].

Подеталното разбирање на овие односи е од суштинско значење за развој на поефикасни и персонализирани терапевтски стратегии, што претставува една од клучните мотивации за оваа докторска дисертација.

1.9. Научна оправданост, релевантност и значење на истражувањето

И покрај значителниот напредок во генетската дијагностика на детската епилепсија, клиничката интерпретација на варијантите на бројот на копии и нивната поврзаност со електроклиничките карактеристики, прогнозата и терапевтскиот одговор останува ограничена [9,21]. Во постојната литература, фенотипско-генотипските корелации кај

CNV-поврзаната епилепсија се недоволно дефинирани и често се базираат на хетерогени популации или изолирани клинички описи, што создава значајна празнина помеѓу геномската дијагностика и клиничкото одлучување.

Научната релевантност на ова истражување произлегува од потребата за систематска и интегрирана анализа на односот помеѓу варијантите на бројот на копии и електроклиничкиот фенотип кај деца со епилепсија, со фокус на типот на нападите, возраста на почеток, електроенцефалографските карактеристики, текот на болеста и терапевтскиот одговор [9,24].

Практичната вредност на истражувањето се согледува во можноста за подобрена клиничка стратификација на деца со епилепсија и CNVs, што може да овозможи порано препознавање на сложени и потенцијално фармакорезистентни форми, поефикасно планирање на дијагностичките постапки и рационален индивидуализиран терапевтски пристап [24]. Поврзувањето на електроклиничките податоци со генетските наоди придонесува кон унапредување на интердисциплинарната соработка помеѓу детската неврологија, електрофизиологијата и медицинската генетика [24].

Резултатите од ова истражување можат да имаат значајни импликации за генетското советување и долгорочното следење на децата со варијанти на бројот на копии и нивните семејства, овозможувајќи пореалистична проценка на прогнозата и подобро планирање на рехабилитациски и едукативни интервенции. Со тоа, дисертацијата има потенцијал да придонесе кон продлабочување на научните сознанија за генетската архитектура и клиничката експресија на детската епилепсија, како и кон унапредување на современата клиничка пракса во областа на детската епилептологија.

2. ПРЕГЛЕД НА ЛИТЕРАТУРА

2.1. Дефиниција и дијагностички критериуми за епилепсија

Современата дефиниција на епилепсијата е формулирана од ILAE со цел да се обезбеди појасна клиничка примена и унифицирање на дијагностичките критериуми во клиничката пракса [1]. Според официјалниот извештај на ILAE, епилепсијата се дефинира како состојба која е исполнета доколку е присутен барем еден од следниве критериуми: (1) појава на најмалку два непровоцирани епилептични напади кои се случиле во интервал поголем од 24 часа; (2) појава на еден непровоциран напад со проценет ризик од повторување на нападите од најмалку 60% во наредните десет години; или (3) дијагноза на специфичен епилептичен синдром [1].

Дијагнозата на епилепсија претставува клиничка дијагноза и се базира првенствено на детална анамнеза и опис на нападите, добиен од пациентот и сведоците [3].

Електроенцефалографијата (ЕЕГ) претставува клучна параклиничка метода во дијагностичкиот процес, обезбедувајќи информации за постоење на интериктална епилептиформна активност и за типот и дистрибуцијата на абнормалната електрична активност. Иако нормалниот ЕЕГ не ја исклучува дијагнозата на епилепсија, присуството на карактеристични епилептиформни промени може значајно да ја поддржи дијагнозата и да придонесе кон класификацијата на нападите и епилепсијата [22,25].

Дополнителните дијагностички методи, како магнетна резонанца (МРИ) на мозокот, имаат значајна улога во идентификацијата на структурни абнормалности кои можат да бидат етиолошка основа на епилепсијата [26]. Генетските испитувања сè почесто се интегрираат во дијагностичкиот алгоритам, особено кај случаи со сомнеж за генетска етиологија или комплексен невроразвоен фенотип [27,28].

Современите дијагностички критериуми ја нагласуваат потребата од интегративен пристап, кој ги комбинира клиничките податоци, електрофизиолошките наоди и етиолошките фактори, со цел прецизна дијагноза и адекватна класификација на епилепсијата. Ваквиот пристап е од особено значење во детската возраст, каде што клиничката презентација може да биде варијабилна и силно зависна од возраста и фазата на мозочниот развој.

2.2. Класификација на епилептичните напади (ILAE 2017)

Класификацијата на епилептичните напади претставува основен чекор во дијагностичкиот процес и има суштинско значење за понатамошната класификација на епилепсијата, изборот на терапија и проценката на прогнозата. Во 2017 година, ILAE ја објави ревидираната оперативна класификација на епилептичните напади, со цел да се подобри јасноста, клиничката применливост и универзалноста на терминологијата [20,30].

Основниот принцип на ILAE 2017 класификацијата е определување на почетокот на нападот, кој претставува клучен дијагностички елемент. Според оваа класификација, епилептичните напади се поделени на фокални, генерализирани и напади со непознат почеток [20,30].

Според ILAE 2017, фокалните напади може да се јават со зачувана свест или со нарушена свест, при што дополнително се опишуваат моторните и немоторните манифестации [20]. Генерализираните епилептични напади се поделени на моторни и немоторни форми, при што моторните вклучуваат тонично-клонични, миоклонични, тонични и атонични напади, а немоторните најчесто се манифестираат како апсанси. Ваквата класификација овозможува попрецизно препознавање на различните клинички фенотипови, особено кај децата, кај кои генерализираните напади често имаат возраст-зависна презентација [29,30].

ЕЕГ има важна улога во поддршката на класификацијата на нападите, особено во детската возраст, каде што клиничката семиологија може да биде атипична или тешко препознатлива. Иако класификацијата според ILAE 2017 е првенствено клиничка, ЕЕГ-наодите можат значајно да придонесат кон утврдување на типот на нападот и неговиот почеток, како и кон идентификација на специфични епилептични синдроми [22,25].

Примената на ILAE 2017 класификацијата овозможува стандардизиран пристап во описот и категоризацијата на епилептичните напади, што е од особено значење за споредливост на клиничките студии и за прецизна комуникација меѓу клиничарите и истражувачите. Во контекст на детската епилепсија и генетски асоцираните форми, ваквата класификација претставува основа за понатамошна анализа на електроклиничките фенотипови и нивната поврзаност со генетските фактори [11,23].

2.3. Класификација на епилепсиите и епилептичните синдроми

Класификацијата на епилепсиите и епилептичните синдроми овозможува систематско организирање на клиничките информации, подобро разбирање на етиологијата и

патофизиологијата, како и понасочен избор на терапевтски стратегии. Современата ILAE класификација се базира на повеќестепен хиерархиски пристап, кој започнува со дефинирање на типот на епилептичните напади, продолжува со определување на типот на епилепсијата и, кога е можно, завршува со дијагноза на специфичен епилептичен синдром [10,20].

Според ILAE 2017, епилепсиите се класифицираат во фокални, генерализирани, комбинирани генерализирани и фокални, како и епилепсии со непознат тип. Оваа класификација го рефлектира доминантниот тип на напади и електрофизиолошкиот модел, но истовремено дозволува динамична рекатегоризација доколку клиничката слика се менува со текот на времето, што е особено важно кај децата [20,23].

Идентификацијата на епилептичните синдроми има суштинско значење, бидејќи синдромот претставува препознатлив клинички ентитет карактеризиран со специфична комбинација на типови на напади, возраст на почеток, електроенцефалографски карактеристики, клинички тек и, во одредени случаи, етиологија. Препознавањето на синдромот често директно го насочува терапевтскиот пристап [23,24].

Во детската возраст, епилептичните синдроми често се возраст-зависни и може да еволуираат со текот на развојот. Некои синдроми имаат бениген тек и тенденција кон спонтано повлекување, додека други се асоцирани со тешка фармакорезистентност и значајни невроразвојни последици. Особено место во современата класификација заземаат развојните и епилептичните енцефалопатии, кај кои епилептичната активност и подлежачката етиологија заеднички придонесуваат кон нарушување на развојот [22].

Современата класификација ја нагласува и улогата на етиологијата, која се разгледува паралелно со клиничката класификација. ILAE препознава структурна, генетска, инфективна, метаболна, имунолошка и непозната етиологија, при што е дозволено постоење на повеќе етиолошки категории кај ист пациент [20].

Во контекст на оваа дисертација, ваквата класификација претставува основа за систематска анализа на електроклиничките карактеристики на епилепсијата кај деца со мали хромозомски промени и нивно позиционирање во рамките на современите дијагностички концепти.

2.4. Електроклинички пристап во дијагностиката на детската епилепсија

Електроклиничкиот пристап претставува централен елемент во дијагностиката на епилепсијата во детската возраст и се заснова на интеграција на клиничката семиологија на нападите со електрофизиолошките наоди. Овој пристап е од особено значење кај децата, поради возраста-зависната варијабилност на клиничките манифестации, честата атипична презентација на нападите и ограничената можност за вербален опис на симптомите, особено кај новороденчињата и малите деца [25].

Клиничката анализа на нападите претставува прв и суштински чекор во електроклиничката проценка. Прецизната семиолошка анализа е клучна за диференцијација на епилептичните напади од неепилептични пароксизмални настани, кои се релативно чести во детската возраст и често доведуваат до дијагностички дилеми [25,31].

ЕЕГ има клучна улога во електроклиничкиот пристап, обезбедувајќи објективни податоци за функционалната состојба на мозочните мрежи. Интерикталниот ЕЕГ може да прикаже епилептиформни абнормалности, како што се шилци, остри бранови или шилец-бран комплекси, кои ја поддржуваат дијагнозата на епилепсија и можат да дадат насоки за типот на нападите и епилепсијата. Сепак, чувствителноста на интерикталниот ЕЕГ е ограничена, а нормален наод не ја исклучува дијагнозата, особено кај деца со ретки напади или со длабоко локализирани фокуси [25,31].

Видео-ЕЕГ мониторингот претставува златен стандард во електроклиничката евалуација и има особено значење кај деца со нејасна или комплексна клиничка слика, сомнеж за фармакорезистентна епилепсија [32,33]. Електроклиничките податоци се од суштинско значење и за идентификација на епилептичните синдроми, каде што комбинацијата од возраст на почеток, типови на напади и карактеристични ЕЕГ наоди овозможува препознавање на специфични синдромски ентитети. [34].

Интеграцијата на електроклиничките наоди со податоците од МРИ на мозок и генетските испитувања овозможува поцелосна карактеризација на индивидуалниот фенотип и подобро разбирање на подлежащата етиологија, што е особено важно кај деца со рана појава на епилепсија, фармакорезистентен тек и комплексни невrorазвојни нарушувања [35,36].

2.5. Возраст-зависни електроклинички синдроми во детската епилепсија

Епилепсиите во детската возраст се карактеризираат со изразена возраст-зависност, при што клиничката презентација, типот на епилептичните напади, електроенцефалографските

карактеристики и текот на болеста се менуваат во зависност од фазата на мозочниот развој. Овој концепт претставува основа на современата класификација на детските епилепсии и е јасно дефиниран во класификациските системи на ILAE [1,3].

2.5.1. Неонатални и доенечки епилепсии

Неонаталните и доенечките епилепсии опфаќаат хетерогена група синдроми со почеток во првите недели или месеци од животот и претставуваат значаен клинички предизвик. Клиничките напади во оваа возраст често се суптилни, со минимални моторни манифестации, автономни симптоми или краткотрајни пароксизмални епизоди, што ја отежнува нивната клиничка идентификација [37,38].

ЕЕГ карактеристиките кај неонаталните епилепсии се силно возраст-зависни и можат да вклучуваат патерни како супресија–бурст, мултифокални епилептиформни активности или дезорганизирана основна активност. Одредени синдроми имаат бениген тек со повољна прогноза, додека други, особено раните развојни и епилептични енцефалопатии, се асоцирани со фармакорезистентност и значајно нарушување на невроразвојот [39,40].

Современите истражувања укажуваат дека генетските фактори играат доминантна улога во етиологијата на неонаталните и доенечките епилепсии, што ја нагласува важноста на раната генетска дијагностика и мултидисциплинарниот пристап во оваа популација [41].

2.5.2. Самоограничувачки фокални епилепсии

Самоограничувачките фокални епилепсии во детската возраст претставуваат група синдроми со поволен клинички тек и тенденција кон спонтано повлекување на нападите со растот и развојот на детето. Овие епилепсии најчесто започнуваат во предучилишна или рана училишна возраст и се манифестираат со фокални напади, често поврзани со сензорни, моторни или автономни симптоми [42]. ЕЕГ наодите се карактеризираат со фокални епилептиформни абнормалности, најчесто локализирани во центрo-темпоралните или окципиталните региони, со зачувана позадинска активност [35,42].

2.5.3. Генетски генерализирани епилепсии

Генетските генерализирани епилепсии претставуваат група синдроми кои најчесто започнуваат во детството или адолесценцијата и се карактеризираат со генерализирани типови на напади (апсанси, миоклонични и генерализирани тонично-клонични напади). Овие синдроми имаат силна генетска компонента и често позитивна фамилијарна анамнеза

[43]. ЕЕГ наодите се типично генерализирани и вклучуваат шилец–бран комплекси или поли-шилец–бран комплекси со нормална основна активност. Прецизната електроклиничка дијагноза е од суштинско значење, бидејќи погрешниот избор на антиепилептична терапија може да доведе до влошување на нападите кај одредени синдроми [44].

2.5.4. Развојни и епилептични енцефалопатии

Развојните и епилептичните енцефалопатии претставуваат група на тешки синдроми со ран почеток, кај кои епилептичната активност и подлежащата етиологија заеднички придонесуваат кон нарушување или регресија на невrorазвојот [39,45]. Генетските причини, вклучувајќи моногенски нарушувања и варијанти на бројот на копии, се идентификувани кај значителен дел од овие пациенти, што ја потенцира улогата на геномските анализи во нивната дијагностика [41]

2.6. Коморбидитети и невrorазвојни исходи кај детската епилепсија

Детската епилепсија ретко се јавува како изолирано невролошко нарушување и често е придружена со широк спектар на коморбидни состојби. Овие коморбидитети можат да бидат когнитивни, бихејвиорални, психијатриски вклучувајќи нарушување со намалено внимание и хиперактивност (АДХД), анксиозни и депресивни растројства, како и нарушувањата од аутистичниот спектар (АСД), моторни и сензорни. Нивната преваленца е значително повисока кај децата со епилепсија во споредба со општата педијатриска популација [46-52]. Зависат од повеќе меѓусебно поврзани фактори, вклучувајќи ја етиологијата, возраста на почеток, типот на епилептичниот синдром и одговорот на терапијата. Децата со развојни и епилептични енцефалопатии се изложени на висок ризик за трајни когнитивни, моторни и адаптивни дефицити [52,53].

Интелектуалната попреченост (ИП) и АСД се чести коморбидитети кај деца со варијанти на бројот на копии, особено при ран почеток на нападите, тешки електроклинички фенотипови и фармакорезистентна епилепсија. Одредени рекурентни CNVs се асоцирани со зголемен ризик за аутистични карактеристики, што укажува на делумно заедничка генетска и невробиолошка основа [54-58].

Современите истражувања укажуваат дека коморбидитетите кај детската епилепсија често не претставуваат секундарна последица на нападите, туку се дел од истата подлежаща генетска и невробиолошка архитектура. Овој концепт е особено изразен кај деца со генетски нарушувања, вклучувајќи варијанти на бројот на копии [54,55,58,59].

Раното препознавање и соодветниот третман на коморбидитетите се клучни за оптимизирање на долгорочните исходи и подобрување на квалитетот на живот кај децата со епилепсија [56,57].

2.7. Генетска архитектура на детската епилепсија

Детската епилепсија претставува генетски и геномски исклучително хетерогена група на нарушувања, во која различни типови на генетски варијации можат да доведат до слични клинички и електроклинички фенотипови. Епилепсијата во детската возраст најчесто не може да се објасни со единствен патоген механизам, туку претставува континуум кој опфаќа моногенски форми со висока пенетрантност, комплексни полигенски модели на наследување и структурни геномски абнормалности, како варијантите на бројот на копии [60-63].

2.7.1. Варијанти на бројот на копии (CNVs)

Варијантите на бројот на копии (CNVs) претставуваат структурни геномски промени кои често зафаќаат повеќе гени и регулаторни региони и се поврзани со изразена клиничка и електроклиничка хетерогеност [64-68].

Современите геномски студии покажуваат дека CNVs се значително почести кај деца со рана појава на напади, фармакорезистентна епилепсија и развојни и епилептични енцефалопатии. Нивната идентификација има важни дијагностички и прогностички импликации, овозможувајќи подобра кооралација помеѓу генетските наоди и електроклиничките фенотипови [69-72].

Клинички значајни CNVs најчесто ги зафаќаат геномските региони поврзани со невроразвојни нарушувања, како 15q11.2–q13, 16p11.2, 1p36 и 22q11.2, и се асоцирани со зголемен ризик за појава на напади, широк спектар на електроклинички презентации, варијабилни електроенцефалографски обрасци и хетероген терапевтски одговор, дури и кај пациенти со слични генетски абнормалности [73-75].

Анализата на малите хромозомски промени претставува суштински сегмент од современата генетска дијагностика кај детската епилепсија и логична основа за детална анализа на електроклиничките карактеристики кај оваа популација, што претставува и фокус на оваа докторска дисертација.

2.8. Компаративна геномска хибридизација (aCGH)

Компаративната геномска хибридизација (array comparative genomic hybridization – aCGH) претставува современа молекуларно-цитогенетска техника која овозможува детекција на варијантите на бројот на копии на ниво на целиот геном [76-78].

aCGH стана клучна дијагностичка алатка во евалуацијата на деца со невроразвојни нарушувања, вклучувајќи ИП, АСД и епилепсија [79,80]. CNVs, се препознаени како важен патоген механизам кај комплексните невроразвојни фенотипови, што ја нагласува клиничката релевантност на aCGH во детската неврологија [81-83]. Во контекст на детската епилепсија, aCGH има особено значење бидејќи значителен дел од генетските етиологии се должат на микроделеции и микродупликации со варијабилна пенетрантност и експресивност [67].

Принципот на aCGH се базира на споредбена хибридизација на геномска ДНК од пациентот и референтна ДНК со нормален геномски состав. Анализата на односот на флуоресцентните сигнали овозможува идентификација на релативни добивки или губитоци на генетски материјал во специфични геномски региони [76,77].

aCGH платформи користат микрочипови со висока густина, што овозможува детекција на CNVs со големина од неколку десетици килобази, што е од клучно значење за идентификација на клинички релевантни микроделеции и микродупликации кои често лежат во основата на комплексните невроразвојни синдроми [79,82].

2.8.1. Дијагностичка улога на aCGH кај деца со епилепсија

Дијагностичката улога на aCGH кај деца со епилепсија е најизразена кај пациенти со ран почеток на нападите, фармакорезистентен тек и присуство на ИП, аутистични карактеристики или конгенитални аномалии [80]. Идентификацијата на мали хромозомски промени овозможува поставување на етиолошка дијагноза кај значителен дел од пациентите кај кои претходно не била утврдена причината за епилепсијата [84,86].

Примената на aCGH придонесува кон подобро разбирање на корелацијата помеѓу геномските нарушувања и електроклиничките фенотипови. Идентификацијата на повторливи CNVs овозможи дефинирање на специфични синдромски ентитети поврзани со епилепсија, што има значајно влијание врз клиничката класификација [85]. Клиничката интерпретација на мали хромозомски промени детектирани со aCGH претставува сложен и мултидимензионален процес. Поради фенотипска варијабилност, клиничката

интерпретација на CNVs мора да се спроведува во рамки на мултидисциплинарен тим кој вклучува клинички генетичари и детски невролози [87,88].

2.9. Електроклинички карактеристики на епилепсијата кај деца со мали хромозомски промени

Епилепсијата асоцирана со CNVs се карактеризира со изразена електроклиничка хетерогеност [89-91]. Кај педијатриската популација, CNV-асоцирана епилепсија најчесто се јавува како дел од поширок невроразвоен фенотип. Овие коморбидитети не претставуваат само придружни клинички состојби, туку активни модификатори на електроклиничката слика, влијаејќи врз типот и фреквенцијата на нападите, дистрибуцијата на епилептиформната активност, еволуцијата на ЕЕГ обрасците и терапевтскиот одговорот [92-95].

Електроклиничката карактеризација кај деца со CNVs бара интегративен и динамичен пристап. Кај овие пациенти, честа е коегзистенцијата на различни типови напади, нестабилна локализација на епилептиформната активност и возраст-зависна еволуција на ЕЕГ обрасците [96-99].

2.9.1. Типови на напади кај деца со CNVs

Во повеќето кохортни и популациски студии, клиничката семиологија на епилептичните напади кај деца со CNVs се одликува со изразена хетерогеност и често не се вклопува во класични синдромски рамки, што претставува важна клиничка одлика со директни импликации за дијагностичката категоризација и изборот на терапија [100-102].

Фокалните напади се регистрираат кај широк спектар на CNVs, особено кај оние асоцирани со нарушен кортикален развој или микроструктурни аномалии кои не секогаш се детектибилни со магнетна резонанца. Клиничката презентација е варијабилна и може да вклучува моторни, сензорни, автономни или бихејвиорални феномени, при што секундарна билатерална тонично-клонична генерализација е честа [103-105]. Карактеристично е што фокалната семиологија често не корелира со стабилен фокален ЕЕГ наод, туку се придружува со мултифокална или билатерално асинхрона епилептиформна активност.

Генерализираните напади се особено застапени кај одредени рекурентни CNVs, но нивната клиничка експресија често е атипична. Апсансите може да бидат пролонгирани и со намалена реактивност, додека миоклоничните и генерализираните тонично-клонични

напади често коегзистираат со фокални феномени, што ја отежнува нивната класификација и има значајни терапевтски импликации [106-108].

Кај доенчињата и малите деца, инфантилните епилептични спазми претставуваат една од најзначајните и најтешки форми на презентација. CNVs се меѓу најважните генетски етиолошки фактори кај инфантилните спазми, особено кога тие се придружени со дисморфични карактеристики и рано глобално развојно доцнење [109-111]. Спазмите често претставуваат иницијална манифестација, по што следи еволуција кон други типови напади и потешки синдромски форми, вклучително и Lennox–Gastaut-слични фенотипови, што ја нагласува динамичната природа на CNV-поврзаната епилепсија [112,113].

Одредени CNVs покажуваат специфични асоцијации со типови на напади. Фебрилните и генерализираните тонично-клонични напади се чести кај CNVs кои ги зафаќаат јонските канални гени, како што е 2q24 делецијата со вклучување на SCN1A кластерот, каде фебрилните напади често претставуваат прва клиничка манифестација и можат да еволуираат во фармакорезистентни фенотипови, вклучително и Dravet-like синдроми [114-116]. Миоклоничните напади и типичните абсанси се карактеристични за CNVs поврзани со генетски генерализирани епилепсии, како што се 15q13.3 делецијата и 16p13.11 CNVs, при што често на ЕЕГ се регистрираат полишилец–бран комплекси [117-119].

Неонаталните напади, иако поретки, имаат посебно клиничко значење кај CNVs како 6q24 дупликацијата и микроделециите во 20q13.33 регијата (KCNQ2), каде можат да бидат транзиторни или дел од тешки рано-почетни енцефалопатии [120-122]. Појавата на статус епилептикус, особено кај SCN1A- и CDKL5-асоцирани CNVs, претставува индикатор за тежок клинички тек и висок ризик за фармакорезистентност [123-125].

2.9.2. ЕЕГ карактеристики поврзани со CNVs

ЕЕГ наоди кај деца со епилепсија асоцирана со CNVs во голем дел се неспецифични, но често се поизразени, поупорни и поразновидни во споредба со идиопатските форми на епилепсија. Најчестиот електрофизиолошки наод е нарушување на основната мозочна активност, кое може да биде генерализирано или фокално и најчесто корелира со степенот на невноразвоеното оштетување [126,127].

Генерализираното забавување на основната активност укажува на дифузна церебрална дисфункција и е чест наод кај деца со поголеми, генски богати или рекурентни CNVs. Овој наодот често покажува стабилност со текот на времето и има значајна прогностичка

вредност во однос на когнитивниот и адаптивниот исход [128]. Наспроти тоа, фокалното забавување на основната активност е по варијабилно и динамично, често без јасна корелација со структурни лезии на магнетна резонанца, што упатува на функционална дисконективност наместо локализирана епилептогенеза [129].

Интерикталната епилептиформна активност кај CNV-асоцирана епилепсија најчесто има мултифокален карактер, со присуство на шилци и остри бранови во различни кортикални региони и честа миграција на доминантниот фокус меѓу различни записи или состојби (будност, сон) [129]. Генерализираните шилец–бран комплекси и поли-шилец–бран комплекси се исто така чести, но обично се атипични по фреквенција, симетрија и реактивност [130]. Епилептиформната активност често е потенцирана за време на NREM сон, и може да се развие континуирана епилептиформна активност во сон. Овој електрофизиолошки феномен е клинички значаен поради неговата асоцијација со когнитивно, јазично и бихејвиорално влошување [131].

Иако ЕЕГ фенотипите кај CNV-асоцираната епилепсија се исклучително хетерогени, кај одредени геномски региони може да се идентификуваат релативно конзистентни и клинички препознатливи обрасци, кои ја одразуваат патофизиолошката улога на засегнатите гени, претставувајќи функционална врска помеѓу генотипот и клиничкиот фенотип [132].

Кај CNVs поврзани со генетски генерализирани епилепсии, како што се делецијата 15q13.3 и CNVs на 16p13.11, доминираат генерализирани шилец–бран комплекси и поли-шилци, што корелира со клиничката појава на апсанси, генерализирани тонично-клонични и миоклонични напади [133]. Дупликацијата на регијата 15q11–q13 се издвојува со специфичен ЕЕГ „beta signature“, кој ретко се среќава кај други епилептични состојби и има висока дијагностичка вредност и е поврзан клинички тешки, рано-почетни и често фармакорезистентни фенитипови [134]. Кај CNVs асоцирани со тешки структурни мозочни аномалии, како што се делециите 1p36 и 17p13.3 (Miller–Dieker синдром), доминираат дуфузно нарушени ЕЕГ обрасци, вклучувајќи хипсаритмија и burst-suppression, што клинички се манифестира со инфантилни спазми и тешки развојни и епилептични енцефалопатии [135]. Наспроти тоа, CNVs како 1q21.1 и 16p11.2 се карактеризираат со неспецифични ЕЕГ промени [136].

Иако не постои унифициран ЕЕГ фенотип за CNV-асоцираната епилепсија, препознавањето на одредени карактеристични електроенцефалографски обрасци може значајно да

придонесе кон рана етиолошка ориентација, рационално насочување на генетските испитувања и поинформиран клинички менаџмент на овие пациенти [137].

2.9.3. EEG модели поврзани со CNVs

Кај деца со CNV-поврзана епилепсија се среќаваат неколку клинички релевантни EEG обрасци [137-139]. Овие обрасци треба да се разгледуваат како динамични фенотипови кои се менуваат со возраста, типот на CNV и клиничката еволуција [140]. Мултицентрични студии покажуваат дека над 50% од пациентите со синдромски CNVs имаат епилептиформни празнења. Мултифокалните и генерализираните шилец–бран комплекси доминираат кај тешките фенотипови [142]. Особено висока зачестеност на EEG абнормалности е забележана кај Wolf–Hirschhorn синдромот, каде над 90% од пациентите имаат патолошки EEG записи, често со мултифокални празнења и хипсаритмија [139].

Мултифокален епилептиформен модел

Најчесто опишаниот EEG модел кај CNV-асоцираната епилепсија е мултифокалната епилептиформна активност, карактеризирана со присуство на шилци и остри бранови во повеќе, често анатомски оддалечени кортикални региони [137,138]. Клинички, мултифокалниот модел често се поврзува со повеќетипни напади, нестабилна семиологија и зголемен ризик за фармакорезистентност [137,142], што го позиционира како индикатор за генерализирана мрежна дисфункција, а не за изолирана епилептогена зона.

Фокални EEG абнормалности и регионална преминација

Фокалните и мултифокалните EEG абнормалности претставуваат уште една честа категорија кај CNVs [141]. Овие обрасци, со темпорална или фронтална преминација, често се поврзани со фокални или мешани типови на напади [141]. Во клинички контекст, најчесто се асоцирани со ИП и други невноразвојни коморбидитети [143].

Генерализиран епилептиформен модел со атипични карактеристики

Кај значителен дел од мали хромозомски промени се регистрира генерализирана епилептиформна активност (шилец–бран или поли-шилец–бран), која за разлика од класичните генетски генерализирани епилепсии често е атипична и неретко коегзистира со фокални или мултифокални празнења [137,138,144]. Овој комбиниран генерализиран–фокален профил ја одразува мешаната природа на епилептогенезата кај CNV-асоцирана епилепсија. Клинички, ваквиот EEG модел може да корелира со атипични апсанси,

миоклонични напади и генерализирани тонично-клонични напади со фокални карактеристики [144].

Хипсаритмија и хипсаритмија-слични обрасци

Хипсаритмијата претставува класичен ЕЕГ модел кај инфантилните епилептични спазми и чест наод кај CNV-асоцирани рани развојни и епилептични енцефалопатии. Таа се карактеризира со хаотична, високоамплитудна бавна активност со мултифокални шилци и остри бранови, често со асиметрична дистрибуција [143-145]. Кај деца со CNVs, хипсаритмијата може да има атипичен или модифициран изглед, што ја одразува хетерогената геномска подлога [139-141,145]. Детекцијата на хипсаритмија кај дете со дисморфични карактеристики и/или глобално развојно задоцнување претставува силна индикација за етиолошка генетска евалуација, особено за CNVs [143-145].

Burst-suppression модел

Burst-suppression моделот се среќава поретко, и најчесто се регистрира кај неонатални и рани доенечки енцефалопатии со тешка геномска етиологија [146]. Тој се карактеризира со наизменични периоди на високоамплитудна активност (bursts) и периоди на електрична супресија. Кај CNV-носителите, овој модел најчесто е асоциран со изразена фармакорезистентност и неповолен невроразвоен исход, дури и при рана терапевтска интервенција.

Lennox-Gastaut-сличен ЕЕГ модел

Кај деца со еволуција од рани енцефалопатски форми поврзани со CNVs, може да се развие Lennox-Gastaut-сличен ЕЕГ профил [146-149]. Овој модел се карактеризира со бавни генерализирани комплекси шилец-бран ($\leq 2,5$ Hz) во будност и пароксизмални брзи ритми во сон. Овој профил најчесто е поврзан со фармакорезистентна епилепсија, повеќетипни напади и значајни когнитивни и бихејвиорални последици [147-149].

Континуирана епилептиформна активност потенцирана во сон

Во одредени случаи може да се развие континуирана епилептиформна активност во сон, фенотип поврзан со когнитивна регресија, јазично влошување и бихејвиорални промени. Ова ја нагласува потребата од продолжени ЕЕГ записи со вклучување на сон кај деца со сомнеж за CNV-поврзана епилепсија [140].

Во продолжение, Табела бр.1 ги прикажува доминантните ЕЕГ фенотипови кај деца со CNVs и нивната најчеста клиничка и геномска асоцијација.

Табела бр. 1 Типични ЕЕГ фенотипови и нивна поврзаност со рекурентни мали хромозомски промени и клинички состојби

ЕЕГ фенотип	Карактеристики	Најчесто асоцирани CNVs / клинички состојби
Генерализирано трасе	Генерализирани избивања од шилец бран комплекси (2–3 Hz или 3–4 Hz) Избивања од поли-шилец бранови Генерализирано оспорување на основната активност	Различни CNVs поврзани со GGE/ IGE 15q13.3 делеција, 16p13.11 CNVs Развојни и епилептични енцефалопатии
Фокални абнормалности	Фокални/мултифокални избивања од шилци Темпорална или фронтална преминација	1p36 делеција, 16p11.2 CNVs Одредени CNVs-синдроми
Хипсаритмија	Класична или модифицирана хипсаритмична шема	CNVs асоцирани со инфантилни спазми: делеција 1p36, дупликација 7q11.23
Абнормалности на основната активност	Дифузно оспорување	Чести кај невврозавојни нарушувања асоцирани со CNVs

ЕЕГ – електроенцефалографија; CNVs – варијанти на бројот на копии; GGE – генетски генерализирана епилепсија; IGE – идиопатска генерализирана епилепсија. Асоцијациите со конкретни CNV региони се базираат на повторливо опишани корелации во кохортни и мултицентрични студии.

Извор: Синтетизирано од податоци во големи геномски и електрофизиолошки кохортни студии и систематски прегледи за CNV-асоцирана епилепсија (Heather C. Mefford, Ingo Helbig, Heidi M. Olson, Samuel F. Berkovic, како и студии за електроклинички фенотип кај развојни и епилептични енцефалопатии поврзани со рекурентни CNVs).

2.9.4. Епилептични синдроми асоцирани со CNVs

CNV-асоцираните синдроми најчесто се вбројуваат во спектарот на развојни и епилептични енцефалопатии, каде што геномските нарушувања имаат централна етиолошка и модификаторна улога. Во литературата се опишуваат синдромски рамки што се јавуваат со поголема фреквенција и имаат препознатлив електроклинички профил, особено во контекст на тежината, возраст-зависната еволуција и терапевтската резистентност [150].

Одредени хромозомски синдроми асоцирани со варијанти на бројот на копии се карактеризираат со висока преваленца на епилепсија и препознатливи електроклинички профили. Кај Ангелмановиот синдром, епилепсијата се јавува кај приближно 80–90% од пациентите, најчесто со почеток помеѓу првата и третата година од животот, при што ЕЕГ абнормалностите се присутни кај над 90% од случаите, вклучувајќи и асимптоматски носители [151]. Синдромот Прадер–Вили, иако примарно е невроендокринолошко нарушување, може да биде придружен со епилепсија кај 4–26% од пациентите, најчесто со фокални или генерализирани тонично-клонични напади [152]. Кај синдромот на делеција 22q11.2, епилепсијата е пријавена кај 10–15% од пациентите, со варијабилан фенотип кој вклучува фокални, генерализирани и ЈМЕ-слични презентации, често во контекст на структурни мозочни аномалии или хипокалцемија [153].

Развојни и епилептични енцефалопатии (DEE)

DEE претставуваат најчеста синдромска рамка во која се идентификуваат патогени CNVs. Оваа група се карактеризира со ран почеток на нападите, тешка и често фармакорезистентна епилепсија [154]. Кај CNV-асоцираните DEE, клиничката слика е исклучително варијабилна и може да вклучува инфантилни спазми, фокални и генерализирани напади, миоклонични напади и атипични апсанси, при што полиморфни напади се чести [155]. ЕЕГ карактеристиките кај овие пациенти вклучуваат мултифокални или генерализирани епилептиформни празнења и хипсаритмија или burst-suppression, особено кај најраните форми. Присуството на вакви ЕЕГ модели е силно асоцирано со неповолна прогноза и висок ризик за долгорочна фармакорезистентност [156].

West синдром (инфантилни епилептични спазми)

West синдромот претставува еден од најтипичните и најчесто опишаните епилептични синдроми асоцирани со CNVs, особено кога синдромот е придружен со дисморфични карактеристики, конгенитални аномалии и рано глобално развојно доцнење [157]. Кај CNV-асоцираните случаи, спазмите често се фармакорезистентни и имаат тенденција кон еволуција во други типови напади и потешки синдромски форми [158]. ЕЕГ наодот често се изразено хаотични и мултифокални [159].

Dravet синдром

Dravet синдромот (тешка миоклонична епилепсија во доенечка возраст) претставува прототип на генетски детерминиран епилептичен синдром со ран почеток и прогресивен тек. Иако најчесто е поврзан со патогени точковни варијанти во SCN1A, кај помал, но клинички значаен процент од пациентите, синдромот може да биде асоциран со CNVs кои го зафаќаат SCN1A генскиот регион или неговите регулаторни елементи, вклучувајќи микроделеции и комплексни реаранжмани [160].

Клинички, Dravet синдромот започнува со продолжени фебрилни или афебрилни напади во првата година од животот, најчесто хемиклонични или генерализирани тонично-клонични. Со текот на времето се развива полиморфна епилепсија со миоклонични напади, атипични апсанси и фокални напади, придружена со прогресивно когнитивно и бихејвиорално влошување [161].

ЕЕГ се карактеризира со генерализирани поли-шилец-бран комплекси, фокални или мултифокални епилептиформни празнења и фотопароксизмален одговор. Кај CNV-поврзаните случаи, ЕЕГ фенотипот често е поизразено варијабилен што укажува на модификаторната улога на CNVs врз електроклиничката презентација [162].

Од клинички аспект, идентификацијата на CNV кај пациент со Dravet синдром има значајни импликации за етиолошката класификација, прогнозата и терапевтскиот пристап, особено во контекст на избегнување на натриум-каналните блокатори и планирање на долгорочното следење [163].

Присуството на CNVs кај DEE, West и Dravet синдромите ја нагласува улогата на геномските нарушувања како клучен фактор во формирањето на тешки и комплексни електроклинички фенотипови, што значајно влијае врз клиничката еволуција, ЕЕГ карактеристиките и долгорочниот исход [164].

2.10. Фармакорезистентност и терапевтски одговор кај деца со CNVs

Фармакорезистентноста претставува еден од најголемите клинички предизвици во третманот на детската епилепсија, особено кај епилепсиите со сложена генетска и невроразвојна етиологија, вклучувајќи ги и епилепсиите асоцирани со CNVs [165]. Таа е поврзана со зголемен ризик за понеповолни невроразвојни исходи, нарушен квалитет на живот и зголемена здравствена оптовареност [166].

Според дефиницијата на ILAE, фармакорезистентноста се утврдува кога не се постигнува долготрајна контрола на нападите по адекватен обид со најмалку два соодветно избрани и толерирани антиепилептични лекови, како монотерапија или во комбинација [22].

Раната идентификација на пациенти со висок ризик за развој на рефрактерна епилепсија е од суштинско значење, бидејќи овозможува навремено прилагодување на терапевтската стратегија и подобро планирање на долгорочниот третман [165,166]. Современите концепти укажуваат дека таа не произлегува од еден изолиран механизам, туку од интеракција на повеќе патофизиолошки процеси, кои се особено релевантни кај генетските и CNVs-асоцираните епилепсии [145].

Клиничките истражувања покажуваат дека овие пациенти често имаат рана појава на нападите, повеќекратни типови на напади и генерализирани или мултифокални EEG-абнормалности, што значително го зголемува ризикот за фармакорезистентност [166].

Тежината на фенотипот и слабата контрола на нападите често корелираат со големината и генската содржина на CNV, како и со присуството на придружни невроразвојни нарушувања [145]. Поради тоа, кај деца со CNVs-асоцирана фармакорезистентна епилепсија често се применуваат дополнителни терапевтски пристапи [166-170].

Идните истражувања насочени кон прецизна медицина, интеграција на генетските податоци и развој на персонализирани терапевтски стратегии имаат потенцијал значително да го подобрат терапевтскиот одговор и долгорочната прогноза кај оваа група [165].

2.11. Прогностички фактори и долгорочни исходи

Прогнозата и долгорочните исходи кај децата со епилепсија се одредуваат од сложена интеракција на клинички, етиолошки, електрофизиолошки и терапевтски фактори и покажуваат значајна варијабилност меѓу поединечните пациенти [170]. Кај педијатриската популација, проценката на исходот не се ограничува исклучиво на контролата на епилептичните напади, туку опфаќа и когнитивни, бихејвиорални, образовни и психосоцијални аспекти на развојот, кои имаат суштинско значење за долгорочниот квалитет на животот [171,172].

Возраста на појавата на епилепсијата претставува еден од најзначајните прогностички фактори. Раната манифестација на нападите, особено во неонаталниот и доенечкиот период, е поврзана со понеповолна прогноза, зголемен ризик за фармакорезистентност и повисока зачестеност на интелектуална попреченост и развојна регресија [158].

Етиологијата на епилепсијата има централна улога во одредувањето на долгорочниот исход. Присуството на патогени генетски варијанти, вклучувајќи варијанти на бројот на копии, дополнително ја влошува прогнозата [96].

Одговорот на антиепилептичната терапија претставува еден од најважните модифицирачки прогностички фактори. Раното постигнување на стабилна контрола на нападите е поврзано со подобри когнитивни и психосоцијални исходи, додека перзистирачката фармакорезистентност значително го зголемува ризикот за когнитивно опаѓање, нарушувања на однесувањето и намалена функционална независност [170].

Присуството на невроразвојни коморбидитети, претставува независен негативен прогностички фактор [50,54]. ЕЕГ карактеристиките имаат значајна прогностичка вредност. Перзистирачките генерализирани или мултифокални епилептиформни празнења,

како и специфични патолошки EEG-модел, се поврзани со понеповолни когнитивни и развојни исходи [134,135],

Интеграцијата на генетските податоци, напредните неврофизиолошки методи и прецизните терапевтски стратегии претставува клучен чекор кон оптимизирање на исходите и подобрување на квалитетот на животот кај децата со епилепсија [169].

2.12. CNVs и епилепсија – податоци од литературата

Големи геномски студии укажуваат дека, иако ретките CNVs не ја објаснуваат целосно генетската основа на епилепсијата, тие имаат особено значење кај пациенти со рано започнати, тешки и фармакорезистентни епилептични фенотипови [173]. Современите клиничко-генетски студии нагласуваат дека генетското тестирање, има сè поголема улога во дијагностичката евалуација на рано започнатите епилепсии [169].

2.12.1. Најчести CNVs (1p36, 15q11–13, 16p11.2, 22q11.2 итн.)

Меѓу најчесто опишаните CNVs кај пациенти со епилепсија се вбројуваат делецијата 1p36, дупликациите и делециите во регионот 15q11–13, CNVs во регионот 16p11.2 и делецијата 22q11.2 [173,174]. Делецијата 1p36 претставува една од најчестите терминални делеции кај човекот и е асоцирана со тешки развојни и епилептични енцефалопатии, со рана појава на напади, често мултифокални и фармакорезистентни по карактер. Клиничкиот фенотип често вклучува ИП, хипотонија, структурни мозочни абнормалности и комплексни невроразвојни нарушувања, што дополнително ја влошува прогнозата [175-177].

Регионот 15q11–13 има особено значење поради вклученоста на гени поврзани со ГАБА-ергичната невротрансмисија. Мајчините дупликации во овој регион се силно асоцирани со генерализирани и миоклонични напади, фармакорезистентност и АСД [178,179]. CNVs во регионот 16p11.2 се меѓу најчесто детектираните кај пациенти со епилепсија и невроразвојни нарушувања и се карактеризираат со исклучително широка фенотипска варијабилност [181]. Пациентите можат да манифестираат фокални или генерализирани напади, варијабилна возраст на почеток и различен одговор на терапија. Делецијата 22q11.2, иако примарно поврзана со синдромот DiGeorge, е исто така асоцирана со зголемен ризик за епилепсија, најчесто со фокален тип на напади и варијабилна клиничка тежина [179]. Во овие случаи, епилепсијата често коегзистира со когнитивни дефицити, психијатриски коморбидитети и структурни мозочни аномалии [184].

2.12.2. Фреквенција

Фреквенцијата на CNVs кај пациенти со епилепсија варира во зависност од клиничката селекција и применетите дијагностички методи. Во неселектирани педијатриски популации со епилепсија, CNVs се идентификуваат кај приближно 5–10% од пациентите. Кај деца со фармакорезистентна епилепсија, рана појава на нападите или придружна ИП, оваа фреквенција значително се зголемува и може да достигне над 20% [185].

2.12.3. Генотип–фенотип корелации

Генотип–фенотип корелациите кај епилепсијата асоцирана со CNVs се комплексни поради варијабилната експресивност и непотполната пенетрантност. Идентична CNV може да биде асоциран со широк спектар на клинички манифестации, од асимптоматски или лесно афектирани носители до тешки развојни и епилептични енцефалопатии со ран почеток на нападите и изразена фармакорезистентност. Овој феномен е добро документиран кај рекурентните CNVs (16p11.2, 15q11–13 и 22q11.2), каде што се опишани значајни разлики во типот на нападите, возраста на појава, когнитивниот исход и одговорот на антиепилептичната терапија [186–188].

Непотполната пенетрантност дополнително ја усложнува интерпретацијата: не сите носители развиваат епилепсија или невроразвојни нарушувања, што укажува на улога на модификаторни гени, епигенетски механизми и кумулативниот генетски товар. Овие наоди ја поддржуваат хипотезата според која CNVs делуваат во интеракција со дополнителни генетски или средински фактори [189]. Големината на CNV и бројот на засегнати гени се меѓу најконзистентните детерминанти на фенотипската тежина. Големи кохортни анализи и мета-аналитички студии покажуваат дека CNVs се карактеризирани со порано започнување, потешки електроклинички фенотипови и понеповолен когнитивен исход [190]. Современите модели на генотип–фенотип корелација сè повеќе ја нагласуваат улогата на кумулативниот генетски ризик како резултат на збирниот ефект на повеќе генетски варијанти, вклучувајќи мали хромозомски промени [191].

Електроклиничките карактеристики претставуваат клучна врска помеѓу генотипот и фенотипот. Одредени CNVs се асоцирани со карактеристични EEG-патерни, синдромски презентации или специфични типови на напади, додека кај други доминира неспецифичен, мултифокален или генерализиран електроенцефалографски наод [184,192].

Податоците прикажани во Табела бр.2 јасно укажуваат дека CNVs претставуваат значаен генетски механизам кој влијае врз појавата на епилепсијата, возраста на нејзиниот почеток, типот на епилептичните напади, и присуството на невроразвојни коморбидитети. Анализата на овие генотип–фенотип корелации покажува дека за одредени CNVs може да се препознаат релативно конзистентни клинички обрасци [193].

Табела бр.2 Генотип-фенотип корелации кај избрани мали хромозомски промени асоцирани со детска епилепсија: возраст на почеток, типови на напади, коморбидитети и клинички карактеристики

CNVs	Возраст на почеток	Типови напади	Коморбидитети	Клинички белешки
15q13.3 делеција	Детство (3–10 г.)	Апсанси, ГТКН, миоклонии	АСД, АДХД, когнитивни тешкотии	Најсилна асоцијација со GGE
Dup15q (15q11–q13 дупликација)	Инфантилен почеток (<2 г.)	Инфантилни спазми, миоклонски, атонични, ГТКН	Тешка ИП, АСД, хипотонија	Многу рефрактерна епилепсија
1p36 делеција	Неонатален–инфантилен	Спазми, фокални, тонични	Тешка ИП, хипотонија, дисморфија	Мултисистемски синдром со чести DEE
7q11.23 делеција	Детство	Фокални напади	Анксиозност, АДХД, говорни потешкотии	Епилепсијата е ретка, но често фокална
1q21.1 CNV	Детство–адоlescенција	Фокални или генерализирани	АСД, АДХД, микро/макроцефалија	Многу варијабилен фенотип
16p11.2 делеција /дупликација	Ран детски период	Фокални, апсанси	АСД, дебелина/ниска тежина, моторно засегање	Неспецифична епилепсија со чест АСД
16p13.11 CNV	Детство	GGE, JME-сличен фенотип	Лесна ИП, бихејвиорални нарушувања	Висока асоцијација со генерализирани напади
17p13.3 делеција	Неонатален	Тонични, спазми, тешки DEE	Лизенцефалија, тешка ИП	Тежок, прогресивен фенотип
Хр22 ARX CNV	Неонатален–инфантилен	Инфантилни спазми, тонични	Тешка ИП, хипотонија	Еден од најтешките рани DEE синдроми

АСД – нарушување од аутистичниот спектар; АДХД – нарушување на вниманието со хиперактивност; DEE – развојна и епилептична енцефалопатија; JME – јувенилна миоклонична епилепсија, GGE – Генетска генерализирана епилепсија; ИП – Интелектуална попреченост; ГТКН – генерализирани тонично клонични напади.

Извор: Синтетизирано од податоци во големи case-control и кохортни студии за CNVs во епилепсија и невроразвојни нарушувања, вклучувајќи ги работите на Heather C. Mefford, Ingo Helbig, Heidi M. Olson, Søren Møller, како и студии за електроклинички и невроразвојни фенотипови кај рекурентни CNV синдроми поврзани со епилепсија.

Еден од најизразените примери за специфична генотип–фенотип асоцијација е 15q13.3 делецијата, која во повеќе студии е поврзана со генетски генерализирана епилепсија, најчесто со апсанси, миоклонии и генерализирани тонично-клонични напади, со почеток во детската возраст [194], при што когнитивни тешкотии, АДХД и АСД се чести придружни карактеристики [195].

Наспроти тоа, дупликацијата на регијата 15q11–q13 (Dup15q синдром) е конзистентно поврзана со рано-почетна, тешка и често фармакорезистентна епилепсија, најчесто во рамки на развојни и епилептични енцефалопатии. Клиничкиот фенотип кај овие пациенти

вклучува инфантилни спазми, миоклонични и атонични напади, како и изразени невроразвојни нарушувања [196].

Слично тежок фенотип се забележува и кај 1p36 делецијата и 17p13.3 делецијата (Милер–Дикер синдром), каде што епилепсијата започнува во неонаталниот или раниот инфантилен период и често е придружена со структурни мозочни аномалии, тешка ИП и мултисистемски зафатености [197].

CNVs како 16p11.2 делецијата/дупликацијата и 1q21.1 CNV се карактеризираат со неспецифичен, но исклучително варијабилен фенотип, при што епилепсијата може да биде фокална или генерализирана, со широк спектар на коморбидитети, вклучувајќи аутистичен спектар, моторно одложување и нарушувања во растот [188]. Оваа варијабилност ја поддржува хипотезата за мултифакторна генетска архитектура, каде CNVs дејствуваат како фактори на ризик, а не како единствена причина за болеста [191].

Посебно внимание заслужуваат CNVs поврзани со гени на X-хромозомот, како ARX, кај кои доминираат рано-почетни, тешки развојни и епилептични енцефалопатии со инфантилни спазми и тонични напади [198].

Препознавањето на специфичните генотип–фенотип корелации има значајни клинички импликации, особено во контекст на раната дијагностика, прогнозата и персонализираниот терапевтски пристап кај деца со епилепсија [147].

2.12.4. Податоци од студии и мета-анализи

Податоците од големи кохортни студии, мултицентрични истражувања и систематски прегледи укажуваат дека CNVs претставуваат значаен и независен генетски фактор на ризик за појава на епилепсија, особено кај педијатриската популација со рана појава на нападите, комплексни електроклинички фенотипови и придружни невроразвојни нарушувања. Понови мета-анализи покажуваат зголемена фреквенција на CNVs кај пациенти со епилепсија во споредба со контроли [190]. Повеќе мета-аналитички трудови укажуваат дека одредени рекурентни CNVs се конзистентно поврзани со зголемен ризик за епилепсија низ различни популации и методолошки пристапи [194].

Систематските прегледи и мета-анализи исто така укажуваат на значајна методолошка хетерогеност меѓу поединечните студии, која произлегува од разлики во критериумите за селекција на пациентите, употребените геномски платформи и пристапите за

интерпретација на CNVs. Овие ограничувања ја нагласуваат потребата од стандардизирани аналитички рамки и унифицирани клинички протоколи, особено во контекст на споредливост на резултатите и нивна клиничка применливост [187].

Дополнително, податоците од лонгитудинални студии вклучени во мета-аналитички анализи укажуваат дека ефектот на CNVs врз клиничкиот фенотип не е статичен, туку се менува во текот на развојот, при што одредени фенотипски карактеристики стануваат поизразени со возраста. Овие наоди имаат значајни импликации за долгорочното клиничко следење и периодичната ревалуација на пациентите со CNVs-асоцирана епилепсија [188].

Понатамошните мултицентрични и мета-аналитички истражувања, со поголема методолошка унификација и интеграција на различни генетски податоци, се неопходни за унапредување на дијагностиката, прогнозата и персонализираниот третман кај децата со епилепсија [198].

Во насока на систематизирање на достапните докази за електроклиничката презентација кај деца со мали хромозомски промени, во Табела бр.3 е прикажан синтетизиран преглед на клучните објавени студии кои ја анализираат поврзаноста помеѓу рекурентните и ретките CNVs, типот на епилептични напади и карактеристичните ЕЕГ обрасци.

Целта на оваа табела е да се прикаже конзистентноста на одредени ЕЕГ модели кај специфични геномски нарушувања и да се нагласи клиничката вредност на ЕЕГ како индиректен показател за можно постоење на CNV-етиологија кај педијатриската епилепсија. Поради големиот број достапни публикации, во оваа табела се вклучени најрепрезентативните студии, додека целосната листа на идентификувани публикации е прикажана во Дополнителна Табела бр.83 (*види* во Прилози).

Табела бр. 3 Објавени студии за електроклиничките карактеристики) кај деца со мали хромозомски CNVs

Клучна студија	CNV регион	Тип на студија	Епилептични фенотипови	Типични ЕЕГ карактеристики
Gillentine & Schaaf, 2015	15q13.3	Систематска ревија	GGE спектар	Генерализирани шилец–бран комплекси
Wheelwright et al., 2020	Dup15q	Голема кохорта	Атипични апсанси, атонични	Генерализирани 2–3 Hz шилец–бран комплекси
Shao et al., 2021	1p36 делеција	Ретроспективна кохорта	Инфантилни спазми, фокални, ГТКН	Хипсаритмија, мултифокални шилци
Bernier et al., 2016	1q21.1	Кохорта	Фокални, ГТКН	Фронтални шилци
Howell et al., 2015	2q24.3 (SCN)	Genotype–phenotype	Ohtahara, DEE	Burst-suppression, мултифокални избивања
Dhamija et al., 2016	6q22–q23	Кохорта	Фокални, ГТКН	Фокални шилец–бран комплекси
Wilke et al., 2018	7q11.23	Review	LGS-like, спазми	Дифузно забавување
Willemsen et al., 2012	9q34.3	Кохорта	Мултифокални, генерализирани	Мултифокални избивања
Heather C. Mefford et al., 2010	16p13.11	Генетска асоцијација	GGE, фокални	Генерализирани шилец–бран комплекси
Zufferey et al., 2012	16p11.2	Кохорта	Фокални, ГТКН	Фокални/мултифокални шилци
Niarchou et al., 2019	16p11.2	Longitudinal	Фокални	Темпорални фокални избивања
Verhoeven et al., 2010	22q11.2	Кохорта	Фокални ± генерализација	Фокални шилци

CNV = copy number variant; ГТКН = генерализирани тонично-клонични напади; GGE = генетска генерализирана епилепсија; DEE = развојна и епилептична енцефалопатија; LGS = Lennox–Gastaut синдром; Hz = херци.

Типот на студија се однесува на дизајнот на оригиналната публикација. Епилептичните фенотипови и ЕЕГ карактеристиките се прикажани како најчесто опишани наоди во конкретната студија или кохорта и не претставуваат универзални карактеристики кај сите пациенти со истиот CNV. Терминологијата за ЕЕГ е унифицирана (шилец–бран, полишилец, хипсаритмија, burst-suppression, фокални/мултифокални избивања, дифузно забавување) заради конзистентна презентација на електроклиничките податоци.

Извор: Систематизација изработена врз основа на објавените студии наведени во табелата и релевантната литература од референтната листа на трудот (напр. Brain 2010 – genome-wide CNV in epilepsy; Ann Neurol 2014 – multicenter cohort CNV clinical impact; Epilepsia 2010/2017 – 15q13.3 и 16p13.11; Neurology 2016 и Epilepsia 2014/Seizure 2017 – Dup15q EEG; Brain/Genet Med/Nat Genet кохорти за рекурентни CNVs).

3. МОТИВ, ПРЕДМЕТ И ЦЕЛИ НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

3.1. Мотив на истражувањето

Епилепсијата како една од најчестите хронични невролошки болести во детската возраст, има значително влијание врз когнитивниот, моторниот и психосоцијалниот развој на детето, особено изразено кај деца кај кои се присутни мали хромозомски промени, односно микроделеции и микродупликации. Кај оваа група на пациенти, невроразвојните способности се веќе нарушени како последица на примарната генетска состојба, а појавата на епилепсијата дополнително ја влошува клиничката слика и прогнозата на болеста.

Последователно, ваквата состојба доведува до значително намалување на квалитетот на живот, отежната секојдневна нега, влошување на моторната функција, појава на изразени психосоцијални последици, како и зголемена анксиозност и психолошки товар кај семејството. Дополнително, епилепсијата е поврзана со зголемен ризик за морбидитет и морталитет, вклучувајќи и појава на неочекувана смрт кај епилепсија (sudden unexpected death in epilepsy – SUDEP), што ја нагласува сериозноста на оваа состојба и потребата од темелно проучување на нејзините етиолошки и клинички аспекти.

Мотивот на ова истражување произлегува од потребата да се одреди преваленцијата на епилепсијата кај деца со мали хромозомски промени во популацијата на пациенти со епилепсија во Република Северна Македонија, како и да се направи сеопфатна анализа на клиничките и електроенцефалографските карактеристики на епилепсијата кај оваа група. Истовремено, предмет на анализа се и варијациите во бројот на копии на гените кои се детектирани кај пациентите со епилепсија, при што добиените електроенцефалографски фенотипови ќе бидат споредени со податоците достапни во светската литература.

Со ваквиот пристап, резултатите од истражувањето имаат потенцијал да придонесат кон збогатување на постојните биогенетски и клинички бази на податоци со нови сознанија за овие ретки, но клинички значајни состојби. Дополнително, подоброто разбирање на електро-клиничките карактеристики на епилепсијата во контекст на малите хромозомски реаранжмани може да овозможи поадекватна и попрецизна класификација на епилепсиите, особено на одредени епилептични синдроми кои сè уште се дефинираат како идиопатски, и да отвори можности за порано препознавање и поиндивидуализиран терапевтски пристап.

3.2. Предмет на истражувањето

Предмет на ова истражување е систематска анализа на клиничките, електроенцефалографските и невроразвојните карактеристики на епилепсијата кај деца со варијации во бројот на копии на гените (CNVs), со посебен фокус на мали хромозомски промени во форма на микроделеции и микродупликации, детектирани со современи цитогенетско-молекуларни методи.

Истражувањето е насочено кон испитување на генотип–фенотип корелацијата помеѓу специфичните CNVs локуси и:

- Типот на епилепсијата и електроклиничкиот синдром,
- Типот и семиологијата на епилептичните напади,
- Електроенцефалографскиот (EEG) фенотип,
- Невроразвојните карактеристики, вклучувајќи интелектуална попреченост, моторен дефицит и дизморфични карактеристики,
- Како и одговорот на антиепилептичната терапија, со посебен осврт на појавата на рефрактерна епилепсија.

Во рамките на истражувањето се споредуваат три јасно дефинирани групи на пациенти:

1. Деца со дијагностицирана епилепсија и детектирани CNVs,
2. Деца со детектирани CNVs без клиничка манифестација на епилепсија,
3. Деца со епилепсија кај кои не се детектирани мали хромозомски промени.

Со ова се овозможува сеопфатна проценка на улогата на CNVs во етиологијата, клиничката експресија и терапевтската резистентност на епилепсијата во детската возраст, како и идентификација на специфични CNVs локуси и синдроми со зголемен епилептоген потенцијал.

Дополнително, предметот на истражувањето вклучува и проценка на предиктивната вредност на одредени генетски, EEG и клинички параметри за развој на рефрактерна епилепсија, што има потенцијална примена во рано препознавање на високоризични пациенти, индивидуализација на терапевтскиот пристап и развој на таргетирани стратегии за лекување.

3.3. Цели на истражувањето

3.3.1. Општа цел на истражувањето

Општата цел на ова истражување е сеопфатно да се испита присуството, дистрибуцијата и улогата на малите хромозомски промени (CNVs) во појавата, клиничката експресија и електроенцефалографските карактеристики на епилепсијата во детската возраст, како и нивното влијание врз терапевтскиот одговор и невrorазвојниот исход, преку систематска и компаративна анализа на деца со епилепсија и детектирани CNVs, деца со CNVs без епилепсија и деца со епилепсија без детектирани мали хромозомски промени.

3.3.2. Посебни цели на истражувањето

Посебните цели на истражувањето се:

1. Да се одреди процентот на деца со епилепсија кај кои се детектирани мали хромозомски промени (микроделеции и/или микродупликации).
2. Да се утврди процентуалната застапеност и дистрибуцијата на секоја поединечна варијација во бројот на копии (CNVs) во групата на деца со епилепсија, како и да се идентификуваат најчестите CNVs поврзани со епилепсија во испитуваната популација.
3. Да се одреди застапеноста на различните типови на епилепсија и електроклинички синдроми кај децата со детектирани мали хромозомски промени.
4. Да се анализира поврзаноста помеѓу типот на хромозомската промена (микроделеција наспроти микродупликација) и типот на епилепсијата, како и електроклиничкиот синдром.
5. Да се направи анализа на типот и семиологијата на епилептичните напади кај децата со детектирани CNVs.
6. Да се одреди електроенцефалографскиот (EEG) фенотип поврзан со секоја поединечна варијација во бројот на копии и да се анализира асоцијацијата помеѓу конкретни CNVs локуси/синдроми и специфични EEG фенотипови, вклучувајќи хипсаритмија.
7. Да се анализира EEG фенотипот кај децата со детектирани CNVs во однос на типот на епилепсијата и во однос на типот на хромозомската промена.
8. Да се процени одговорот на антиепилептичната терапија кај децата со епилепсија и детектирани CNVs, со посебен осврт на појавата на рефрактерна епилепсија.

9. Да се испита влијанието на епилептиформните EEG промени врз појавата на рефрактерна епилепсија, во зависност од типот и локусот на хромозомската промена.
10. Да се направи анализа на присуството и видот на невроразвојни и клинички коморбидитети кај децата со епилепсија и детектирани CNVs, вклучувајќи интелектуална попреченост, дизморфични карактеристики и дефицит на моторните способности.
11. Да се споредат клиничките, електроенцефалографските и терапевтските карактеристики помеѓу:
 - деца со епилепсија и детектирани CNVs,
 - деца со детектирани CNVs без клиничка манифестација на епилепсија и
 - деца со епилепсија без детектирани мали хромозомски промени.
12. Да се идентификуваат потенцијални генетски, EEG и клинички фактори кои претставуваат независни предиктори за развој на рефрактерна епилепсија кај деца со CNVs.
13. Да се идентификуваат гените опфатени со детектираните хромозомски алтерации кои претставуваат потенцијални кандидати за понатамошна молекуларно-генетска анализа и продлабочено истражување на нивната улога во епилептогенезата.

4. ИСТРАЖУВАЧКИ ХИПОТЕЗИ

4.1. Општа истражувачка хипотеза

- **H1:** Постои статистички значајна поврзаност помеѓу присуството на CNVs и појавата, типот и терапевтската резистентност на епилепсијата во детската возраст.
- **H0:** Не постои статистички значајна поврзаност помеѓу присуството на CNVs и клиничките и терапевтските карактеристики на епилепсијата кај деца.

4.2. Посебни истражувачки хипотези

Посебна хипотеза 1: Присуство на CNVs кај деца со епилепсија

- **H0₁:** Присуството на CNVs не е статистички значајно почесто кај деца со епилепсија во споредба со деца без епилепсија.
- **H1₁:** Присуството на CNVs е статистички значајно почесто кај деца со епилепсија во споредба со деца без епилепсија.

Посебна хипотеза 2: Тип на CNVs и тип на епилепсија

- **H0₂:** Не постои статистички значајна поврзаност помеѓу типот на CNVs (микроделеција/микродупликација) и типот на епилепсијата или електроклиничкиот синдром.
- **H1₂:** Постои статистички значајна поврзаност помеѓу типот на CNVs (микроделеција/микродупликација) и типот на епилепсијата и/или електроклиничкиот синдром.

Посебна хипотеза 3: CNVs локуси и EEG фенотип

- **H0₃:** Конкретни CNVs локуси/синдроми не се статистички значајно поврзани со специфични EEG фенотипови.
- **H1₃:** Конкретни CNVs локуси/синдроми (на пр. 15q11–q13, 16p11.2) се статистички значајно поврзани со специфични EEG фенотипови, вклучувајќи хипсаритмија и други епилептиформни обрасци.

Посебна хипотеза 4: CNVs и тип/семиологија на напади

- **H0₄:** Типот и семиологијата на епилептичните напади не се статистички значајно поврзани со присуството или типот на CNVs.
- **H1₄:** Типот и семиологијата на епилептичните напади се статистички значајно поврзани со присуството и/или типот на CNVs.

Посебна хипотеза 5: CNVs и невроразвојни коморбидитети

- **H0₅:** Не постои статистички значајна поврзаност помеѓу CNVs и присуството на интелектуална попреченост, моторен дефицит и дизморфични карактеристики.
- **H1₅:** Присуството на CNVs е статистички значајно поврзано со зголемена зачестеност на интелектуална попреченост, моторен дефицит и дизморфични карактеристики.

Посебна хипотеза 6: CNVs и терапевтски одговор

- **H0₆:** Не постои статистички значајна поврзаност помеѓу CNVs и одговорот на антиепилептичната терапија.
- **H1₆:** Присуството и/или типот на CNVs е статистички значајно поврзано со послаб терапевтски одговор и поголема зачестеност на рефрактерна епилепсија.

Посебна хипотеза 7: EEG фенотип како предиктор за рефрактерност

- **H0₇:** EEG фенотипот не претставува статистички значаен предиктор за појава на рефрактерна епилепсија кај деца со CNVs.
- **H1₇:** Одредени EEG фенотипови претставуваат статистички значајни предиктори за појава на рефрактерна епилепсија кај деца со CNVs.

Посебна хипотеза 8: Компаративна анализа меѓу групите

- **H0₈:** Не постојат статистички значајни разлики во клиничките, EEG и терапевтските карактеристики помеѓу трите испитувани групи (епилепсија + CNVs, CNVs без епилепсија, епилепсија без CNVs).
- **H1₈:** Постојат статистички значајни разлики во клиничките, EEG и терапевтските карактеристики помеѓу трите испитувани групи.

Посебна хипотеза 9: Мултиваријантни предиктори за рефрактерна епилепсија

- **H0₉:** Генетските (CNVs), EEG и клиничките карактеристики не претставуваат независни предиктори за развој на рефрактерна епилепсија.
- **H1₉:** Одредени генетски (тип/локус на CNVs), EEG и клинички карактеристики претставуваат независни статистички значајни предиктори за развој на рефрактерна епилепсија.

Посебна хипотеза 10:

- **H₁₁₀:** Децата со CNVs имаат поголема веројатност за појава на рано започната епилепсија во споредба со деца без CNVs.
- **H₀₁₀:** Возраста на почеток и типот на епилептични напади не се разликуваат кај деца со и без CNVs.

4.3. Работни тези и нивно образложение

Врз основа на сознанијата за CNVs-асоцираната епилепсија, работните хипотези во ова истражување се поставени со цел да се испита дали присуството, типот и локусот на CNVs имаат мерлив и статистички значаен ефект врз клиничката експресија, електроенцефалографските карактеристики и терапевтскиот одговор кај деца со епилепсија. Првата работна теза се заснова на претпоставката дека CNVs се почести кај деца со епилепсија отколку кај деца без епилептични напади, што е во согласност со податоците од меѓународните кохорти и геномски студии. Оваа теза ја оправдува потребата од систематско генетско тестирање кај педијатриската популација со епилепсија.

Понатаму, се поставува тезата дека типот на хромозомската промена (микроделеција наспроти микродупликација) не е фенотипски неутрален, туку е поврзан со различни типови на епилепсија и електроклинички синдроми. Микроделециите, поради губиток на функција (haploinsufficiency), се очекува да бидат асоцирани со потежок клинички фенотип, порано започнување на нападите и повисок ризик за рефрактерна епилепсија, додека микродупликациите може да доведат до поразновидна клиничка слика со варијабилен терапевтски одговор.

Посебна работна теза се однесува на асоцијацијата помеѓу конкретни CNVs локуси или синдроми и специфични EEG фенотипови, како што е хипсаритмијата, која е типично поврзана со West синдром и рана инфантилна епилептична енцефалопатија. Постојат докази дека одредени хромозомски региони (на пример 15q11–q13, 1p36, 16p11.2 и 22q11.2) имаат карактеристичен електрофизиолошки потпис, што ја оправдува хипотезата за постоење на генотип–EEG фенотип корелации.

Дополнително, работните хипотези претпоставуваат дека CNVs не влијаат само врз појавата на епилепсијата, туку и врз нејзиниот тек и исход, вклучувајќи го одговорот на антиепилептичната терапија. Рефрактерната епилепсија кај деца со CNVs се смета дека е резултат на пошироко нарушување на невронските мрежи, што се манифестира и преку

специфични EEG обрасци и изразени невроразвојни коморбидитети, како интелектуална попреченост, моторен дефицит и дизморфични карактеристики.

Конечната работна теза на ова истражување е дека комбинацијата од генетски (CNVs), електроенцефалографски и клинички параметри може да се користи како предиктивен модел за идентификација на деца со висок ризик за развој на тежок и терапевтски резистентен епилептичен фенотип. Ова образложение ја оправдува примената на мултиваријантни статистички модели и има потенцијална клиничка импликација во насока на рана дијагноза, персонализиран третман и подобро прогнозирање на исходот кај педијатриската популација со епилепсија.

4.4. Поврзаност на хипотезите со статистичките тестови

Во Табела бр.4 е прикажан систематизиран преглед на истражувачките хипотези, со дефинирање на зависните и независните варијабли, како и соодветните статистички тестови применети за нивна анализа. Табелата ја илустрира аналитичката рамка на студијата и го прикажува начинот на кој беше испитувана поврзаноста помеѓу CNVs и клиничките, електроенцефалографските и терапевтските карактеристики кај пациентите со епилепсија, вклучувајќи ја и мултиваријантната анализа за идентификација на независни предиктори за рефрактерна епилепсија.

Табела бр.4 Поврзаност помеѓу CNVs, клиничките, електроенцефалографските и терапевтските карактеристики кај деца со епилепсија – статистички тестирани хипотези

Хипотеза	Зависна варијабла (Y)	Независна варијабла (X)	Статистички тест
H1₁ (CNVs и епилепсија)	Епилепсија (да/не) <i>или</i> група (A vs B1)	CNVs (да/не)	χ^2 (Pearson) или Fisher exact (ако очекувани фреквенции <5)
H1₂ (тип CNVs и тип епилепсија/синдром)	Тип епилепсија/синдром (фокална/генерализирана /West/Dravet)	Тип CNVs (микроделеција/микродупликација)	χ^2 или Fisher; + Cramer's V за јачина
H1₃ (CNVs локус и EEG фенотип)	EEG фенотип (генерализирани/фокални мултифокални/хипсаритмија/нормален)	CNVs локус/синдром (категории)	χ^2 или Fisher; + Cramer's V
H1_{3a} (локус и хипсаритмија)	Хипсаритмија (да/не)	CNVs локус/синдром	Fisher exact
H1₄ (CNVs и тип на напад)	Тип на напад (фокален/генерализиран/спазми/полиморфен)	CNVs (да/не) <i>или</i> тип CNVs (дел/дуп)	χ^2 или Fisher; + Cramer's V
H1₅ (CNVs и коморбидитети)	Интелектуална попреченост (да/не)	CNVs (да/не) <i>или</i> тип CNVs	χ^2 или Fisher; + Cramer's V
H1_{5b}	Моторен дефицит (да/не)	CNVs (да/не) <i>или</i> тип CNVs	χ^2 или Fisher; + Cramer's V
H1_{5c}	Дизморфија (да/не)	CNVs (да/не) <i>или</i> тип CNVs	χ^2 или Fisher; + Cramer's V
H1₆ (CNVs и терапевтски одговор)	Рефрактерна епилепсија (да/не)	CNVs (да/не) <i>или</i> тип CNVs	χ^2 или Fisher; OR (95% CI)
H1_{6a} (дел/дуп и рефрактерност)	Рефрактерна епилепсија (да/не)	Тип CNVs (микроделеција/микродупликација)	χ^2 или Fisher; OR (95% CI) логистичка регресија
H1₇ (EEG и рефрактерност)	Рефрактерна епилепсија (да/не)	EEG фенотип (категории)	χ^2 или Fisher; логистичка регресија
H1₈ (разлики меѓу групи)	Клинички/EEG/терапевтски исходи (поединечно)	Група (A vs B1 vs B2)	χ^2 или Fisher за катег.;
H1₉ (независни предиктори)	Рефрактерна епилепсија (да/не)	CNVs тип/локус + EEG фенотип + тип напад + коморбидитети	Бинарна логистичка регресија (мултиваријантна); OR (95% CI)

CNVs – copy number variations (микроделеции/микродупликации); χ^2 – Pearson χ^2 тест; Fisher – Fisher exact тест (при очекувани фреквенции <5); OR – odds ratio; CI – доверителен интервал; EEG – електроенцефалографија.

Cramer's V беше користен за проценка на јачината на асоцијацијата кај категоријални варијабли. За мултиваријантна анализа беше применета бинарна логистичка регресија.

5. МАТЕРИЈАЛИ И МЕТОДИ

5.1. Тип и дизајн на студијата

Оваа ретроспективно-проспективна деветгодишна опсервациона студија опфати повеќе елементи за анализа со цел сеопфатна проценка на клиничките, електроенцефалографските, невроразвојните и генетските карактеристики кај деца со епилепсија и/или мали хромозомски промени.

Анализирани беа клиничките и електроенцефалографските карактеристики на епилепсијата, вклучувајќи го типот на епилепсијата, типот и семиологијата на епилептичните напади, карактеристиките на електроенцефалографскиот запис, како и одговорот на антиепилептичната терапија кај пациентите со детектирани мали хромозомски промени, како на групно ниво, така и поединечно за секоја детектирана хромозомска промена.

Истовремено беа анализирани и невроразвојните карактеристики, вклучувајќи присуство или отсуство на дизморфични карактеристики, интелектуална попреченост и дефицит на моторните способности кај децата со микроделеции и/или микродупликации, во зависност од рефрактерноста на епилепсијата, видот на малите хромозомски промени, типот на епилептичните напади и одговорот на антиепилептичната терапија.

Дополнително, наведените карактеристики беа споредени со оние кај пациентите со епилепсија кај кои не беа детектирани мали хромозомски промени.

5.2. Испитаници и период на истражување

Податоците за пациентите со епилепсија и/или мали хромозомски промени беа собрани од медицинските досиеја, вклучувајќи болнички и амбулантски податоци, како и од болничкиот информативен систем (HIS) на ЈЗУ Универзитетска клиника за детски болести.

Анализирани беа клиничките, генетските и невролошките податоци од вкупно 404 пациенти на возраст од 0 до 14 години, следени во периодот од јануари 2015 до декември 2023 година, кај кои беше извршена генетска анализа со арејна компаративна геномска хибридизација (array-CGH) и/или флуоресцентна *in situ* хибридизација (FISH).

Типот на епилепсијата, типот на епилептичните напади и одговорот на антиепилептичната терапија беа следени кај сите испитаници заклучно со 2023 година.

5.3. Етички аспекти

За потребите на студијата беше обезбедена информирана согласност за учество, потпишана од родителот, старателот или законскиот застапник на секој испитаник, пред вклучување на податоците во анализата.

5.4. Инклузиони и ексклузиони критериуми

5.4.1. Инклузиони критериуми

Во студијата беа вклучени испитаници кои ги исполнуваа следните критериуми (*Види Табела бр.5*):

1. Возраст од 0 до 14 години
2. Дијагноза на епилепсија поставена врз основа на критериумите од ILAE преку тимска проценка од најмалку двајца детски невролози или специјалисти едуцирани за епилепсии, со примена на електроенцефалографија, неуроимицинг и невролошка проценка.
3. Дијагноза на микроделециони и/или микродупликациони синдроми поставена со FISH и/или array-CGH од страна на генетичар-педијатар

5.4.2. Ексклузиони критериуми

Од студијата беа исклучени:

1. Деца со невродегенеративни заболувања
2. Деца со церебрална парализа од негенетска етиологија, без дијагностицирана епилепсија
3. Деца со невролошки single-gene нарушувања (неврофиброматоза, туберозна склероза и сл.)
4. Деца со познати неврогенетски синдроми (Down syndrome, fragile X syndrome)
5. Егзитирани деца во неонатален или ран доенечки период кај кои не постоеше можност за целосна невроразвојна и електроклиничка проценка

Табела бр. 5 Инклузиони и ексклузиони критериуми за вклучување на пациентите во студијата

Инклузиони критериуми	Ексклузиони критериуми
1) Возраст од 0-14 години	1) Невродегенеративна болест
2) Дијагноза на епилепсија	2) Церебрална парализа предизвикана од негенетски причинител кај кои не е дијагностицирана епилепсија
3) Дијагноза на микроделеции и/или микродупликации	3) Невролошки single gene disorders (неврофиброма-тоза, туберозна склероза.)
	4) Познати неврогенетски синдроми (Down syndrome и fragile X syndrome)

Инклузиони и ексклузиони критериуми користени за селекција на испитаниците во студијата за анализа на клиничките, електроенцефалографските, невноразвојните и генетските карактеристики кај деца со епилепсија и/или варијации во бројот на копии (CNVs). Ексклузионите критериуми беа применети со цел исклучување на пациенти со докажана моногенска етиологија, како и пациенти со секундарни, негенетски причини за појава на епилепсија, со што се обезбеди поголема хомогеност на студиската популација.

5.5. Собирање на податоци и групирање на испитаниците

5.5.1. Собирање на податоци

Во текот на истражувањето, за секој испитаник беа систематски собрани и евидентирани следните податоци, кои воедно претставуваа и основни параметри (варијабли) за понатамошна статистичка и компаративна анализа:

- Демографски карактеристики, вклучувајќи пол;
- Возраст при појава на првиот епилептичен напад;
- Присуство или отсуство на моторен дефицит;
- Присуство или отсуство на ментален дефицит, односно интелектуална попреченост;
- Варијации во бројот на копии на гените (CNVs), класифицирани како микроделеции, микродупликации или комбинирани;
- Вид на ЕЕГ запис, класифициран како фокални/мултифокални епилептиформни избивања, генерализирани епилептиформни избивања, хипсаритмија или нормален наод;
- Тип на епилептичен напад, согласно ILAE 2017 класификацијата;
- Тип на епилепсија и електроклинички синдром, вклучувајќи фокална епилепсија, генерализирана епилепсија, West syndrome и Dravet syndrome;
- Присуство или отсуство на дизморфични карактеристики;
- Промени во неуроимицинг наодите, категоризирани како нормален или патолошки наод;
- Број на користени антиепилептични лекови (АЕЛ), класифицирани како монотерапија или политерапија;

- Вид на епилепсија во однос на одговорот на терапијата, односно добро контролирана или рефрактерна епилепсија.

Овие параметри беа користени како независни и зависни варијабли при статистичката анализа, со цел проценка на поврзаноста помеѓу клиничкиот фенотип, електроклиничките карактеристики, генетските наоди и одговорот на антиепилептичната терапија.

5.5.2. Групирање на пациентите

Врз основа на присуството или отсуството на епилепсија и детектираните варијации во бројот на копии (CNVs), пациентите беа поделени во следните групи (*види* Табела бр.6):

Група А (n = 107)

Во оваа група беа вклучени сите пациенти со дијагностицирана епилепсија кај кои беа детектирани мали хромозомски промени, односно микроделеции и/или микродупликации, идентификувани со агау-CGH и/или FISH. Оваа група ја претставуваше основната студиска група и беше предмет на детална клиничка, електроенцефалографска, невроразвојна и генетска анализа.

Група Б – контролни групи

Групата Б опфати две контролни подгрупи:

(1) Група Б1 (n = 216)

Во оваа подгрупа беа вклучени пациенти кај кои беа детектирани мали хромозомски промени, но без клиничка појава на епилептични напади, без дијагностицирана епилепсија и без патолошки електроенцефалографски наод. Оваа група служеше како контрола за проценка на фенотипските карактеристики поврзани со CNVs во отсуство на епилепсија.

(2) Група Б2 (n = 81)

Во оваа подгрупа беа вклучени пациенти со дијагностицирана епилепсија, кај кои не беа детектирани мали хромозомски промени со применетите генетски методи. Оваа група беше користена како контролна група за споредба на клиничките и електроклиничките карактеристики на епилепсијата во отсуство на CNVs.

Табела бр.6 Групоирање на пациентите вклучени во истражувањето

Група А	Група Б	
	Б1	Б2
Деца со епилепсија и мали хромозомски промени	Деца со CNVs без појава на епилепсија	Деца со епилепсија без CNVs

(Група А: $n = 107$; Група Б1: $n = 216$; Група Б2: $n = 81$)

Распределба и дефиниција на студиската и контролните групи врз основа на присуството или отсуството на епилепсија и варијации во бројот на копии (CNVs).

Оваа структура на групирање овозможи прецизна компаративна анализа помеѓу:

- Пациенти со епилепсија со и без детектирани CNVs, и
- Пациенти со CNVs со и без клиничка манифестација на епилепсија,

со цел идентификација на специфични клинички, електроенцефалографски и генетски корелати кои можат да имаат значење за дијагностика, прогноза и потенцијална примена на таргетирана терапија.

5.6. Клиничка, невроразвојна и електроклиничка евалуација

Кај сите пациенти беше спроведена детална клиничка и невролошка евалуација, со проценка на типот на епилепсијата, типот на епилептичните напади и присуството на коморбидитети како интелектуална попреченост, дизморфични карактеристики и моторен дефицит. Кај сите деца беше реализирано континуирано развојно следење.

Испитаниците од групите со епилепсија беа дополнително поделени според возраста на појава на првите епилептични напади на:

- Деца со појава на епилепсија под 1 година возраст
- Деца со појава на епилепсија по првата година од животот

5.7. Методи на испитување и проценка

Методите користени во ова истражување опфатија клиничка, невроразвојна, електроклиничка, неуроимидинг, лабораториска и генетска евалуација. Сите методи беа применети кај испитаниците од групата А и контролните групи Б1 и Б2, во зависност од клиничката индикација и достапноста на податоците во медицинската документација и HIS системот.

5.7.1. Невролошки преглед и невроразвојна евалуација

Кај сите испитаници беше спроведен детален невролошки преглед, кој претставува клучна алатка за проценка на невролошката функција и за идентификација на невролошки абнормалности што можат да влијаат врз функционалноста и активностите во секојдневниот живот.

Невролошкиот преглед опфати: (1) Испитување на кранијални нерви; (2) Проценка на моторни способности, вклучувајќи: фина моторика (употреба на раце, координација), проценка на мускулен тонус, мускулна сила и рефлексии; (3) Проценка на сетилни способности, вклучувајќи: површинска сензација, длабока сензација, кортикална сензација; (4) Испитување на рамнотежа, координација и способност за одење.

Покрај невролошкиот преглед, беше изработен и профил на развојни постигнувања преку серија стандардизирани развојни тестови, кои овозможуваат проценка на: (1) Ментален статус (ниво на свесност и интеракција со околината), (2) Комуникација, (3) Когниција (внимание, меморија, јазик, визуелно-просторни способности и др.), и (4) Перцепција.

Со овие проценки беше утврдено постоење или отсуство на ментален дефицит, односно присуство на интелектуална попреченост, како и постоење или отсуство на моторен дефицит кај испитаниците од сите групи.

5.7.2. Анамнеза и хетероанамнеза

Кај сите испитаници беше земена детална анамнеза и хетероанамнеза преку структурирани прашања упатени кон пациентот (кога е, возможно) и кон родителите/старателите. При тоа се прибираа податоци за:

- Семиологија / изглед на епилептичниот напад,
- Возраст на појава на првите епилептични напади, и
- Тип на епилептични напади

5.7.3. Клинички преглед од генетичар–дизморфолог

Кај сите испитаници кај кои постоеше индикација, беше реализиран клинички преглед од генетичар–дизморфолог, со цел клиничка проценка за присуство или отсуство на краниофацијална дизморфија.

5.7.4. Електроенцефалографија (ЕЕГ)

ЕЕГ беше користена за дијагностицирање на епилепсијата и за определување на видот на епилептиформните промени во ЕЕГ записите. Спонтаната електрична мозочна активност беше регистрирана преку поставување на електроди со користење на интернационален 10–20 систем (или варијации), при што интерпретацијата на записот беше визуелна. За поголема точност, ЕЕГ резултатите беа интерпретирани од двајца независни испитувачи обучени за оваа област.

За испитувањето беше користен ЕЕГ апарат Neurotravel Photostimulator PH70, сериски број Neurotravel NLP0080511, кој користи силиконска капа со 20 електроди кои се поставуваат на главата на пациентот пред снимањето.

Кај пациентите со епилепсија беа реализирани: (1) Стандардно ЕЕГ, (2) ЕЕГ во сон, (3) ЕЕГ со депривација на сон, а по потреба и стимулациски методи како: фотостимулација и хипервентилација.

Типот на ЕЕГ методата беше одредувана според возраста на пациентот, сомнителниот тип на епилепсија или типот на нападот. Кај дел од пациентите беше направена и ретроспективна ревизија на ЕЕГ записите, и кај пациентите со епилепсија и кај контролите, од страна на детски невролози/специјалисти едуцирани за методата.

Според ЕЕГ абнормалностите, најчесто регистрираните ЕЕГ фенотипови беа групирани како:

- Генерализирани епилептиформни избивања,
- Фокални/мултифокални епилептиформни избивања,
- Хипсаритмија,
- Нормален ЕЕГ наод.

Врз основа на ова беше направена класификација на пациентите во соодветни подгрупи.

5.7.5. Неуроимицинг испитувања

Кај сите испитаници беа евалуирани резултатите од неуроимицинг испитувања, вклучувајќи:

- Магнетна резонанца (МРИ) на мозок, и/или
- Ехосонографија на мозок.

Со овие техники беше проценето постоењето на аномалии во структурите на централниот нервен систем (ЦНС). Изборот на техниката зависеше од возраста на пациентот, клиничката состојба и можностите за изведување. Ехосонографијата се изведуваше кај новородени и доенчиња со отворена голема фонтанела, со користење на ехо апарат Mindray 2013 DP-50 Portable Ultrasound.

Резултатите од МРИ беа интерпретирани од радиолог со искуство во детска неврорадиологија. Наодите беа категоризирани како:

- Нормален (уреден) наод,
- Патолошки промени/абнормалности на мозочните структури,
по што пациентите беа поделени во подгрупи.

5.7.6. Генетски анализи (FISH и array-CGH)

Во истражувањето беа применети две цитогенетско–молекуларни техники:

(a) FISH (Fluorescence in situ hybridization)

FISH беше користена за детекција на поединечни хромозомски промени и микроделециони синдроми (на пример: Prader–Willi, Angelman, DiGeorge, Smith–Magenis и др.). Користени беа стандардизирани Vysis флуоресцентни проби, нанесени на претходно подготвен слајд со хромозоми и/или интерфазни јадра. Анализата беше изведена со Olympus флуоресцентен микроскоп, при што за секој пациент беа анализирани најмалку 20 метафази и 100 интерфазни јадра.

(б) Array-CGH (aCGH)

Array-CGH беше користена за дијагностика на мали хромозомски промени (CNVs) долж целиот геном, особено во случаи со клинички нејасна генеза на фенотипот. Методата се базира на микроереј анализа со означување на тест ДНК примерок од пациентот и референтен (контролен) ДНК примерок.

Анализата беше спроведена на Affymetrix платформа со користење на софтвер CHAS (Chromosome Analysis Suite), при што беа регистрирани CNVs со големина до 350 kbp. За проценка на патогеноста на добиените промени беше користена DGV (Database of Genomic Variants), а по потреба и други бази: ClinVar, OMIM, DECIPHER и др.

Врз основа на генетскиот наод, пациентите со CNVs беа категоризирани во:

1. Деца со микроделеција,
2. Деца со микродупликација, и
3. Деца со присуство на комбинирани мали хромозомски промени

5.8. Класификација на епилептичните напади и епилепсијата (ILAE 2017)

Кај сите пациенти со епилепсија беше направена клиничка проценка на типот на нападите и епилепсијата, со класификација според ILAE 2017.

Типот на епилептичниот напад беше одреден врз основа на анамнеза/хетероанамнеза (родител/старател), а каде што е возможно и според клиничко набљудување и електроклиничка корелација. Нападите беа класифицирани како:

- Фокални епилептични напади,
- Генерализирани епилептични напади,
- Полиморфни епилептични напади.

Полиморфните напади се однесуваат на присуството на различни/мултипли видови на епилептични напади кај ист пациенти, вклучувајќи генерализирани, фокални, инфантилни спазми, миоклонични, апсанси и фебрилни напади.

Врз основа на типот на епилепсијата, пациентите беа дополнително класифицирани во подгрупи:

- a) Генерализирана епилепсија
- b) Фокална епилепсија

Со оглед на податоците од литературата дека кај деца со мали хромозомски промени чести се одредени електроклинички синдроми, беа додадени и следните подгрупи:

- c) West syndrome
- d) Dravet syndrome

Одговор на антиепилептична терапија и дефиниција на рефрактерност

Паралелно беше евалуирана и ефикасноста на антиепилептичната терапија, при што беа регистрирани:

- Број на користени антиепилептични лекови (АЕЛ),
- Терапевтска стратегија како монотерапија или политерапија,

Особен интерес на истражувањето претставуваше групата пациенти со рефрактерна епилепсија, односно пациенти кај кои нападите не се контролираат со примена на антиепилептичната терапија. Рефрактерноста беше дефинирана и проценета согласно интернационално прифатените критериуми за резистентна епилепсија (ILAE 2017).

Во однос на одговорот на антиепилептичните лекови (АЕЛ), пациентите со епилепсија со/без детектирани CNVs (група А и група Б2) беа категоризирани во:

1. Добро контролирана епилепсија со АЕЛ, и
2. Рефрактерна (тешка) епилепсија.

Поединечно беа разгледувани CNVs кај кои беше регистрирана рефрактерна епилепсија, а резултатите беа споредени со податоците во литературата.

5.9. Параметри/варијабли за анализа и евалуација

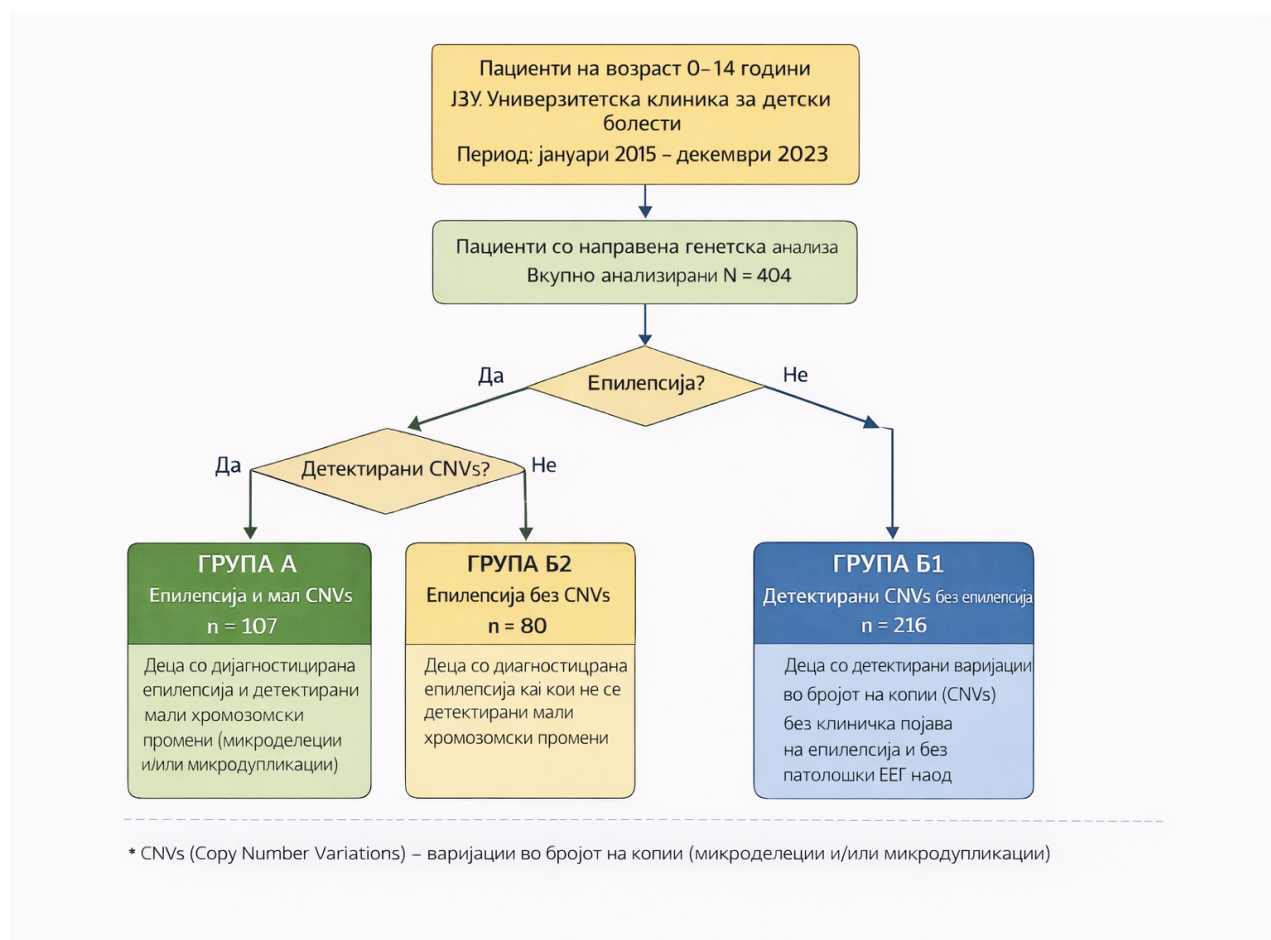
Сите пациенти беа карактеризирани според следните параметри, кои воедно претставуваа и варијабли за статистичка анализа:

- пол,
- возраст на поставување дијагноза на епилепсија,
- возраст на првиот епилептичен напад,
- моторен дефицит (присутен/отсутен),
- ментален дефицит / интелектуална попреченост (присутна/отсутна),
- мали хромозомски промени- CNVs (микроделеција/микродупликација/двете),
- ЕЕГ фенотип (фокални/мултифокални, генерализирани избивања, хипсаритмија, нормален наод),
- тип на епилепсија и електроклинички синдром според ILAE 2017 (фокална, генерализирана, West syndrome, Dravet syndrome),
- тип на епилепсија според рефрактерност (контролирана, рефрактерна)
- дизморфични карактеристики (присутни/отсутни),
- неуроимицинг наод (нормален/патолошки),
- број на користени АЕЛ (монотерапија/политерапија).

Сите добиени резултати од прегледи и анализи со цел донесување заклучок за секој испитаник, и компарација на наодите помеѓу пациентите со и без детектирани мали хромозомски промени.

Кај пациентите со CNVs и епилепсија дополнително беа анализирани гените опфатени во промената (микроделеција/микродупликација) за кои е познато дека влијаат врз мозочната активност и потенцијално бараат проширување на анализата на молекуларно ниво.

Селекцијата и стратификацијата на испитаниците во студијата е прикажана шематски на Фигура бр.1. Дијаграмот ја илустрира постапката на вклучување на пациенти кај кои е извршена генетска анализа, како и нивната последователна распределба според присуство на епилепсија и детекција на CNVs. Ваквиот приказ обезбедува јасна визуелна претстава за дизајнот на студијата, критериумите за групирање и формирањето на анализираните подгрупи, согласно класификациските принципи на ILAE.



Фигура бр. 1 Flowchart на групирање на пациентите според присуството на епилепсија и мали хромозомски промени (CNVs)

Графички приказ на групирање на пациенти според присуството на епилепсија и детектирани CNVs

6. СТАТИСТИЧКА АНАЛИЗА

За целите на ова истражување беше применета квантитативна статистичка анализа, соодветна на ретроспективно-проспективниот опсервационен дизајн на студијата и на природата на анализираните податоци. Анализата беше спроведена во согласност со поставените истражувачки прашања и хипотези, како и со типот на собраните податоци, кои во најголем дел претставуваат дискретни и номинални категориjsки варијабли.

6.1. Дефинирање на варијабли

Во статистичката анализа беа јасно дефинирани зависни и независни варијабли, со цел правилно моделирање на односите помеѓу клиничките, електроенцефалографските и генетските карактеристики.

6.1.1. Зависни варијабли

Како зависни варијабли беа анализирани:

1. Типот на епилепсија во однос на одговорот на антиепилептичната терапија (АЕЛ), бинарно категоризиран како:
 - Добро контролирана епилепсија и
 - Рефрактерна (фармакорезистентна) епилепсија, дефинирана според критериумите на ILAE (2017).
2. Типот на епилепсија според електроклиничката класификација, категоризиран како:
 - Фокална епилепсија,
 - Генерализирана епилепсија,
 - West syndrome, и
 - Dravet syndrome.

6.1.2. Независни варијабли

Како независни варијабли беа вклучени следните параметри:

- Тип на епилептични напади, класифицирани според ILAE 2017 како: фокални, генерализирани, и полиморфни напади;
- Тип на ЕЕГ фенотип, категоризиран како: фокални/мултифокални епилептиформни избивања, генерализирани епилептиформни избивања, хипсаритмија и нормален ЕЕГ наод;
- Тип на антиепилептична терапија, дефиниран како монотерапија или политерапија;

- Генетски наод според варијациите во бројот на копии (CNVs), категоризиран како микроделеција или микродупликација;
- Клинички карактеристики, анализирани како бинарни варијабли (присутни /отсутни), и тоа: дизморфични карактеристики, моторен дефицит и ментален дефицит (интелектуална попреченост).

Анализираните варијабли и нивната операционализација во статистичката обработка се прикажани во Табела бр.7.

Табела бр.7 Категории и класификација на клинички, електроенцефалографски и терапевтски параметри (варијабли) користени во анализата

Домен на анализа	Варијабла	Категории / класификација	Тип на варијабла
Демографски податоци	Пол	машки женски	Категорична (дихотомна)
	Возраст при прв напад	< 1 година ≥ 1 година	Категорична (дихотомна)
Генетски наод	Тип на варијација во бројот на копии	Микроделеција Микродупликација	Категорична (номинална)
ЕЕГ фенотип	Вид на ЕЕГ запис	Фокални/мултифокални епилептиформни избивања Генерализирани епилептиформни избивања Хипсаритмија Нормален ЕЕГ наод	Категорична (номинална)
Тип на епилептичен напад	Класификација на напад	Фокален Генерализиран Полиморфни напади	Категорична (номинална)
Тип на епилепсија	Класификација според ILAE 2017	Фокална Генерализирана West sy Dravet sy	Категорична (номинална)
Невроразвојни карактеристики	Интелектуална попреченост	Присутно Отсутно	Категорична (дихотомна)
	Моторен дефицит	Присутен Отсутен	Категорична (дихотомна)
	Дизморфични карактеристики	Присутни Отсутни	Категорична (дихотомна)
Неуроимидинг	МРИ/ехо наод	Нормален Патолошки	Категорична (дихотомна)
Антиепилептична терапија	Број на АЕЛ	Монотерапија Политерапија	Категорична (дихотомна)
	Одговор на АЕЛ	Рефрактерност Контролирана	Категорична (дихотомна)
Мултиваријантна анализа	Рефрактерна епилепсија (исход)		Зависна бинарна варијабла
	CNVs, ЕЕГ фенотип, тип на напад, тип на епилепсија, ИП, моторен дефицит, дизморфија, специфичен локус CNVs		Независни варијабли

Приказ на класификација на електроенцефалографските, клиничките, генетските и терапевтските параметри користени како варијабли во статистичката анализа кај пациенти со епилепсија и/или варијации во бројот на копии (CNVs).

Ваквата структурирана поставеност овозможува јасна дефиниција на зависните и независните варијабли и соодветно применување на статистичките методи во спроведената анализа.

6.2. Дескриптивна статистика

Првично беше спроведена дескриптивна статистичка анализа, со која беа прикажани основните карактеристики на испитаниците. За категоријалните варијабли беа пресметани апсолутни (n) и релативни фреквенции (%).

6.3. Инференцијална статистика и анализа на асоцијации

За испитување на асоцијациите помеѓу зависните и независните категоријални варијабли беа применети непараметарски статистички тестови, соодветни на распределбата на податоците и на очекуваните фреквенции во контингентните табели.

- **Pearson χ^2 тестот** беше користен за споредба на категоријалните варијабли кога очекуваните фреквенции беа ≥ 5 ;
- **Fisher's Exact Test** беше применет во случаи со мали очекувани фреквенции;
- **Cramer's V Test** беше користен за проценка на јачината на асоцијацијата помеѓу категоријалните варијабли.

Со овие тестови беа анализирани, меѓу другото, асоцијациите помеѓу:

- Типот на епилепсија и типот на CNVs,
- Типот на ЕЕГ фенотип и генетскиот наод,
- Типот на епилептични напади и резистентноста на терапијата,
- Типот на CNVs и резистентноста на терапијата,
- Клиничките карактеристики и одговорот на АЕЛ.

6.4. Логистичка регресиона анализа

Униваријантната анализа беше користена како иницијален чекор за идентификација на потенцијални предиктори поврзани со ризикот за рефрактерна епилепсија, со цел да се процени асоцијацијата помеѓу секоја независна варијабла и исходот - рефрактерна епилепсија (кодирана како 1 = рефрактерна, 0 = контролирана). Исто така оваа анализа беше применета и за проценка на асоцијацијата помеѓу присуството на специфични CNVs локуси и терапевтскиот исход (рефрактерна наспроти контролирана епилепсија). Овој модел

овозвозможи проценка на odds ratio (OR) и 95% доверителни интервали (95% CI) за секој поединечен предиктор.

Статистичката значајност на индивидуалните коефициенти беше проценета со Wald тест, додека глобалната значајност на моделот беше оценета со Likelihood Ratio (LR) тест. LR тестот ја споредува веројатноста (log-likelihood) на моделот што го вклучува предикторот со веројатноста на нултиот модел (модел без предиктори) и се смета за поцврст и постабилен тест во споредба со Wald тестот, особено во ситуации со мали примероци или кога проценките на параметрите се екстремни.

Во случаи со мали фреквенции и појава на complete или quasi-complete separation, беше применета Firth penalized logistic regression со цел намалување на пристрасноста во проценките и добивање стабилни параметарски вредности.

Во случаи со мала бројност или нулта фреквенција во една од ќелиите, кога логистичката регресија не овозможуваше стабилни проценки поради complete или quasi-complete separation, беше применет Fisher's exact test. Овој тест обезбедува точна p-вредност без асимптотски претпоставки и е соодветен за анализа на 2×2 табели кај мали примероци ($p < 0.05$ како праг на значајност).

Варијаблите кои покажаа потенцијална асоцијација во униваријантната анализа (со $p < 0.20$), како и клинички релевантните фактори, беа вклучени во мултиваријантен логистички регресионен модел со цел да се идентификуваат независните предиктори за рефрактерна епилепсија и да се контролира влијанието на можните конфузни фактори. Мултиваријантната логистичка регресија беше исто така употребена за проценка на независната поврзаност помеѓу типот на CNV и специфичните локуси со ризикот за рефрактерна епилепсија.

Резултатите од униваријантната и мултиваријантната анализа беа прикажани како стандардна грешка (SE), Wald χ^2 вредност, odds ratio (OR) и 95% доверителни интервали. Предикторите со статистички значаен Wald тест ($p < 0.05$) се интерпретираа како независни детерминанти на рефрактерноста, независно од клиничкиот тип на епилепсија и ЕЕГ фенотипот (доколку овие беа вклучени како коваријати).

Дополнително, за клинички релевантните рекурентни региони беше направена посебна анализа со индикаторски променливи, со референтна категорија „останати CNV локуси“, со цел да се изолира ефектот на специфичните геномски региони врз терапевтскиот исход.

6.5. Критериуми за статистичка значајност

Статистичката значајност беше дефинирана со p -вредност <0.05 . Како критериум за практична значајност и јачина на асоцијацијата беше користен Cramer's V , при што вредности поголеми од 0.1 беа интерпретирани како релевантни асоцијации. За проценка на асоцијацијата помеѓу категоријалните варијабли беше применет Pearson χ^2 тест, додека во случаи со мали очекувани фреквенции (<5) беше користен Fisher exact test. Сите тестови беа двострани.

Odds ratio (OR) и 95% доверителните интервали (95% CI) беа користени за проценка на јачината и прецизноста на асоцијацијата, при што доверителен интервал кој не ја вклучува вредноста 1 се сметаше за статистички значаен. Odds Ratio > 1 укажува на зголемен ризик за рефрактерност, додека OR < 1 укажува на протективен ефект. Статистичката значајност на поединечните предиктори беше проценета со Wald χ^2 тестот, при што $p < 0.05$ беше дефинирано како праг за статистичка значајност.

6.6. Софтверска обработка на податоците

Целокупната статистичка анализа беше извршена со користење на статистичкиот софтверски пакет STATA, верзија 12.0.

Во Табела бр.8, Табела бр.9 и Табела бр.10 се наведени статистичките тестови со кои се проценуваше постоењето и јачината на асоцијација помеѓу типот на епилептичните напади, ЕЕГ фенотипот, генетските наоди (CNVs), клиничките карактеристики и одговорот на антиепилептичната терапија. За категоријалните варијабли се користеа Pearson χ^2 и Fisher's Exact test, додека Cramer's V се применуваше за проценка на јачината на врската. Бинарната логистичка регресија овозможи идентификација на независни предиктори за рефрактерна епилепсија преку пресметка на OR и 95% CI. Статистичка значајност се прифаќаше при $p < 0,05$.

Табела бр.8 Применети статистички тестови според типот на варијабла и анализираните исходи

Независна варијабла	Зависна варијабла	Тип на податоци	Статистички тест	Анализиран исход
Тип на епилептични напади	Тип на епилепсија	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Електроклиничка асоцијација помеѓу типот на напад и типот на епилепсија
Тип на епилептични напади	EEG фенотип	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Електроклиничка корелација помеѓу типот на напад и EEG фенотипот
Тип на епилепсија	EEG фенотип	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Асоцијација помеѓу електроклиничкиот синдром и EEG карактеристиките
Тип на епилептични напади	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Поврзаност помеѓу типот на напад и терапевтскиот исход
Тип на епилепсија	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и рефрактерноста
EEG фенотип	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Влијание на EEG фенотипот врз терапевтскиот исход
Тип на антиепилептична терапија	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Поврзаност помеѓу типот на терапија и терапевтскиот исход
Интелектуална попреченост (да/не)	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Влијание на интелектуалната попреченост врз терапевтскиот исход
Моторен дефицит (да/не)	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Влијание на моторниот дефицит врз терапевтскиот исход
Дизморфични карактеристики (да/не)	Одговор на АЕЛ	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Влијание на дизморфичните карактеристики врз терапевтскиот исход

χ^2 – Pearson Chi-square тест; Fisher – Fisher's Exact тест; Cramer's V – мерка за јачина на асоцијација;

АЕЛ – антиепилептични лекови; CNVs – варијанти на бројот на копии

Pearson χ^2 тест беше применет кога очекуваните фреквенции беа ≥ 5 , а Fisher's Exact Test кај мали очекувани фреквенции. Јачината на асоцијацијата беше проценета со Cramer's V. Статистичката значајност беше дефинирана со $p < 0.05$.

Табела бр.9 Статистички тестови користени за анализа на генотип-фенотип корелации помеѓу CNVs и клиничките, електрофизиолошките и терапевтските карактеристики

Независна варијабла	Зависна варијабла	Тип на податоци	Статистички тест	Анализиран исход
Тип на CNVs	Тип на епилепсија	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Генотип–фенотип асоцијација помеѓу CNVs и типот на епилепсија
Тип на CNVs	Тип на епилептични напади	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Генотип–фенотип асоцијација помеѓу CNVs и семиологијата на нападите
Тип на CNVs	EEG фенотип	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test + Cramer's V	Поврзаност помеѓу CNVs и EEG фенотипот
Тип на CNVs	Присуство на хипсаритмија	Категориски (бинарен исход)	Fisher's Exact Test	Асоцијација помеѓу CNVs и хипсаритмија
Тип на CNVs	Одговор на антиепилептична терапија	Категориски (бинарен исход)	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Поврзаност помеѓу CNVs и рефрактерноста
Тип на CNVs	Интелектуална попреченост	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Генотип–фенотип корелација

Тип на CNVs	Моторен дефицит	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Генотип–фенотип корелација
Тип на CNVs	Дизморфични карактеристики	Категориски	Pearson χ^2 / Fisher's Exact Test	Генотип–фенотип корелација

Pearson χ^2 тест беше користен кога очекуваните фреквенции беа ≥ 5 , а Fisher's Exact Test кај мали очекувани фреквенции. Јачината на асоцијацијата беше проценета со Cramer's V. Статистичката значајност беше дефинирана со $p < 0.05$.

Табела бр. 10 Користење на униваријантна и мултиваријантна логистичка регресиона анализа за идентификација на предиктори на рефрактерна епилепсија

Предиктор (независна варијабла)	Зависна варијабла	Тип на анализа	Статистички тест	Анализиран исход
Тип на CNVs	Рефрактерна епилепсија (да/не)	Униваријантна логистичка регресија	Wald χ^2 тест Likelihood Ratio (LR) тест	Проценка на ризик (OR, 95% CI)
Специфични CNV локуси (2q24.3, 15q11, 14q11.2, 16p11.2)	Рефрактерна епилепсија	Униваријантна логистичка регресија	Wald χ^2 тест LR тест	Проценка на ризик поврзан со специфични геномски региони
EEG фенотип	Рефрактерна епилепсија	Униваријантна логистичка регресија	Wald χ^2 тест LR тест	Проценка на ризик поврзан со EEG карактеристики
Тип на епилепсија	Рефрактерна епилепсија	Униваријантна логистичка регресија	Wald χ^2 тест LR тест	Проценка на ризик поврзан со електроклиничкиот синдром
Клинички карактеристики (интелектуална попреченост, моторен дефицит)	Рефрактерна епилепсија	Униваријантна логистичка регресија	Wald χ^2 тест LR тест	Проценка на клинички ризик
Комбиниран модел (CNVs, CNV локуси, EEG фенотип, тип на епилепсија, клинички параметри)	Рефрактерна епилепсија	Мултиваријантна логистичка регресија	Wald χ^2 тест LR тест	Идентификација на независни предиктори и проценка на ризикот, изразена како odds ratio (OR) со 95% доверителни интервали (95% CI)

Униваријантната и мултиваријантната логистичката регресија беа применети за идентификација на независни предиктори за рефрактерна епилепсија, при што резултатите беа изразени како odds ratio (OR) со 95% доверителни интервали (95% CI) а статистичката значајност беше проценета со Wald χ^2 тестот. Статистичката значајност беше дефинирана со $p < 0.05$.

7. РЕЗУЛТАТИ

7.1. Дистрибуција на малите хромозомски промени

Генетска анализа со arrayCGH и/или FISH беше извршена кај вкупно 404 испитаници. Мали хромозомски промени (CNVs) беа детектирани кај 323/404 (80.0%) испитаници. Во однос на типот на CNVs, микроделеција беше идентификувана кај 166 (51.4%) пациенти, микродупликација кај 106 (32.8%), додека 51 (15.8%) пациенти имаа комбинирани промени (микроделеција и микродупликација). Микроделециите беа најчестиот тип во двете групи, детектирани кај 52/107 (48.6%) пациенти во Група А и кај 114/216 (52.8%) пациенти во Група Б1. Микродупликации беа присутни кај 32/107 (29.9%) пациенти од Група А и кај 74/216 (34.3%) пациенти од Група Б1. Комбинирани CNVs беа детектирани кај 23/107 (21.5%) пациенти од Група А и кај 28/216 (12.9%) пациенти од Група Б1.

Не беше утврдена статистички значајна разлика во дистрибуцијата на типовите на CNVs помеѓу Група А и Група Б1 ($p > 0.05$). Вредноста на Cramer's V укажува на слаба асоцијација помеѓу групата на испитаници и типот на CNVs. (види Табела бр.11).

Табела бр.11 Дистрибуцијата на типовите на мали хромозомски промени (CNVs) кај испитаници од Група А и Група Б1 и статистичка споредба на дистрибуцијата

	Група А	Група Б1	Вкупно	Chi square test	(p - value)*	Fishers exact test	Cramer's V
	N = 107	N = 216	N = 323				
CNVs							
Микроделеција	52 (48.6%)	114 (52.8%)	166 (51.4%)				
Микродупликација	32 (29.9%)	74 (34.3%)	106 (32.8%)	3.9555	0.138	0.148	0.1107
Двете	23 (21.5%)	28 (12.9%)	51 (15.8%)				

CNVs – варијанти на бројот на копии (микроделеција, микродупликација или комбинирани промени); χ^2 – Pearson Chi-square тест; Fisher – Fisher's Exact тест; Cramer's V – мерка за јачина на асоцијација; N – број на испитаници; Податоците се прикажани како апсолутни броеви и проценти. *Нивото на статистичка значајност е поставено на $p < 0.05$.

Асоцијацијата помеѓу присуството на CNVs и епилепсијата беше анализирана на ниво на целокупната испитувана кохорта (N=404). Од вкупно 404 испитаници, 188 пациенти имаа епилепсија, додека 216 беа без епилепсија. Кај пациентите без епилепсија (n=216) беше детектирано присуство на CNVs кај сите (100%), додека кај пациентите со епилепсија (n=188) CNVs беа идентификувани кај 107 пациенти (56.9%), а кај 81 пациент (43.1%) не беше утврдена структурна варијација.

Статистичката анализа покажа високо значајна асоцијација помеѓу присуството на CNVs и епилепсијата (Pearson $\chi^2=116.4$; $p < 0.001$). Овој наод беше потврден и со likelihood-ratio χ^2

тестот (LR $\chi^2(1)=147.863$; $p<0.001$), како и со Fisher's exact test ($p<0.001$), што ја потврдува стабилноста на резултатите. Големината на асоцијацијата, проценета преку Cramer's V, изнесуваше 0.537, што укажува на силна поврзаност помеѓу присуството на CNVs и епилепсијата (види Табела бр.12).

Табела бр.12 Асоцијација помеѓу присуството на мали хромозомски промени (CNVs) и епилепсијата во анализираната кохорта (N=404)

Епилепсија и CNVs							
Епилепсија	CNVs		Вкупно	Chi square test	(p - value)*	Fishers exact test	Cramers V
	Нема	Има					
Нема	0	216 (100%)	216	116.4	0.000*	0.000*	0.5368
Има	81 (43.1%)	107 (56.9%)	188				
Вкупно	81	323	404				
Likelihood-ratio chi2(1) = 147.8630 p= 0.000							

Прикажани се апсолутните вредности и вкупните бројности за секоја категорија. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и likelihood-ratio (LR) χ^2 тест, а дополнително е применет и Fisher's exact test поради присуство на нулта фреквенција во една од ќелиите. Големината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. *Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Со цел да се процени дали типот на структурна варијација претставува независен предиктор за појава на епилепсија, беше спроведена логистичка регресиона анализа, при што како референтна категорија беше земена микродупликацијата (види Табела бр.13).

Табела бр.13 Логистичка регресиона анализа на типот на CNV како предиктор за појава на епилепсија

Предиктор за епилепсија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација					Референтна	
Микроделеција	0.284	0.20	0.04	0.843	1.05	0.62–1.78
Комбинирани (делеција + дупликација)	0.668	1.82	3.31	0.068	1.89	0.95–3.78
joint Wald $\chi^2(2) = 3.88$, $p = 0.143$ LR $\chi^2(2) = 3.81$, $p = 0.148$						

Микродупликацијата е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) и 95% довербениот интервал (CI). Joint Wald χ^2 и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестовите ја претставуваат глобалната статистичка значајност на моделот. Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Во споредба со микродупликациите, микроделециите не покажаа статистички значајна асоцијација со епилепсијата (OR=1.05; 95% CI 0.62–1.78; $p=0.843$). Вредноста на Wald χ^2 (0.04) и z-статистиката (0.20) укажуваат на отсутност на значаен ефект, а довербениот интервал ја опфаќа единицата, што дополнително ја потврдува незначајноста на разликата. Комбинираните варијации (делеција + дупликација) покажаа номинално зголемени odds за епилепсија (OR=1.89; 95% CI 0.95–3.78), со гранична статистичка значајност ($p=0.068$). Иако оваа вредност сугерира потенцијална тенденција кон повисок ризик, довербениот интервал ја опфаќа единицата, поради што резултатот не достигнува конвенционална

статистичка значајност. Глобалната проценка на моделот не покажа статистички значајност (joint Wald $\chi^2(2)=3.88$; $p=0.143$; LR $\chi^2(2)=3.81$; $p=0.148$).

7.2. Демографски карактеристики на пациентите

Од вкупно 404 испитаници кај кои е реализирана генетска анализа, 156 (38,6%) беа од женски и 248 (61,4%) од машки пол. Од 323 пациенти со детектирани CNVs, 128 (39,6%) беа од женски пол, при што 43 (33,6%) припаѓаа на Група А, додека 85 (66,4%) на Група Б1. Од машки пол беа 195 (60,4%) пациенти, од кои 64 (32,8%) беа распределени во Група А, додека 131 (67,2%) во Група Б1. Од 188 пациенти со епилепсија, 71 пациенти (37,7%) беа од женски пол, при што 43 (60,5%) припаѓаа на Група А, а 28 (39,5%) на Група Б2. Машкиот пол беше застапен кај 117 пациенти (62,3%), од кои 64 (54,7%) беа од Група А, а 53 (45,3%) од Група Б2 (види Табела бр.14).

Табела бр.14 Анализа на дистрибуцијата на испитаниците според демографските карактеристики во однос на присуството на епилепсијата и CNVs

CNVs				Chi square test	p - value*	Fishers exact test	Cramers V
Пол	Нема	Има	Вкупно				
	Група Б2	Група А Група Б1					
Женски	28 (34.6%)	128 (39.6%)	156 (38.6%)	0.6997	0.403	0.445	0.0416
Машки	53 (65.4%)	195 (60.4%)	248 (61.4%)				
Вкупно	81	323	404				

Епилепсија				Chi square test	p - value*	Fishers exact test	Cramers V
Пол	Нема	Има	Вкупно				
	Група Б1	Група Б2 Група А					
Женски	85 (39.4%)	71 (37.8%)	156 (38.6%)	0.1067	0.744	0.760	0.0162
Машки	131 (60.6%)	117 (62.2%)	248(61.4%)				
Вкупно	216	188	404				

CNVs – варијанти на бројот на копии; Pearson χ^2 – Chi-square тест; Fisher – Fisher's exact тест; Cramer's V – мерка за јачина на асоцијација; Податоците се прикажани како апсолутни броеви и проценти. *Нивото на статистичка значајност е поставено на $p < 0,05$.

Анализата не покажа статистички значајна поврзаност помеѓу полот и присуството на CNVs ($p>0,05$), ниту помеѓу полот и присуството на епилепсија ($p>0,05$). Ниските вредности на Cramer's V укажуваат на слаба или занемарлива асоцијација помеѓу анализираните варијабли.

7.3. Клинички карактеристики на пациентите

7.3.1. Клинички карактеристики кај групите

Од вкупно 404 пациенти со мали хромозомски промени и/или епилепсија, кај 268 (66.3%) од пациентите беше нотирен моторен дефицит. Кај пациентите со епилепсија со/без мали хромозомски промени моторниот дефицит беше присутен кај 142/188 (75.5%) испитаници. Во однос на групната распределба, моторен дефицит беше регистриран кај 90/107 (84.1%) пациенти од Група А, додека кај 52/81 (64.2%) пациенти од Група Б2. Ментален дефицит беше нотирен кај 355 од 404 пациенти, што претставува 87.9% од испитаниците. Во однос на студиските групи, менталниот дефицит беше присутен кај 102 од 107 пациенти во групата А (95.3%), кај 178 од 216 пациенти во групата Б1 (82.4%) и кај 75 од 81 пациенти во групата Б2 (92.6%). Дизморфија беше нотирена кај 314 од 404 пациенти, што претставува 77.7% од целокупната кохорта. Дополнително, кај пациентите од групата Б1, дизморфија беше присутна кај 211 од 216 пациенти (97.7%), со статистички значајна разлика во споредба со останатите групи (види Табела бр.15).

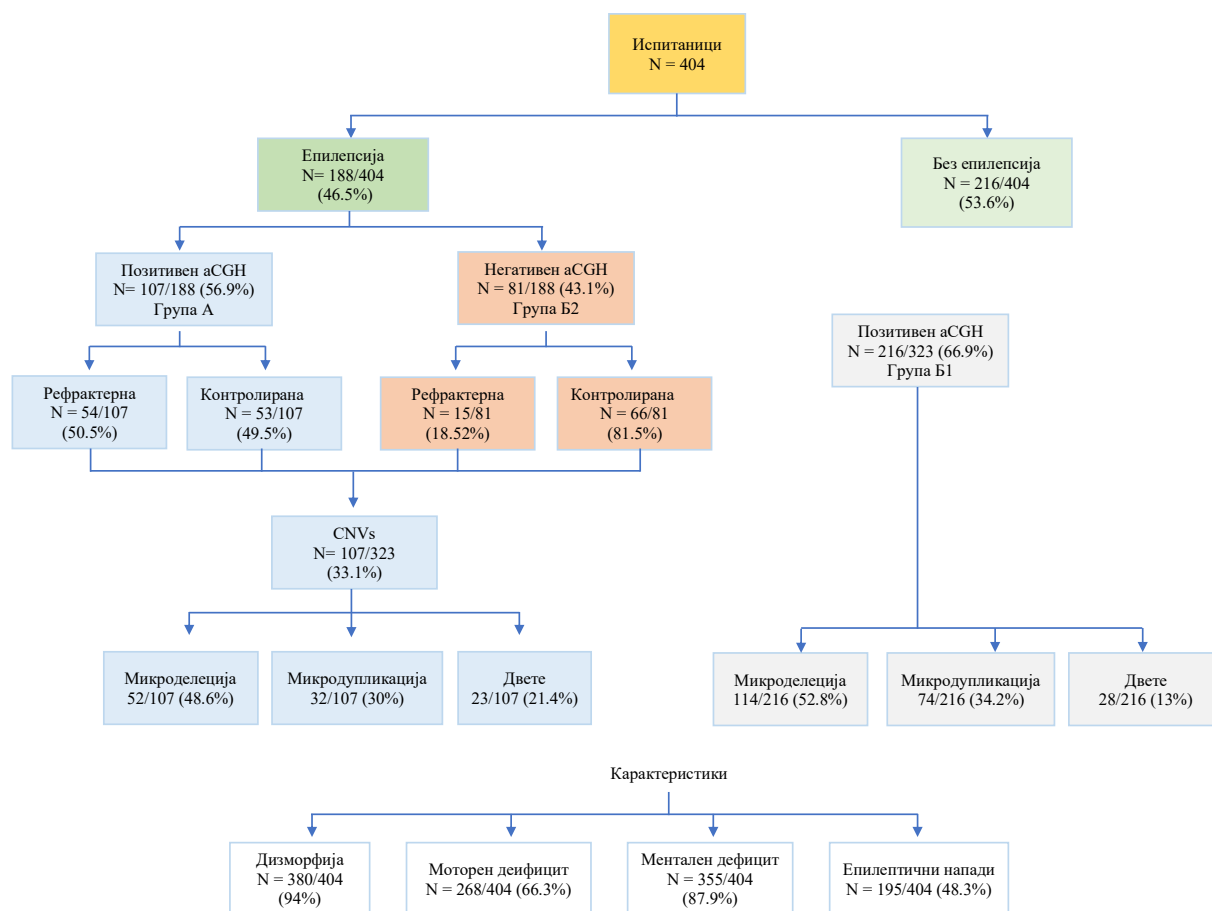
Табела бр.15 Анализа на демографските и клиничките карактеристики на пациентите според студиските групи

	Група А	Група Б1	Група Б2	Вкупно	Chi square test	p - value*	Fishers exact test	Cramers V
	N = 107	N = 216	N = 81	N = 404				
Женски	43 (40.2%)	85 (39.4%)	28 (34.6%)	156 (48.6%)	0.7207	0.697	0.702	0.0422
Машки	64 (59.8%)	131 (60.6%)	53 (65.4%)	248 (61.4%)				
Дизморфија	103(96.3%)	211 (97.7%)	66 (81.5%)	380 (94.1%)	28.944	0.000*	0.000	0.2677
Моторен дефицит	90 (84.1%)	126 (58.3%)	52 (64.2%)	268 (66.3%)	21.501	0.000*	0.060	0.2307
Ментален дефицит	102(95.3%)	178 (82.4%)	75 (92.6%)	355 (87.9%)	13.325	0.001*	0.001	0.1816

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%) во рамки на групата. Разликите меѓу Група А, Б1 и Б2 се анализирани со Pearson χ^2 тест, а при мали фреквенции е применет Fisher's exact test. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$

Статистичката анализа покажа значајна разлика во застапеноста на моторниот дефицит, дизморфијата и менталниот дефицит меѓу анализираните групи ($p < 0.01$), со умерена асоцијација (Cramer's $V = 0.23$) за моторниот дефицит, умерена асоцијација (Cramer's $V = 0.27$) за дизмотофијата додека со слаба до умерена јачина на асоцијација (Cramer's $V = 0.18$) за менталниот дефицит.

Меѓутоа, не е утврдена статистички значајна разлика во распределбата по пол помеѓу трите студиски групи ($p > 0.05$), при што ниската вредност на Cramer's V укажува на занемарлива асоцијација (види Табела бр.15 и Фигура бр.2).



Фигура бр.1 Графички приказ на карактеристиките на пациентите поделени во групите и резултати од анализата на истражувањето

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%) во рамки на групата.

Со цел да се процени дали одредени клинички карактеристики претставуваат независни предиктори за присуство на мали хромозомски промени (CNVs), беше спроведена логистичка регресиона анализа прикажана во Табела бр.16.

Моторниот дефицит не покажа статистички значајна асоцијација со присуството на CNVs (OR=1.13; 95% CI 0.67–1.87; p=0.649). Вредноста на Wald χ^2 (0.21) укажува на отсуство на значаен ефект, а довербениот интервал ја опфаќа единицата, што дополнително ја потврдува незначајноста на резултатот. Менталниот дефицит исто така не достигна статистичка значајност (OR=0.52; 95% CI 0.21–1.27; p=0.152). Иако OR сугерира номинално пониски odds за присуство на CNVs кај пациенти со ментален дефицит, довербениот интервал е широк и ја опфаќа вредноста 1, што укажува на статистичка несигурност на проценката. Наспроти тоа, присуството на дизморфија беше силно и статистички високо значајно поврзано со CNVs (OR=7.92; 95% CI 3.32–18.8; p<0.001). Wald χ^2 изнесуваше 21.86,

а likelihood-ratio χ^2 22.25, што укажува на стабилност и силна статистичка потврда на асоцијацијата.

Табела бр. 16 Логистичка регресиона анализа на клинички предиктори за присуство на мали хромозомски промени (CNVs)

Предиктор за CNVs	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI	LR χ^2
Моторен дефицит	0.293	0.46	0.21	0.649	1.13	0.67-1.87	0.21
Ментален дефицит	0.236	1.43	2.06	0.152	0.52	0.21-1.27	2.35
Дизморфија	3.511	4.68	21.86	0.000*	7.92	3.32-18.8	22.25

Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Дополнително, за да се процени дали типот на мали хромозомски промени (CNV) претставува предиктор за појава на моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија, беше спроведена логистичка регресиона анализа, при што микродупликацијата беше земена како референтна категорија прикажано во Табела бр.17.

Табела бр. 17 Логистичка регресиона анализа на типот на CNV како предиктор за моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија

Предиктор за моторен дефицит	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација	Референтна					
Микроделеција	0.339	1.04	1.08	0.300	1.30	0.78–2.17
Комбинирани (делеција + дупликација)	0.790	1.86	3.46	0.063	2.05	0.96–4.36
joint Wald χ^2 (2) = 3.57, p=0.168 LR χ^2 (2) = 3.72, p=0.156						
Предиктор за ментален дефицит	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација	Референтна					
Микроделеција	0.830	2.34	5.47	0.019	2.31	1.14–4.67
Комбинирани (делеција + дупликација)	0.923	1.24	1.53	0.216	1.85	0.69–4.92
joint Wald χ^2 (2) = 5.72, p=0.057 LR χ^2 (2) = 5.68, p=0.058						
Предиктор за дизморфија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација	Референтна					
Микроделеција	0.2.34	1.64	2.71	0.100	3.26	0.79–13.3
Комбинирани (делеција + дупликација)	-	-	-	0.102†	-	-
LR χ^2 (1) = 2.91, p=0.087						

Микродупликацијата е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и LR χ^2). Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$. † – Fisher's exact test поради мали фреквенции

Во однос на моторниот дефицит, микроделециите не покажаа статистички значајна асоцијација (OR=1.30; 95% CI 0.78–2.17; $p=0.300$). Комбинираните варијации (делеција + дупликација) покажаа гранична тенденција кон зголемени odds (OR=2.05; 95% CI 0.96–4.36; $p=0.063$), но резултатот не достигна статистичка значајност. Глобалната проценка на моделот не беше значајна (joint Wald χ^2 (2)=3.57; $p=0.168$; LR χ^2 (2)=3.72; $p=0.156$).

Кај менталниот дефицит, микроделециите беа статистички значајно асоцирани со повисоки odds (OR=2.31; 95% CI 1.14–4.67; p=0.019). Комбинираните варијации не покажаа значајна асоцијација (OR=1.85; 95% CI 0.69–4.92; p=0.216). Глобалниот модел беше на граница на статистичка значајност (joint Wald $\chi^2(2)=5.72$; p=0.057; LR $\chi^2(2)=5.68$; p=0.058).

Во однос на дизморфијата, микроделециите не достигнаа статистичка значајност (OR=3.26; 95% CI 0.79–13.3; p=0.100), иако се забележува тенденција кон повисоки odds. Глобалната проценка со LR $\chi^2(1)=2.91$ (p=0.087) укажува на отсуство на статистички значајна поврзаност.

7.3.2. Клинички карактеристики кај пациенти со епилепсија

Анализата на поврзаноста помеѓу присуството на епилепсија и невроразвојните карактеристики покажа статистички значајни асоцијации во сите три испитувани параметри. Моторниот дефицит беше нотирана кај 142 (75.5%), ментален дефицит кај 177 (94.1%) и дизморфија кај 169 (89,9%) од 188 пациенти со епилепсија (види Табела бр.18).

Табела бр. 18 Поврзаност помеѓу епилепсијата и невроразвојните карактеристики (моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија)

Епилепсија	Моторен дефицит		Вкупно
	Присутен	Отсутен	
Присутна	142 (53%)	46 (33.8%)	188 (46.5%)
Отсутна	126 (47%)	90 (66.2%)	216 (53.5%)
Вкупно	268 (100%)	136 (100%)	404
Pearson $\chi^2(1) = 13.3139$, p = 0.000 Fisher's exact = 0.000 Cramer's V = 0.1815			
Епилепсија	Ментален дефицит		Вкупно
	Присутен	Отсутен	
Присутна	177 (49.9%)	11 (22.5%)	188 (46.5%)
Отсутна	178 (50.1%)	38 (77.5%)	216 (53.5%)
Вкупно	355 (100%)	49 (100%)	404
Pearson $\chi^2(1) = 13.0022$, p = 0.000 Fisher's exact = 0.000 Cramer's V = 0.1794			
Епилепсија	Дизморфија		Вкупно
	Присутна	Отсутна	
Присутна	169 (44.5%)	19 (79.2%)	188 (46.5%)
Отсутна	211 (55.5%)	5 (20.8%)	216 (53.5%)
Вкупно	380 (100%)	24 (100%)	404
Pearson $\chi^2(1) = 10.9206$, p = 0.001 Fisher's exact = 0.001 Cramer's V = 0.1644			

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а големината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V. Статистичка значајност е дефинирана при p<0.05.

Епилепсијата беше значајно почеста кај пациенти со присутен моторен дефицит (53%) во споредба со оние без моторен дефицит (33.8%). Pearson χ^2 тестот покажа статистички значајна асоцијација ($\chi^2(1)=13.31$; p<0.001), што беше потврдено и со Fisher's exact тестот

($p < 0.001$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V = 0.182$), укажува на слаба до умерена поврзаност.

Епилепсијата исто така беше значајно почеста кај пациенти со интелектуална попреченост (49.9%) во споредба со оние без ментален дефицит (22.5%). Статистичката анализа покажа значајна асоцијација ($\chi^2(1) = 13.00$; $p < 0.001$; Fisher's exact $p < 0.001$), со слаба до умерена големина на ефектот (Cramer's $V = 0.179$).

Епилепсијата беше почеста кај пациенти без дизморфични карактеристики (79.2%) во споредба со оние со присутна дизморфија (44.5%). Pearson χ^2 тестот покажа статистички значајна асоцијација ($\chi^2(1) = 10.92$; $p = 0.001$), потврдена со Fisher's exact тестот ($p = 0.001$). Големината на асоцијацијата беше слаба до умерена (Cramer's $V = 0.164$).

Со цел да се процени влијанието на невроразвојните карактеристики врз појавата на епилепсија, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа (види Табела бр.19). Моторниот дефицит се покажа како статистички значаен предиктор за епилепсија ($OR = 2.20$; 95% CI 1.43–3.38; $p < 0.001$). Likelihood-ratio тестот ја потврди значајноста на моделот ($LR \chi^2(1) = 13.51$; $p = 0.0002$).

Табела бр. 19 Униваријантна логистичка регресиона анализа на невроразвојните карактеристики како предиктори за епилепсија

Предиктор за епилепсија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Моторен дефицит	0.482	3.62	13.07	0.000*	2.20	1.43-3.38
LR $\chi^2(1) = 13.51$, $p = 0.0002$						
Интелектуална попреченост	1.231	3.44	11.85	0.001*	3.43	1.70-6.93
LR $\chi^2(1) = 13.80$, $p = 0.0002$						
Дизморфија	0.108	3.03	9.21	0.002*	0.21	0.07-0.57
LR $\chi^2(1) = 11.42$, $p = 0.0007$						

Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Интелектуалната попреченост исто така претставуваше силен и независен предиктор ($OR = 3.43$; 95% CI 1.70–6.93; $p = 0.001$). И овој модел беше статистички значаен според LR тестот ($LR \chi^2(1) = 13.80$; $p = 0.0002$). Во однос на дизморфијата беше утврдена статистички значајна инверзна асоцијација ($OR = 0.21$; 95% CI 0.07–0.57; $p = 0.002$). И овој модел покажа статистичка значајност ($LR \chi^2(1) = 11.42$; $p = 0.0007$).

Моторниот дефицит беше присутен кај 90 од 107 пациенти од групата А (84.1%) и кај 52 од 81 пациент од групата Б2 (64.2%). Кај пациентите со контролирана епилепсија, моторен дефицит беше присутен кај 81/119 (68,1%), и тоа кај 43 (53,1%) пациенти од Група А и 38

(46,9%) од Група Б2. Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, моторниот дефицит беше присутен кај 61/69 (88,4%), при што 47 (77,0%) беа пациенти од Група А, а 14 (23,0%) од Група Б2 (*Види* Табела бр.20).

Менталниот дефицит беше присутен кај 102 од 107 пациенти од групата А (95,3%) и кај 75 од 81 пациент од групата Б2 (92.6%). Кај пациентите со контролирана епилепсија менталниот дефицит беше нотиран кај 110 од 119 испитаници (92,4%), од кои 50 пациенти (45,5%) беа од групата А, а 60 пациенти (54,5%) од групата Б2. Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, менталниот дефицит беше присутен кај 67 од 69 пациенти (97,1%), при што 52 пациенти (77,6%) припаѓаа на групата А, а 15 пациенти (22,4%) на групата Б2.

Табела бр. 20 Застапеност на моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија кај пациенти со епилепсија во однос на видот на епилепсија

Вид епилепсија	Моторен дефицит			
	Група А		Група Б2	
	Отсутен	Присутен	Отсутен	Присутен
Рефрактерна	7 (13 %)	47 (87%)	1 (6.7%)	14 (93.3%)
Контролирана	10 (18.9%)	43 (81.1%)	28 (42.4%)	38 (57.6%)
Вкупно	17 (15.9%)	90 (84.1%)	29 (35.8%)	52 (64.2%)
	Pearson chi2(1) = 0.70 p = 0.403 Cramer's V= 0.0808 Fisher's exact = 0.439		Pearson chi2(1) = 6.7992 p = 0.009 Cramer's V= 0.2897 Fisher's exact = 0.008	
	Pearson chi2(1) = 9.7757 p = 0.002 Cramer's V= 0.2280 Fisher's exact = 0.002			
Вид епилепсија	Ментален дефицит			
	Група А		Група Б2	
	Отсутен	Присутен	Отсутен	Присутен
Рефрактерна	2 (3.7%)	52 (96.3%)	0	15 (100%)
Контролирана	3 (5.7%)	50 (94.3%)	6 (9.1%)	60 (90.9%)
Вкупно	5 (4.7%)	102 (95.3%)	6 (7.4%)	75 (92.6%)
	Pearson chi2(1) = 0.2299 p = 0.632 Cramer's V= 0.0464 Fisher's exact = 0.678		Pearson chi2(1) = 1.4727 p = 0.225 Cramer's V= 0.1348 Fisher's exact = 0.587	
	Pearson chi2(1) = 1.7250 p = 0.189 Cramer's V= 0.0958 Fisher's exact = 0.333			
Вид епилепсија	Дизморфија			
	Група А		Група Б2	
	Отсутен	Присутен	Отсутен	Присутен
Рефрактерна	2 (3.7%)	52 (96.3%)	2 (13.3%)	13 (86.7%)
Контролирана	2 (3.8%)	51 (96.2%)	13 (19.7%)	53 (80.3%)
Вкупно	4 (3.7%)	103 (96.3%)	15 (18.5%)	66 (81.5%)
	Pearson chi2(1) = 0.0004 p = 0.985 Cramer's V= 0.0018 Fisher's exact = 0.684		Pearson chi2(1) = 0.3280 p = 0.567 Cramer's V=0.0636 Fisher's exact = 0.725	
	Pearson chi2(1) = 2.2282 p = 0.136 Cramer's V= 0.1089 Fisher's exact = 0.208			

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact тест, а јачината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V. Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Дизморфијата беше присутна кај 103 од 107 пациенти од групата А (96,3%) и кај 66 од 81 пациент од групата Б2 (81.5%). Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, дизморфија беше присутна кај 65 од 69 пациенти (94.2%), од кои 52 пациенти (80.0%) припаѓаа на

групата А, а 13 пациенти (20.0%) на групата Б2. Кај пациентите со контролирана епилепсија, дизморфија беше регистрирана кај 104 од 119 пациенти (87.4%), при што 51 пациент (49.0%) беа од групата А, а 53 пациенти (51.0%) од групата Б2.

Во Група А не беше утврдена статистички значајна асоцијација помеѓу рефрактерноста и моторниот дефицит (Pearson $\chi^2(1)=0.70$; $p=0.403$; Fisher $p=0.439$; Cramer's $V=0.0808$), што укажува на слаба и статистички незначајна поврзаност. Наспроти тоа, во Група Б2 беше утврдена статистички значајна асоцијација (Pearson $\chi^2(1)=6.80$; $p=0.009$; Fisher $p=0.008$; Cramer's $V=0.2897$), при што моторниот дефицит беше почест кај пациентите со рефрактерна епилепсија (93.3%) во споредба со контролираната форма (57.6%). Комбинираната анализа (Група А + Б2) исто така покажа статистички значајна поврзаност (Pearson $\chi^2(1)=9.78$; $p=0.002$; Cramer's $V=0.2280$), што укажува на умерена јачина на асоцијацијата.

Во однос на менталниот дефицит, ниту во Група А ($p=0.632$), ниту во Група Б2 ($p=0.225$), како и во комбинираната анализа ($p=0.189$), не беше утврдена статистички значајна поврзаност со видот на епилепсија. Cramer's V вредностите укажуваат на слаба асоцијација. Слично, анализата на дизморфијата не покажа статистички значајна асоцијација со рефрактерноста ниту во Група А ($p=0.985$), ниту во Група Б2 ($p=0.567$), ниту во комбинираната анализа ($p=0.136$), прикажано во Табела бр.20.

Табела бр.21 ја прикажува униваријантната логистичка регресиона анализа на невроразвојните карактеристики кај пациентите со епилепсија, применета со цел да се процени асоцијацијата помеѓу моторниот дефицит, интелектуалната попреченост и дизморфијата како потенцијални предиктори за рефрактерна епилепсија.

Униваријантната логистичка регресија покажа дека моторниот дефицит не претставува статистички значаен предиктор за рефрактерна епилепсија во Група А (OR=1.56; 95% CI 0.54–4.46; $p=0.406$; LR $\chi^2(1)=0.70$; $p=0.403$). Наспроти тоа, во Група Б2 моторниот дефицит беше значајно поврзан со рефрактерниот тек (OR=10.32; 95% CI 1.28–83.12; $p=0.028$; LR $\chi^2(1)=8.35$; $p=0.0039$). Униваријантната логистичка регресија кај Група А+Б2 покажа дека присуството на моторен дефицит е статистички значајно поврзано со рефрактерната епилепсија. Пациентите со присутен моторен дефицит имаа 3.57 пати повисоки шанси за рефрактерен тек во споредба со пациентите без моторен дефицит (OR=3.57; 95% CI 1.55–8.21; $p=0.0027$). Глобалниот модел беше статистички значаен и според Likelihood ratio тестот (LR $\chi^2(1)=10.63$; $p=0.0011$), што дополнително ја потврдува стабилноста на наодот.

Интелектуалната попреченост не покажа статистички значајна поврзаност со рефрактерноста во Група А (OR=1.56; 95% CI 0.25–9.73; $p=0.634$; LR $\chi^2(1)=0.23$; $p=0.631$). Во Група Б2 не беше утврдена значајна асоцијација ($p=0.330$), при што поради мали фреквенции во одделни категории не беше можно стабилно да се процени odds ratio при што е користен Fisher's exact тест. Интелектуалната попреченост кај Група А+Б2 не покажа статистички значајна поврзаност со рефрактерноста (OR=2.74; 95% CI 0.57–13.06; $p=0.206$; LR $\chi^2(1)=1.91$; $p=0.167$).

Табела бр. 21 Униваријантна логистичка регресиона анализа на клиничките предиктори за рефрактерна епилепсија

Предиктор за рефрактерна епилепсија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Моторен дефицит Група А	0.837	0.83	0.69	0.406	1.56	0.54–4.46
LR $\chi^2(1)=0.70$, $p=0.4026$						
Моторен дефицит Група Б2	10.98	2.19	4.80	0.028*	10.32	1.28–83.12
LR $\chi^2(1)=8.35$, $p=0.0039$ *						
Моторен дефицит Група А+Б2	1.517	3.00	9.02	0.0027*	3.57	1.55–8.21
LR $\chi^2(1)=10.63$, $p=0.0011$ *						
Интелектуална попреченост Група А	1.457	0.48	0.23	0.634	1.56	0.25–9.73
LR $\chi^2(1)=0.23$, $p=0.6306$						
Интелектуална попреченост Група Б2	-	-	-	0.330†	-	-
Интелектуална попреченост Група А+Б2	2.184	1.27	1.60	0.206	2.74	0.57–13.06
LR $\chi^2(1)=1.91$, $p=0.1669$						
Дизморфија Група А	1.039	0.02	0.00	0.985	1.02	0.13–7.51
LR $\chi^2(1)=0.00$, $p=0.9848$						
Дизморфија Група Б2	1.308	0.57	0.32	0.570	1.59	0.32–7.96
LR $\chi^2(1)=0.35$, $p=0.5542$						
Дизморфија Група А+Б2	1.369	1.46	2.12	0.145	2.34	0.74–7.36
LR $\chi^2(1)=2.41$, $p=0.1209$						

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Референтна категорија: отсутен дефицит/карактеристика. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка; Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood ratio тест. † – Fisher's exact тест поради мали фреквенции. *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Дизморфијата не беше поврзана со рефрактерниот тек ниту во Група А (OR=1.02; 95% CI 0.13–7.51; $p=0.985$; LR $\chi^2(1)=0.00$; $p=0.985$) ниту во Група Б2 (OR=1.59; 95% CI 0.32–7.96; $p=0.570$; LR $\chi^2(1)=0.35$; $p=0.554$). Дизморфичните карактеристики кај Група А+Б2 исто така не беа значајно поврзани со рефрактерниот тек (OR=2.34; 95% CI 0.74–7.36; $p=0.145$; LR $\chi^2(1)=2.41$; $p=0.121$).

7.3.3. Клинички карактеристики во однос на типот на CNVs

Анализата на поврзаноста помеѓу присуството на CNVs и невроразвојните карактеристики (моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија) покажа различни обрасци на асоцијација (види Табела бр.22).

Во однос на моторниот дефицит, не беше утврдена статистички значајна поврзаност со присуството на CNVs (Pearson $\chi^2=0.21$; $p=0.649$; Fisher's exact $p=0.694$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.023$), укажува на занемарлива асоцијација. Слично, кај менталниот дефицит не беше утврдена статистички значајна асоцијација (Pearson $\chi^2=2.12$; $p=0.145$; Fisher's exact $p=0.183$), со мала големина на ефектот (Cramer's V=0.072), што укажува на слаба и статистички незначајна поврзаност.

Табела бр. 22 Поврзаност помеѓу присуството на CNVs и невроразвојните карактеристики

Карактеристика	CNVs		Chi square test	p - value	Fishers exact test	Cramer's V
	Присутни	Отсутни				
Моторен дефицит			0.2076	0.649	0.694	0.0227
Присутен	216 (80.6%)	52 (64.2%)				
Отсутен	107 (78.7%)	29 (35.8%)				
Вкупно	323	81				
Ментален дефицит			2.119	0.145	0.183	0.0724
Присутен	280 (78.9%)	75 (92.6%)				
Отсутен	43 (13.3%)	6 (7.4%)				
Вкупно	323	81				
Дизморфија			28.68	0.000*	0.000	0.2665
Присутен	314 (97.2%)	66 (81.5%)				
Отсутен	9 (2.8%)	15 (18.5%)				
Вкупно	323	81				

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а големината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V. *Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

За разлика од тоа, кај дизморфијата беше утврдена високо статистички значајна асоцијација со присуството на CNVs (Pearson $\chi^2=28.68$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$). Големината на ефектот беше умерена (Cramer's V=0.267), што укажува на клинички релевантна поврзаност.

Со цел да се процени дали невроразвојните карактеристики претставуваат предиктори за присуство на CNVs, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа. Моторниот дефицит не покажа статистички значајна асоцијација со присуството на CNVs (OR=1.12; 95% CI 0.67–1.87; $p=0.649$). Likelihood-ratio тестот ја потврди незначајноста на моделот (LR $\chi^2(1)=0.21$; $p=0.6499$) (види Табела бр.23).

Интелектуалната попреченост исто така не беше статистички значајно поврзана со присуството на CNVs (OR=0.52; 95% CI 0.21–1.27; $p=0.152$), иако OR сугерира тенденција кон инверзна асоцијација. LR тестот беше во согласност со овие резултати (LR $\chi^2(1)=2.35$;

$p=0.1255$). За разлика од тоа, дизморфијата се покажа како силен и статистички значаен предиктор за присуство на CNVs (OR=7.93; 95% CI 3.23–18.8; $p<0.001$). Likelihood-ratio тестот ја потврди високо статистичката значајност на моделот ($LR \chi^2(1)=22.25$; $p<0.001$).

Табела бр. 23 Униваријантна логистичка регресиона анализа на невроразвојните карактеристики како предиктори за присуство на CNVs

Предиктор за CNVs	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Моторен дефицит	0.292	0.46	0.21	0.649	1.12	0.67-1.87
LR $\chi^2(1)=0.21$, $p=0.6499$						
Интелектуална попреченост	0.236	1.43	2.06	0.152	0.52	0.21-1.27
LR $\chi^2(1)=2.35$, $p=0.1255$						
Дизморфија	3.511	4.68	21.86	0.000*	7.93	3.23-18.8
LR $\chi^2(1)=22.25$, $p=0.0000$						

Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Анализата на клиничките карактеристики во однос на типот на генетската промена не покажа статистички значајни разлики во застапеноста на моторниот дефицит, менталниот дефицит и дизморфичните карактеристики (види Табела бр.24).

Моторниот дефицит беше најприсутен кај пациентите со микроделеции, и тоа кај 112/166 (67.5%), од вкупно 323 пациенти со мали хромозомски промени со/без епилепсија. Кај пациентите со микродупликации, моторниот дефицит беше детектиран кај 65/106 (61.3%), додека кај пациентите со комбинирани CNVs беше присутен кај 39/51 (76.5%). При што не се утврди статистички значајна разлика (Pearson $\chi^2(2) = 3.622$; $p = 0.163$). Ниските вредности на Cramer's V = 0,106, укажуваат на слаба јачина на асоцијација помеѓу типот на CNVs и оваа клиничка карактеристика (види Табела бр.24).

Менталниот дефицит беше високо застапен во сите три подгрупи (90.4% кај микроделеции односно кај 150 од 166 испитаници; 80.2% кај микродупликации и тоа кај 85 од 106 пациенти; и 88.2% кај комбинирани CNVs). Разликите во застапеноста на менталниот дефицит според типот на мала хромозомска промена беа на граница на статистичка значајност која не достигнува ниво на значајност (Pearson $\chi^2 = 5.93$; $p = 0.052$). Ниските вредности на Cramer's V = 0.136 (Fisher exact test = 0.050), укажуваат на слаба јачина на асоцијација помеѓу типот на CNVs и оваа клиничка карактеристика.

Кај пациентите со мали хромозомски промени, дизморфијата беше присутна кај 314 од 323 пациенти (97,2%). Највисока застапеност беше забележана кај микроделеции, каде дизморфија беше регистрирана кај 163 од 166 пациенти (98.2%), следена од микродупликации кај 100 од 106 пациенти (94.3%), додека кај пациентите со комбинирани

хромозомски промени беше присутна кај сите 51 пациент (100%). Разликите во застапеноста на дизморфијата според типот на мала хромозомска промена не достигнаа статистичка значајност (Pearson $\chi^2 = 5.28$; $p = 0.071$). Ниските вредности на Cramer's $V = 0.128$ (Fisher exact test = 0.102), укажуваат на слаба јачина на асоцијација помеѓу типот на CNVs и оваа клиничка карактеристика (види Табела бр.24).

Табела бр. 24 Застапеност на моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија кај пациентите со мали хромозомски промени според типот на CNVs

Карактеристика	CNVs			Chi square test	p - value *	Fisher' s exact test	Cramer' s V
	Микроделеција	Микродупликација	Двете				
Моторен дефицит							
Присутен	112 (67.47%)	65 (61.3%)	39 (76.47%)				
Отсутен	54 (32.53%)	41(38.7%)	12 (23.53%)	3.6224	0.163	0.171	0.1059
Вкупно	166	106	51				
Ментален дефицит							
Присутен	150 (90.4%)	85 (80.2%)	45 (88.24%)				
Отсутен	16 (9.6%)	21 (19.8%)	6 (11.76%)	5.9267	0.052	0.050	0.1355
Вкупно	166	106	51				
Дизморфија							
Присутен	163 (98.19%)	100(94.3%)	51 (100%)				
Отсутен	3 (1.81%)	6 (5.7%)	0 (0.0%)	5.2816	0.071	0.102	0.1279
Вкупно	166	106	51				

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите меѓу групите се анализирани со Pearson χ^2 тест, а при мали очекувани фреквенции е применет Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали типот на малите хромозомски промени претставуваат предиктор за моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија во рамки на Група А, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, при што микродупликацијата беше дефинирана како референтна категорија (види Табела бр.25).

Во однос на моторниот дефицит, микроделециите покажаа гранична статистичка значајност (OR=3.00; 95% CI 0.95–9.45; $p=0.061$). Комбинираните варијации (делеција + дупликација) исто така покажаа зголемени odds (OR=4.10; 95% CI 0.79–21.2; $p=0.092$), но без достигнување на статистичка значајност. Глобалната проценка на моделот беше на граница на значајност (joint Wald $\chi^2(2)=4.85$; $p=0.088$; LR $\chi^2(2)=4.88$; $p=0.087$), што сугерира можна, но статистички непотврдена асоцијација.

Кај менталниот дефицит, ниту микроделециите (OR=1.67; 95% CI 0.22–12.4; p=0.619), ниту комбинирани варијации (OR=1.47; 95% CI 0.12–17.2; p=0.761) не покажаа статистички значајна асоцијација. Глобалниот модел исто така не беше значаен (joint Wald $\chi^2(2)$ =0.26; p=0.878; LR $\chi^2(2)$ =0.25; p=0.881).

Табела бр. 25 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на CNV како предиктор за моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија кај пациенти со епилепсија (Група А)

Предиктор за моторен дефицит	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродуپликација	Референтна					
Микроделеција	1.756	1.88	3.53	0.061	3.00	0.95–9.45
Комбинирани (делеција + дупликација)	3.443	1.69	2.85	0.092	4.10	0.79–21.2
joint Wald $\chi^2(2)$ = 4.85, p=0.088 LR $\chi^2(2)$ = 4.88, p=0.087						
Предиктор за ментален дефицит	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродуپликација	Референтна					
Микроделеција	1.710	0.50	0.25	0.619	1.67	0.22–12.4
Комбинирани (делеција + дупликација)	1.842	0.30	0.09	0.761	1.47	0.12–17.2
joint Wald $\chi^2(2)$ = 0.26, p=0.878 LR $\chi^2(2)$ = 0.25, p=0.881						
Предиктор за дизморфија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација	Референтна					
Микроделеција	1.710	0.50	0.25	0.618	1.67	0.22–12.4
Комбинирани (делеција + дупликација)	-	-	-	0.102†	-	-
LR $\chi^2(1)$ = 0.25, p=0.620						

Микродупликацијата е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). † – Fisher's exact тест поради мали фреквенции. Статистичка значајност е дефинирана при p<0.05.

Кај дизморфијата, микроделециите не покажаа статистички значајна асоцијација (OR=1.67; 95% CI 0.22–12.4; p=0.618), а поради мала бројност во категоријата на комбинирани варијации не беше возможно стабилно параметарско проценување. Поради тоа, беше применет Fisher's exact тест како поадекватен статистички пристап при мали примероци. LR χ^2 тестот (1)=0.25; p=0.620 дополнително ја потврдува незначајноста на моделот.

7.4. Дистрибуција на епилепсија

Во испитуваната кохорта од вкупно 404 пациенти, епилепсија беше дијагностицирана кај 188 испитаници. Од нив, 107 пациенти припаѓаа на Група А, додека 81 пациент беа класифицирани во Група Б2. Кај пациентите со CNVs (Група А) рефрактерната и контролираната епилепсија беа речиси подеднакво застапени, додека кај пациентите без CNVs (Група Б2) значително доминираше контролираната форма на епилепсија (Види Дополнителна Табела бр.84 во Прилози)

Во однос на електроклиничкиот тип, кај пациентите со CNVs најчесто беше присутна генерализираната епилепсија, а беа регистрирани и сите случаи со Dravet синдром и

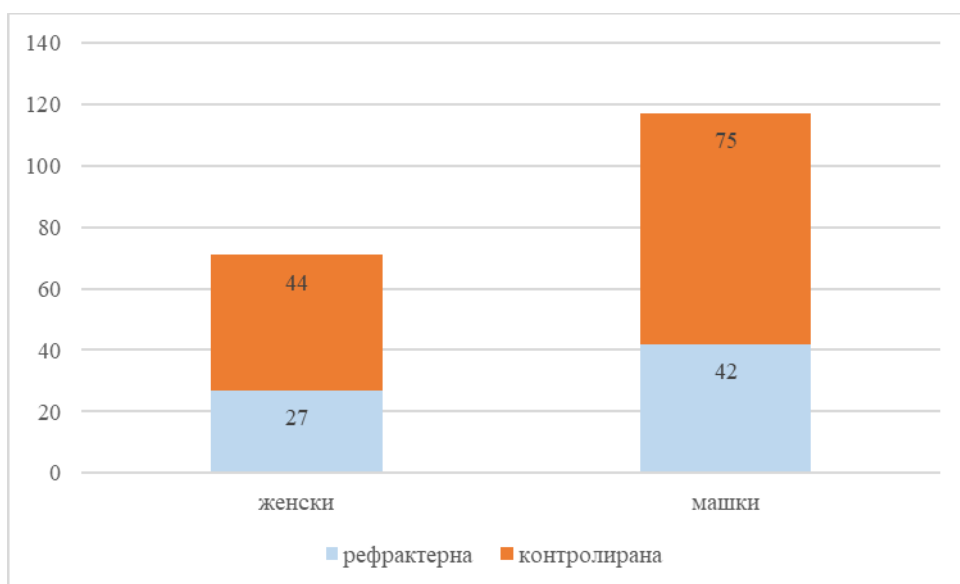
поголемиот дел од пациентите со West синдром. Наспроти тоа, кај пациентите без CNVs почеста беше фокалната епилепсија.

7.4.1. Демографски карактеристики

(а) Демографски карактеристики во однос на вид на епилепсија

Во однос на видот на епилепсијата кај 188 пациенти, рефрактерна епилепсија беше евидентирана кај 69 (36.7%), од кои 27 (39.1%) беа од женски и 42 (60.9%) од машки пол, додека контролирана епилепсија беше присутна кај 119 пациенти (63.3%), со 44 (37.0%) женски и 75 (63.0%) машки (види Фигура бр.3).

Не е утврдена статистички значајна поврзаност (Pearson $\chi^2(1) = 0.086$; $p = 0.958$) помеѓу полот и видот на епилепсијата (рефрактерна наспроти контролирана) кај пациентите со епилепсија ($p > 0.05$). Исклучително ниската вредност на Cramer's $V = 0.021$ укажува на занемарлива јачина на асоцијација.



Фигура бр. 2 Распределба на видот на епилепсија според полот кај пациентите од Група А+Група Б2

Податоците се прикажани како апсолутен број на пациенти. Сината боја ја означува рефрактерната епилепсија, додека портокаловата боја ја означува контролираната епилепсија.

Во рамките на Група А, кај женските пациенти, 53.5% имаа контролирана, а 46.5% рефрактерна епилепсија, додека кај машките 46.9% беа со контролирана и 53.1% со рефрактерна форма. Pearson χ^2 тестот не покажа статистички значајна разлика ($\chi^2(1)=0.450$; $p=0.502$), што беше потврдено и со Fisher's exact тестот ($p=0.557$). Големината на ефектот беше многу мала (Cramer's $V=0.065$), што укажува на занемарлива поврзаност помеѓу полот и рефрактерноста во рамки на Група А (види Табела бр.26).

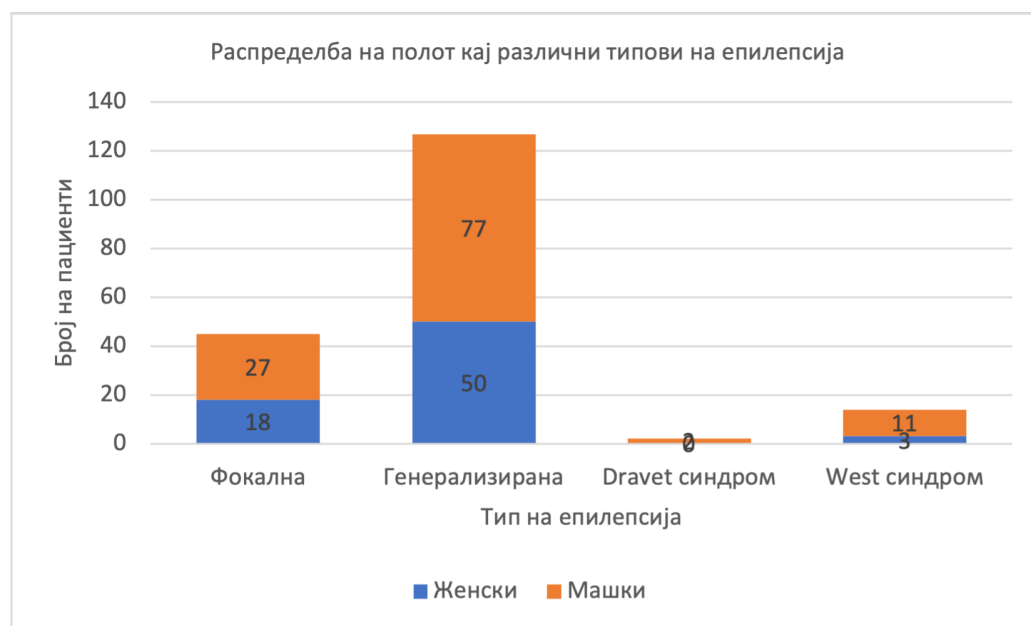
Табела бр. 26 Поврзаност помеѓу полот и видот на епилепсија во Група А

Група А	Пол		Chi square test	p- вредност	Fisher's exact test	Cramer's V
Вид епилепсија	женски	машки	0.450	0.502	0.557	0.0649
Контролирана	23 (53.5%)	30 (46.9%)				
Рефрактерна	20 (46.5%)	34 (53.1%)				
Вкупно	43 (100%)	64 (100%)				

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а големината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V. Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

(б) Демографски карактеристики во однос на тип на епилепсија

Кај фокалната епилепсија 40.0% од пациентите беа од женски, а 60.0% од машки пол, додека кај генерализираната епилепсија 39.4% беа женски и 60.6% машки. Кај пациентите со Dravet синдром, двата случаи беа од машки пол, додека кај West синдром 21.4% беа женски и 78.6% машки. Статистичката анализа не покажа значајна разлика во распределбата по пол меѓу различните типови на епилепсија (Pearson $\chi^2=3.04$; $p=0.386$; Cramer's V=0.127; Fisher exact $p=0.472$) (види Фигура бр.4).



Фигура бр. 3 Распределба на типот на епилепсија според полот кај пациентите од Група А и Група Б2

Податоците се прикажани како апсолутен број на пациенти. Сината боја ги означува женските пациенти, а портокаловата машките пациенти.

Во рамките на група А, кај женските пациенти, генерализираната епилепсија беше најзастапена (81.4%), следена од фокалната форма (14.0%) и West синдромот (4.6%), додека Dravet синдром не беше регистриран. Кај машките пациенти, исто така доминираше генерализираната епилепсија (73.4%), со помала застапеност на фокалната форма (10.9%), West синдромот (12.5%) и Dravet синдромот (3.1%). Прикажано во Табела бр. 27.

Табела бр. 27 Поврзаност помеѓу полот и типот на епилепсија во Група А

Група А	Пол		Chi square test	p- вредност	Fisher's exact test	Cramer's V
Тип епилепсија	женски	машки				
Фокална	6 (14.0%)	7 (10.9%)				
Генерализирана	35 (81.4%)	47 (73.4%)				
West syndrome	2 (4.6%)	8 (12.5%)				
Dravet syndrome	0	2 (3.1%)				
Вкупно	43 (100%)	64 (100%)	3.444	0.328	0.404	0.1794

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а големината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V. Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Pearson χ^2 тестот не покажа статистички значајна асоцијација помеѓу полот и типот на епилепсија ($\chi^2(3)=3.444$; $p=0.328$), што беше потврдено и со Fisher's exact тестот ($p=0.404$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.179$), укажува на слаба поврзаност.

7.4.2. Присуство на CNVs

(a) Присуство на CNVs кај видови на епилепсија

Анализата на поврзаноста помеѓу присуството на CNVs и видот на епилепсија покажа изразена разлика: CNVs беа детектирани кај 54 од 69 пациенти со рефрактерна епилепсија (78.3%), наспроти 53 од 119 пациенти со контролирана епилепсија (44,5%). Истото е прикажано во Табела бр.28.

Контингентната анализа покажа изразена разлика во распределбата на пациентите според присуството на CNVs и видот на епилепсија. Оваа разлика се покажа како високо статистички значајна (Pearson $\chi^2(1)=20.26$; $p<0.001$; Fisher exact $p<0.001$), со умерена јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.33$).

Табела бр. 28 Поврзаност помеѓу присуството на CNVs и видот на епилепсија кај пациентите со епилепсија

CNVs	Вид епилепсија		Вкупно
	Рефрактерна	Контролирана	
Отсутни	15 (21.74%)	66 (55.46%)	81 (43.09%)
Присутни	54 (78.26%)	53 (44.54%)	107(56.91%)
Вкупно	69(100%)	119 (100%)	188 (100%)

Pearson's $\chi^2(1) = 20.2553$ Pr = 0.000, Cramer's $V = 0.3282$, Fishers exact = 0.000

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%) по категорија. Разликата помеѓу пациенти со и без CNVs е анализирана со Pearson χ^2 тест, а при потреба и со Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали присуството на мали хромозомски промени (CNVs) претставува предиктор за рефрактерна епилепсија, беше спроведена униваријантна логистичка

регресиона анализа, при што отсутноста на CNVs беше дефинирана како референтна категорија (види Табела бр.29).

Присуството на CNVs беше статистички високо значајно поврзано со рефрактерна епилепсија (OR=4.48; 95% CI 2.27–8.81; $p < 0.001$). Вредноста на Wald χ^2 (18.88) укажува на силен ефект, а довербениот интервал не ја опфаќа единицата, што ја потврдува статистичката значајност на асоцијацијата. Likelihood-ratio тестот исто така покажа висока статистичка значајност (LR $\chi^2(1)=21.22$; $p < 0.001$), што дополнително ја потврдува стабилноста на моделот.

Табела бр. 29 Униваријантна логистичка регресиона анализа на присуството на CNVs како предиктор за рефрактерна епилепсија

Предиктор за рефрактерна епилепсија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
CNVs - отсутни					Референтна	
CNVs - присутни	1.547	4.35	18.88	0.000*	4.48	2.27–8.81
LR $\chi^2(1)=21.22$, $p=0.0000$						

Отсутноста на CNVs е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот за глобална проценка на моделот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Кај пациентите од Група А (N=107) беше анализирана поврзаноста помеѓу типот на CNVs и видот на епилепсија. Рефрактерната епилепсија беше најчеста кај пациентите со микроделеции (55.8%) и кај оние со комбинирани CNVs (56.5%), додека кај пациентите со микродупликации се јавуваше поретко (37.5%). Спротивно на тоа, контролираната епилепсија беше најзастапена кај микродупликациите (62.5%) (види во Табела бр.30).

Статистичката анализа не покажа значајна асоцијација помеѓу типот на малата хромозомска варијација и видот на епилепсија. Pearson χ^2 тестот не покажа значајна разлика меѓу групите (Pearson $\chi^2(2)=3.07$; $p=0.215$), што беше потврдено и со Fisher-овиот exact тест ($p = 0.225$). Јачината на асоцијацијата беше мала (Cramer's V = 0.1695), што укажува на слаб ефект.

Табела бр. 30 Распределба на видот на епилепсија според типот на мала хромозомска промена кај пациентите од Група А

Тип CNVs	Вид Епилепсија		
	Рефрактерна	Контролирана	Вкупно
Микроделеција	29 (55.8%)	23 (44.2%)	52 (100%)
Микродупликација	12 (37.5%)	20 (62.5%)	32 (100%)
Двете	13 (56.5%)	10 (43.5%)	23 (100%)
Вкупно	54 (50.5%)	82 (49.5%)	107 (100%)
Pearson $\chi^2(2) = 3.0745$. Pr = 0.215, Cramer's V = 0.1695, Fishers exact = 0.225			

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите помеѓу категориите се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во логистичката регресиона анализа, со резистентната епилепсија како зависна варијабла, беше испитано влијанието на типот на CNV (микродупликација, микроделеција и комбинирани аберации) како потенцијални генетски предиктори (види Табела бр.31).

Табела бр. 31 Униваријантна логистичка регресиона анализа на поврзаноста помеѓу типот на CNVs и ризикот за рефрактерна епилепсија

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација						
Микроделеција	0.458	1.62	2.62	0.106	2.10	0.85–5.17
Комбинирани (делеција + дупликација)	0.558	1.39	1.93	0.162	2.17	0.72–6.45
joint Wald χ^2 (2) =3.02, p=0.22 LR χ^2 (2) =3.10, p=0.21						

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Референтна категорија: микродупликација. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка; Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood Ratio тест (глобален тест за моделот). Joint Wald χ^2 – тест за целокупната варијабла (тип CNVs) во моделот. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Униваријантната логистичка регресија не покажа статистички значајна поврзаност помеѓу типот на CNVs и рефрактерната епилепсија. Likelihood ratio тестот не беше статистички значаен (LR χ^2 (2)=3.10, p=0.212). Сличен резултат беше добиен и со joint Wald тестот (χ^2 (2)=3.02, p=0.221). Во однос на микродупликациите (референтна категорија), микроделециите покажаа 2.10 пати повисоки шанси за рефрактерна епилепсија (OR=2.10, 95% CI 0.85–5.17, p=0.106), додека комбинирани варијанти (делеција + дупликација) имаа OR=2.17 (95% CI 0.73–6.46, p=0.165).

(б) Присуство и вид на CNVs кај типови на епилепсија

Кај пациентите со мали хромозомски промени (CNVs) од Група А (N=107), најчесто дијагностициран тип на епилепсија беше генерализираната кај 82 пациенти (76.6%), следена од фокалната кај 13 (12.1%), додека синдромските форми беа поретко застапени (West синдром 9.3% и Dravet синдром 1.9%).

Во сите подгрупи доминираа микроделециите, со највисока застапеност кај Dravet (100%) и West синдромот (80%). Подетално, кај пациентите со генерализирана епилепсија најчесто беше детектирана микроделеција, присутна кај 37 од 82 пациенти (45.1%), следена од микродупликација кај 28 пациенти (34.2%) и комбинирани микроделеции и микродупликации кај 17 пациенти (20.7%). Кај тие со фокална епилепсија микроделеција беше детектирана кај 38.5%, микродупликација кај 30.8%, додека кај 30.8% беа присутни комбинирани хромозомски промени. Кај пациентите со Dravet синдром беше детектирана микроделеција кај двете случаи (види Табела бр.32).

Статистичката анализа не покажа значајна асоцијација помеѓу типот на епилепсија и типот на CNVs (Pearson $\chi^2(6)=8.66$; $p=0.193$). Овој наод беше потврден и со Fisher exact тестот ($p=0.155$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's $V=0.201$, укажува на умерен ефект.

Табела бр. 32 Застапеноста на типот на епилепсија во однос на типот на мала хромозомска промена

Тип CNVs	Фокална	Генерализирана	Dravet sy	West sy	Вкупно
Микроделеција	5 (38.4%)	37 (45.1%)	2 (100.0%)	8 (80.0%)	52 (48.6%)
Микродупликација	4 (30.8%)	28 (34.2%)	0 (0.0%)	0 (0.0%)	32 (29.9%)
Двете	4 (30.8%)	17 (20.7%)	0 (0.0%)	2 (20.0%)	23 (21.5%)
Вкупно	13 (100.0%)	82 (100.0%)	2 (100.0%)	10 (100.0%)	107 (100.0%)
Pearson chi2 (6) = 8.6627. p = 0.193, Cramer's V = 0.2012, Fisher's exact = 0.155					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на типот на епилепсија според типот на CNVs се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест поради мали фреквенции во одделни категории. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали типот на епилепсија претставува предиктор за присуство на мали хромозомски промени, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, фокалната епилепсија беше дефинирана како референтна категорија (види Табела бр.33).

Во споредба со фокалната епилепсија, генерализираната епилепсија беше статистички високо значајно асоцирана со присуство на CNVs (OR=4.48; 95% CI 2.13–9.40; $p<0.001$). Вредноста на Wald χ^2 (15.76) укажува на силен ефект, а довербениот интервал не ја опфаќа единицата, што ја потврдува значајноста на асоцијацијата. West синдромот исто така покажа статистички значајна поврзаност со CNVs (OR=6.15; 95% CI 1.63–23.1; $p=0.007$). За Dravet синдром, поради мали очекувани фреквенции и појава на complete или quasi-complete separation, беше применет Fisher's exact тест како поадекватен статистички пристап при мали примероци, што не покажа статистички значајна асоцијација ($p>0.05$). Глобалната проценка на моделот беше статистички високо значајна (joint Wald $\chi^2(2)=17.02$; $p=0.0002$; LR $\chi^2(2)=18.77$; $p=0.0001$).

Табела бр. 33 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за присуство на copy number варијации (CNVs)

Предиктор за CNVs	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Тип епилепсија						
Фокална						
Генерализирана	1.693	3.97	15.76	0.000*	4.48	2.13–9.40
West sy	4.165	2.68	7.18	0.007*	6.15	1.63-23.1
Dravet sy	-	-	-	0.507†	-	-
joint Wald χ^2 (2) =17.02, p=0.0002 LR χ^2 (2) =18.77, p=0.0001						

Фокалната епилепсија е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). † – Fisher's exact тест поради мали фреквенции
*Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Логистичката регресиона анализа покажа дека присуството на CNVs е статистички значаен предиктор за генерализирана епилепсија. Пациентите со присутни CNVs имаа 2.62 пати повисоки odds за генерализирана форма во споредба со пациентите без CNVs (OR=2.62; 95% CI 1.40–4.90; p=0.0025). Моделот беше статистички значаен и според likelihood-ratio тестот (LR $\chi^2(1)=9.32$; p=0.0023), што укажува на релевантен придонес на CNVs во предикцијата на генерализираната епилепсија (види табела бр.34).

Во дополнителната анализа според типот на CNVs (референтна категорија: микродупликација), микроделециите покажаа тенденција кон пониски odds за генерализирана епилепсија (OR=0.35; 95% CI 0.10–1.17; p=0.090), но без статистичка значајност. Кај пациентите со комбинирани варијации (делеција + дупликација) исто така не беше утврдена значајна асоцијација (OR=0.40; 95% CI 0.09–1.64; p=0.206). Joint Wald тестот ($\chi^2=2.92$; p=0.233) и LR χ^2 тестот ($\chi^2(2)=3.34$; p=0.188) потврдија дека типот на CNV сам по себе не претставува статистички значаен предиктор за генерализираната форма.

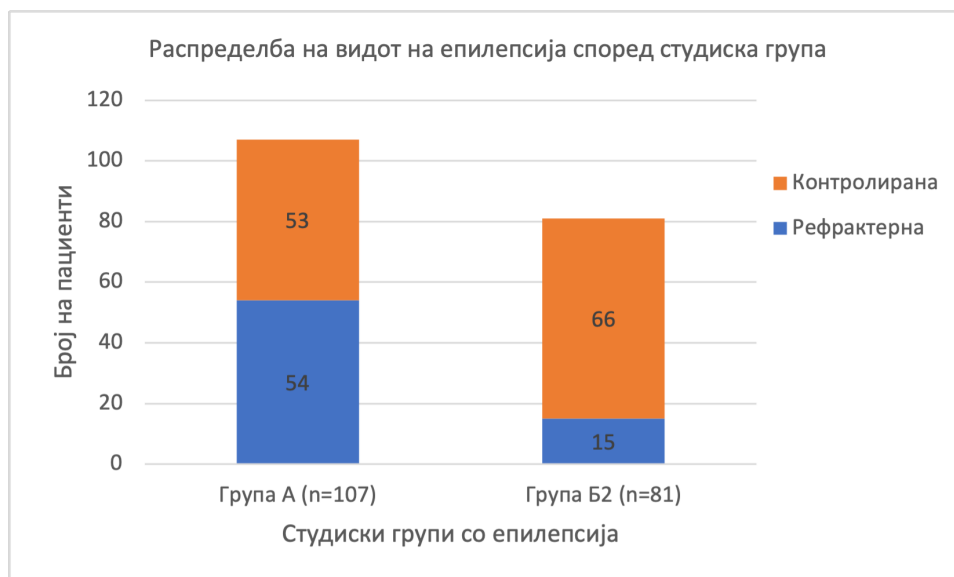
Табела бр. 34 Логистичка регресиона анализа на присуството и типот на CNVs како предиктори за генерализирана епилепсија

Предиктор за генерализирана епилепсија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
CNVs - отсутни				Референтна		
CNVs - присутни	0.838	3.02	9.11	0.0025	2.62	1.40-4.90
LR $\chi^2(1)=9.32$, p=0.0023						
Тип CNVs						
Микродупликација				Референтна		
Микроделеција	0.217	1.69	2.85	0.090	0.35	0.10-1.17
Двете	0.289	1.26	1.58	0.206	0.40	0.09-1.64
Joint Wald $\chi^2 = 2.92$ p= 0.2328, LR $\chi^2(2) = 3.34$, p=0.1879						

Референтна категорија за првиот модел е „CNVs – отсутни“, а за анализата според тип на CNVs референтна категорија е „микродупликација“. Прикажани се стандардна грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистика, p-вредност, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тест за проценка на целокупната значајност на моделот. Статистичка значајност е дефинирана при p<0.05.

7.4.3. Дистрибуција во однос на вид на епилепсија

Кај пациентите од групата А, рефрактерната епилепсија беше присутна кај 54 од 107 пациенти (50.5%), додека контролираната епилепсија беше регистрирана кај 53 пациенти (49.5%). Наспроти тоа, кај пациентите од групата Б2 значително доминираше контролираната епилепсија, која беше забележана кај 66 од 81 пациент (81.5%), додека рефрактерната епилепсија беше присутна кај само 15 пациенти (18.5%) (Види Фигура бр.5).



Фигура бр. 4 Распределбата на рефрактерната и контролираната епилепсија според студиската група

Податоците се прикажани како апсолутен број на пациенти. Сината боја ја означува рефрактерната епилепсија, а портокаловата боја контролираната епилепсија.

Статистичката анализа покажа високо значајна разлика во распределбата на рефрактерната и контролираната епилепсија помеѓу групите А и Б2 (Pearson $\chi^2=22.26$; $p<0.001$; Fisher $p<0.001$), со умерена јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.33$). Pearson χ^2 тестот укажа на значајна асоцијација помеѓу групната припадност и видот на епилепсијата ($p < 0.001$). Овој наод беше потврден и со Fisher exact тест, што дополнително ја зајакнува сигурноста на резултатите, особено имајќи ја предвид нееднаквата бројност на подгрупите (види Дополнителна Табела бр. 84 во Прилози).

7.4.4. Дистрибуција во однос на тип на епилепсија

Кај пациентите од Група А, доминираше генерализираната епилепсија (76.6%), како и повисока застапеност на синдромските форми, особено West синдромот и Dravet синдромот. Наспроти тоа, кај пациентите од Група Б2, кај кои не беа детектирани CNVs, значително почеста беше фокалната епилепсија (39.5%), која има поповолен терапевтски исход (види Табела бр.35).

Добиените резултати покажуваат јасна и статистички високо значајна поврзаност помеѓу присуството на мали хромозомски промени (CNVs) и електроклиничкиот тип на епилепсија кај анализираната кохорта пациенти (Pearson $\chi^2(3)=20.16$; $p<0.001$), со умерена јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.33$).

Табела бр. 35 Поврзаност помеѓу присуството на малите хромозомски промени и типот на епилепсија кај студиските групи

Тип на епилепсија	Група А (N=107)	Група Б2 (N=81)	Вкупно (N=188)	Pearson chi square	Fisher's exact	Cramer's V	p
Фокална	13 (12,1%)	32 (39,5%)	45 (23,9%)	20,1631	0.000*	0,3275	0.000*
Генерализирана	82 (76,6%)	45 (55,6%)	127 (67,5%)				
Dravet синдром	2 (1,9%)	0 (0,0%)	2 (1,1%)				
West синдром	10 (9,4%)	4 (4,9%)	14 (7,5%)				

CNVs – мали хромозомски промени; Податоците се прикажани како апсолутни броеви и проценти (%); χ^2 – Pearson Chi-square тест; Fisher's exact – тест за мали очекувани вредности; Cramer's V – мерка за јачина на асоцијација; * $p < 0,05$ се смета за статистички значајно.

Највисока застапеност на рефрактерност беше забележана кај West syndrome (9/10; 90%) и Dravet syndrome (2/2; 100%). Кај генерализираната епилепсија, рефрактерност беше присутна кај 40 пациенти (47.8%), додека кај фокалната форма кај 3 пациенти (23%). Во Група Б2, рефрактерноста беше значително поретка и беше евидентирана кај 15 пациенти (18.5%), додека 66 пациенти (81.5%) имаа контролирана форма. И во оваа група највисока застапеност на рефрактерност беше забележана кај West syndrome (4/4; 100%), додека кај генерализираната и фокалната епилепсија процентите изнесуваа 17.8% и 9.4%, соодветно.

Статистичката анализа покажа високо значајна асоцијација помеѓу типот на епилепсија и терапевтскиот исход (Pearson $\chi^2(3) = 33.0957$; $p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата, проценета преку Cramér's V (0.4196), укажува на умерено до силна поврзаност помеѓу типот на епилепсија и рефрактерноста. Fisher's exact тестот исто така потврди статистички значајна разлика ($p < 0.001$) (види Табела бр.36).

Табела бр. 36 Асоцијација помеѓу тип на епилепсија и рефрактерност во Група А и Група Б2

Тип епилепсија	Вид епилепсија				Вкупно
	Група А		Група Б2		
	Рефрактерна	Контролирана	Рефрактерна	Контролирана	
Фокална	3 (23%)	10 (77%)	3 (9.4%)	29 (90.6%)	45 (23.9%)
Генерализирана	40 (47.8%)	42 (51.2%)	8 (17.8%)	37 (82.2%)	127 (67.6%)
West syndrome	9 (90%)	1 (10%)	4 (100%)	0	14 (7.4%)
Dravet syndrome	2 (100%)	0	0	0	2 (1.1%)
Вкупно	54 (50.5%)	53 (49.5%)	15 (18.5%)	66 (81.5%)	188
Pearson chi2(3) = 33.0957; p = 0.000; Cramér's V = 0.4196; Fisher's exact = 0.000					

Податоците се прикажани како апсолутен број (n) и процент (%). Статистичката анализа е извршена со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramér's V. Ниво на значајност: $p < 0.05$.

Со униваријантната логистичка регресија беше анализирана поврзаноста помеѓу типот на епилепсија и ризикот за рефрактерна форма на болеста (види Табела бр.37).

Униваријантната логистичка регресија покажа дека типот на епилепсија е статистички значаен предиктор за рефрактерност во комбинираната анализа (Група А + Б2). Joint Wald тестот беше статистички значаен ($\chi^2(2)=18.01$, $p=0.0001$), а Likelihood ratio тестот дополнително ја потврди значајноста на моделот (LR $\chi^2(2)=32.16$, $p<0.0001$). Во споредба со фокалната епилепсија (референтна категорија), генерализираната епилепсија беше асоцирана со речиси четирикратно зголемени шанси за рефрактерност (OR=3.94, 95% CI 1.55–10.02, $p=0.004$). West syndrome покажа исклучително висок ризик за рефрактерна епилепсија (OR=84.50, 95% CI 9.28–768.8, $p<0.001$), што укажува на силна клиничка поврзаност. За Dravet синдром, поради мали очекувани фреквенции и појава на complete или quasi-complete separation, беше применет Fisher's exact test како поадекватен статистички пристап при мали примероци, што не покажа статистички значајна асоцијација ($p>0.05$).

Табела бр. 37 Униваријантна логистичка регресија за предикција на рефрактерна епилепсија според тип на епилепсија

Предиктор за рефрактерна епилепсија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Тип епилепсија						
Фокална	Референтна					
Генерализирана (vs фокална)	1.876	2.89	8.35	0.004*	3.94	1.55-10.02
West syndrome (vs фокална)	95.19	3.94	15.52	0.000*	84.50	9.28-768.8
Dravet syndrome	-	-	-	0.133†	-	-
joint Wald $\chi^2(2)=18.01$, $p=0.0001$ LR $\chi^2(2)=32.16$, $p=0.0000$						
Група А						
Фокална	Референтна					
Генерализирана (vs фокална)	0.814	1.66	2.75	0.096	3.17	0.81-12.38
West syndrome (vs фокална)	2.625	2.74	7.50	0.006*	30	2.62-342.7
Dravet syndrome	-	-	-	0.495†	-	-
joint Wald $\chi^2(2)=7.60$, $p=0.0223$ LR $\chi^2(2)=11.38$, $p=0.0034$						

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Референтна категорија: фокална епилепсија. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка; Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood Ratio тест (глобален тест за моделот). Joint Wald χ^2 – тест за целокупната варијабла (тип на епилепсија) во моделот. † – Fisher's exact test поради мали фреквенции *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во анализата ограничена на Група А, типот на епилепсија исто така покажа статистички значајна поврзаност со рефрактерност (joint Wald $\chi^2(2)=7.60$, $p=0.022$; LR $\chi^2(2)=11.38$, $p=0.0034$). Во споредба со фокалната епилепсија, генерализираната форма покажа тренд кон повисок ризик за рефрактерност (OR=3.17, 95% CI 0.81–12.38), но без достигнување на статистичка значајност ($p=0.096$). Од друга страна, West syndrome беше силно поврзан со рефрактерна епилепсија (OR=30.0, 95% CI 2.62–342.7, $p=0.006$).

7.5. Возраст на поставување на дијагноза на епилепсија

Возраста на поставување на дијагнозата за епилепсија беше анализирана кај 188 пациенти со епилепсија. Кај најголемиот дел од пациентите, дијагнозата беше поставена по навршување на една година и тоа кај 119 од 188 пациенти (63,3%), додека кај 69 пациенти (36,7%) дијагнозата за епилепсија беше поставена пред еднагодишна возраст.

7.5.1. Анализа кај студиски групи

При анализа по групи, кај пациентите од групата А дијагнозата за епилепсија најчесто беше поставена по еднагодишна возраст и тоа кај 63 од 107 пациенти (58.9%), додека кај 44 пациенти (41.1%) дијагнозата беше поставена пред еднагодишна возраст. Кај пациентите од групата Б2, дијагнозата за епилепсија уште почесто беше поставувана по еднагодишна возраст, и тоа кај 56 од 81 пациент (69.1%), додека кај 25 пациенти (30.9%) дијагнозата беше поставена пред еднагодишна возраст (види Табела бр.38).

Табела бр. 38 Возраст на поставување на дијагнозата за епилепсија кај пациентите со епилепсија според студиската група

Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија			
Група	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
А	44 (41.12%)	63 (58.88%)	107 (100%)
Б2	25 (30.86%)	56 (69.14%)	81 (100%)
Вкупно	69 (36.7%)	119 (63.3%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(1) = 2.0878$ $p = 0.0148$, Cramer's $V = 0.1054$, Fisher's exact = 0.0098			

Податоците се прикажани како апсолутни броеви и проценти. Разликите во возраста на дијагностицирање меѓу групите се анализирани со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Нивото на статистичка значајност е поставено на $p < 0,05$.

Статистичката анализа покажа значајна разлика во возраста на поставување на дијагнозата за епилепсија меѓу анализираниите групи. Pearson χ^2 тестот изнесуваше $\chi^2(1) = 2.09$ со $p = 0.0148$, што е под прагот за статистичка значајност ($p < 0.05$). Овој наод беше дополнително потврден и со Fisher's exact тестот ($p = 0.0098$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's $V = 0,105$ укажува на мала поврзаност.

7.5.2. Анализа кај видот на епилепсија

Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, дијагнозата најчесто беше поставена во првата година од животот, и тоа кај 37 од 69 пациенти (53.6%), додека кај 32 пациенти (46.4%) дијагнозата беше поставена по навршување на една година. Наспроти тоа, кај пациентите со контролирана епилепсија, дијагнозата за епилепсија најчесто беше поставена по еднагодишна возраст и тоа кај 87 од 119 пациенти (73.1%), додека кај 32 пациенти (26.9%) дијагнозата беше поставена пред еднагодишна возраст (види Табела бр.39).

Табела бр. 39 Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија во однос на видот на епилепсија

Вид на епилепсија	Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија		
	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Рефрактерна	37 (53.62%)	32 (26.89%)	69 (36.7%)
Контролирана	32 (46.38%)	87 (73.11%)	119 (63.3%)
Вкупно	69 (100%)	119 (100%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(1) = 13.4349$. Pr = 0.000, Cramer's V = 0.2673, Fisher's exact = 0.000			

Податоците се прикажани како апсолутни броеви и проценти по редови. Разликите во возраста на дијагностицирање во однос на видот на епилепсијата се анализирани со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Нивото на статистичка значајност е поставено на $p < 0.05$.

Статистичката анализа покажа високо значајна поврзаност помеѓу возраста на поставување на дијагнозата за епилепсија и видот на епилепсијата. Pearson χ^2 тестот изнесуваше $\chi^2(1) = 13.43$ со $p < 0.001$. Овој резултат беше потврден и со Fisher exact тестот ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.267$), укажува на умерен ефект.

Во Група А, не беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу возраста при поставување на дијагнозата и рефрактерниот тек на епилепсијата ($\chi^2(1)=2.22$; $p=0.136$). Рефрактерната епилепсија беше застапена кај 48.15% од пациентите дијагностицирани пред навршена една година, во споредба со 33.96% кај пациентите со контролирана епилепсија. Fisher's exact тестот исто така не покажа значајна разлика ($p=0.170$). Cramer's V изнесуваше 0.14, што укажува на слаб степен на асоцијација (види Табела бр.40).

Табела бр. 40 Поврзаност помеѓу возраста при поставување на дијагнозата на епилепсија и рефрактерниот тек на болеста во Група А

Вид на епилепсија	Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија		
	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Рефрактерна	26 (48.15%)	28 (51.85%)	54 (50.47%)
Контролирана	18 (33.96%)	35 (66.04%)	53 (49.53%)
Вкупно	44(100%)	63(100%)	107 (100%)
Pearson's $\chi^2(1) = 2.2232$. p = 0.136, Cramer's V =0.144, Fisher's exact = 0.170			

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%) во рамки на категоријата. Разликите во распределбата на возраста при поставување на дијагнозата според видот на епилепсијата се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со униваријантна логистичката регресиона анализа беше испитано влијанието на возраста при дијагноза врз ризикот за резистентна епилепсија (види Табела бр.41).

Во Група А, возраста при дијагноза помала од една година не покажа статистички значајна поврзаност со рефрактерната епилепсија ($OR=1.80$; 95% CI 0.82–3.93; $p=0.138$). Овој резултат беше конзистентен и со Likelihood ratio тестот ($LR \chi^2(1)=2.23$; $p=0.135$). Во комбинираната анализа (Група А + Група Б2), возраста при дијагноза <1 година беше

значајно поврзана со рефрактерна епилепсија (OR=3.14; 95% CI 1.68–5.86; $p < 0.001$). Значајноста на моделот беше потврдена и со Likelihood ratio тестот (LR $\chi^2(1)=13.32$; $p=0.0003$).

Табела бр. 41 Униваријантна логистичка регресиона анализа на возраста при поставување на дијагноза на епилепсија како предиктор за рефрактерна епилепсија

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А						
< 1 година (vs > 1 година)	0.718	1.49	2.21	0.138	1.80	0.82-3.93
LR $\chi^2(1)=2.23$, $p=0.135$						
Група А + Група Б2						
< 1 година (vs > 1 година)	0.999	3.60	12.99	0.000*	3.14	1.68-5.86
LR $\chi^2(1)=13.32$, $p=0.0003$						

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Предиктор: возраст при поставување на дијагноза (< 1 година vs > 1 година). Референтна категорија: возраст > 1 година. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка; Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood Ratio тест. *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

7.5.3. Анализа кај типот на епилепсија

Во однос на типот на епилепсијата, дијагнозата за епилепсија најчесто беше поставена по навршување на една година. Кај пациентите со генерализирана епилепсија, дијагнозата најчесто беше поставена над еднагодишна возраст и тоа кај 87 од 127 пациенти (68.5%), додека кај 40 пациенти (31.5%) дијагнозата беше поставена пред еднагодишна возраст. Сличен образец беше забележан и кај пациентите со фокална епилепсија, кај кои дијагнозата најчесто беше поставена над еднагодишна возраст, регистрирана кај 32 од 45 пациенти (71.1%), додека кај 13 пациенти (28.9%) дијагнозата беше поставена пред еднагодишна возраст. Наспроти тоа, кај сите пациенти со синдромски форми на епилепсија, односно Dravet синдром и West синдром, дијагнозата за епилепсија беше поставена исклучиво во првата година од животот. Кај двата пациенти со Dravet синдром (100%) и кај сите 14 пациенти со West синдром (100%), дијагнозата беше поставена пред навршување на една година (види Табела бр.42).

Во рамките на Групата А, кај фокалната епилепсија, 30.8% од пациентите имале прв напад пред 1-годишна возраст, додека 69.2% по 1 година. Слична распределба беше забележана и кај генерализираната епилепсија, каде 34.1% од пациентите имале ран почеток (<1 година), а 65.9% подоцнежен почеток. За разлика од тоа, кај синдромските форми беше утврден јасен образец на ран почеток: сите пациенти со Dravet синдром (100%) и сите пациенти со West синдром (100%) имале појава на првиот напад пред 1-годишна возраст.

Статистичката анализа покажа високо значајна поврзаност помеѓу типот на епилепсијата и возраста на поставување на дијагнозата. Pearson χ^2 тестот изнесуваше $\chi^2 = 30.26$ со $p < 0.001$. Овој наод беше потврден и со Fisher exact тестот ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's $V = 0.401$, укажува на умерено до силен ефект. Исто така, кај Група А покажа високо статистички значајна асоцијација (Pearson $\chi^2(3)=19.41$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.426$), укажува на умерено силна поврзаност.

Табела бр. 42 *Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија во однос на типот на епилепсија*

Возраст на поставување на дијагноза за епилепсија			
Тип епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Фокална	13 (18.84%)	32 (26.89%)	45 (23.94%)
Генерализирана	40 (57.97%)	87 (73.11%)	127 (67.55%)
Dravet syndrome	2 (2.9%)	0	2 (1.06%)
West syndrome	14 (15.3%)	0	14 (7.45%)
Вкупно	69 (100%)	119 (100%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 30.2583$. $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.4012$, Fisher's exact = 0.000			
Група А			
Тип епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Фокална	4 (30.8%)	9 (69.2%)	13 (100%)
Генерализирана	28 (34.1%)	54 (65.9%)	82 (100%)
Dravet syndrome	2 (100%)	0	2 (100%)
West syndrome	14 (100%)	0	14 (100%)
Вкупно	44 (41.1%)	63 (58.9%)	107 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 19.4050$. $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.4259$, Fisher's exact = 0.000			

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на типот на епилепсија според возраста се анализирани со Pearson χ^2 тест, а поради мали фреквенции во одделни категории е применет и Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со цел да се процени влијанието на возраст при дијагноза врз појавата на генерализирана епилепсија, беше спроведена логистичка регресиона анализа, при што категоријата „> 1 година“ беше земена како референтна, прикажано во Табела бр.43.

Во рамки на Група А, возраст при дијагноза <1 година беше статистички значајно асоцирана со генерализирана епилепсија (OR=0.29; 95% CI 0.11–0.74; $p=0.0098$). Likelihood-ratio тестот ја потврди значајноста на моделот (LR $\chi^2(1)=6.98$; $p=0.0082$). OR помал од 1 укажува дека дијагнозата поставена пред навршена 1 година е поврзана со пониски odds за генерализирана епилепсија во споредба со дијагноза по првата година од животот.

Кога анализата беше проширена на комбинираната кохорта (Група А + Група Б2), асоцијацијата остана статистички значајна (OR=0.50; 95% CI 0.27–0.94; $p=0.0033$), а резултатот беше потврден и со LR χ^2 тестот (LR $\chi^2(1)=4.50$; $p=0.0338$). И во оваа анализа,

возраста при дијагноза <1 година беше поврзана со намалени odds за генерализирана епилепсија.

Табела бр. 43 Логистичка регресиона анализа на возраста при дијагноза како предиктор за генерализирана епилепсија во Група А и комбинираната кохорта (Група А + Група Б2)

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А						
< 1 година (vs > 1 година)	0.139	2.58	6.66	0.0098	0.29	0.11-0.74
LR χ^2 (1) =6.98, p=0.0082						
Група А + Група Б2						
< 1 година (vs > 1 година)	0.162	2.12	4.50	0.0033	0.50	0.27-0.94
LR χ^2 (1) =4.50, p=0.0338						

Категоријата >1 година е референтна. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот за проценка на значајноста на моделот. Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

7.6. Анализа на епилептичните напади

Епилептични напади беа нотирані кај вкупно 195 од 404 пациенти, што претставува 48.3% од испитаниците. Нападите беа присутни кај сите 188 пациенти со дијагностицирана епилепсија (100%), како и кај 7 пациенти (3.3%) без формална дијагноза на епилепсија, кои припаѓаа на групата Б1.

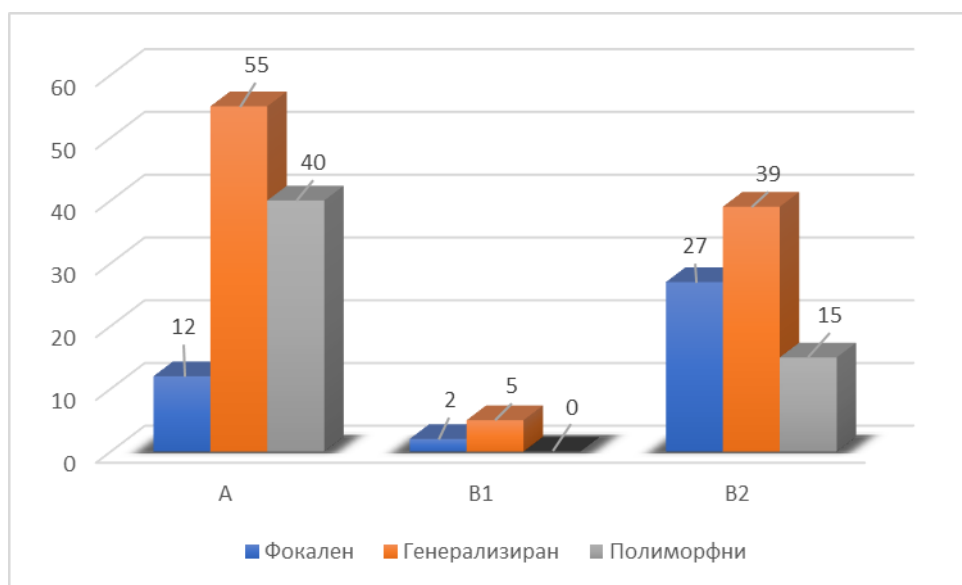
Кај пациентите со епилепсија, најчесто беа регистрирани генерализирани епилептични напади, присутни кај 94 од 188 пациенти (50.0%). Полиморфните напади беа втори по застапеност и беа нотирані кај 55 од 188 пациенти (29.3%), додека фокалните напади со или без секундарна генерализација беа регистрирани кај 39 од 188 пациенти (20.7%). Полиморфните епилептични напади беа регистрирани кај 55 од 188 пациенти со епилепсија (29.2%). Во рамки на оваа подгрупа, 6 пациенти (10.9%) имаа фокална епилепсија, 33 пациенти (60.0%) имаа генерализирана епилепсија, 2 пациенти (3.6%) беа со Dravet синдром, додека 14 пациенти (25,5%) беа со West синдром.

7.6.1. Епилептични напади во однос на студиските групи

Во однос на студиските групи, епилептични напади беа регистрирани кај сите пациенти од групата А (107) и групата Б2 (81), додека кај групата Б1 нападите беа нотирані кај 7 од 216 пациенти (3,2%). Генерализиран тип на епилептичен напад беше најзастапен и беше регистриран кај 99 од 195 пациенти (50,8%). Од нив, 55 од 107 пациенти (51,4%) беа од групата А, 5 од 7 пациенти (71,4%) од групата Б1 и 39 од 81 пациенти (48,1%) од групата Б2. Втори по застапеност беа полиморфните епилептични напади, кои беа регистрирани кај 55 од 195 пациенти (28,2%). Овие напади беа најчести кај пациентите од групата А, каде

што беа присутни кај 40 од 107 пациенти (37,4%), додека кај групата Б2 беа нотирані кај 15 од 81 пациент (18,5%) (Види Фигура бр.6).

Статистичката анализа на дистрибуцијата на типовите на епилептични напади меѓу студиските групи не покажа статистички значајна разлика, иако беше забележан тренд кон разлика. Pearson's chi square тестот даде вредност $\chi^2(4) = 9.01$ со $p = 0.061$, што е над претходно дефинираниот праг на статистичка значајност ($p < 0.05$). Слично, Fisher exact тестот покажа гранична вредност ($p = 0.054$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.147$), укажува на мала до умерена ефект-големина.



Фигура бр. 5 Застапеност на видовите на епилептични напади во групите

Податоците се прикажани како апсолутен број на пациенти. Сината боја ги означува фокалните напади, портокаловата генерализираните, а сивата полиморфните напади.

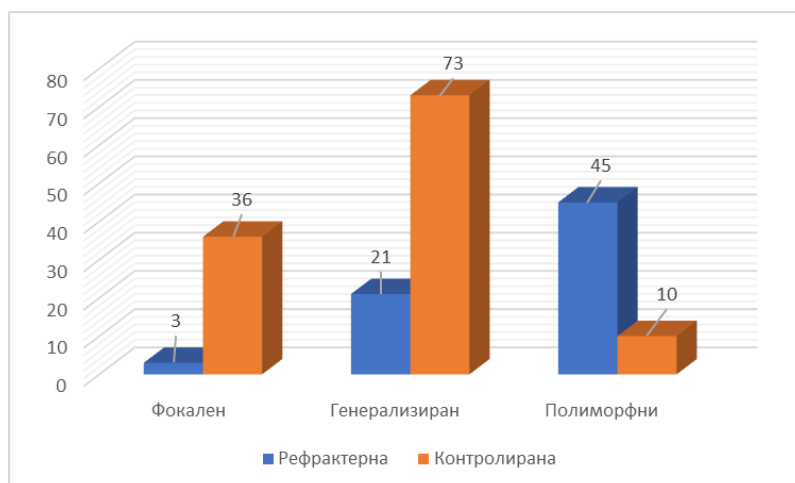
7.6.2. Епилептични напади во однос на видот на епилепсија

Во однос на видот на епилепсијата, кај пациентите со рефрактерна епилепсија доминираа полиморфните напади, кои беа присутни кај 45 од 69 пациенти (65.2%). Од нив, 34 пациенти (75.6%) припаѓаа на групата А, додека 11 пациенти (24.4%) беа од групата Б2. Наспроти тоа, кај пациентите со контролирана епилепсија најчесто беа регистрирани генерализирани напади, присутни кај 73 од 119 пациенти (61.3%), при што 38 пациенти (52.1%) беа од групата А, а 35 пациенти (47.9%) од групата Б2.

Фокалните напади беа регистрирани кај вкупно 39 пациенти со епилепсија (20.7%), при што најголемиот дел од овие напади се јавија кај пациентите со контролиран вид на епилепсија (36/39; 92.3%), додека само 3 пациенти (7.7%) со фокални напади имаа рефрактерна епилепсија. Дополнително, полиморфните напади кај контролираната епилепсија беа

регистрирани кај 10 пациенти, од кои 6 беа од групата А, а 4 од групата Б2 (Види Табела бр.44 и Фигура бр.7).

Статистичката анализа покажа дека постои високо значајна поврзаност помеѓу типот на епилептичните напади и видот на епилепсијата. Pearson χ^2 тестот даде вредност $\chi^2(2) = 70.66$ со $p < 0,001$. Fisher exact тестот исто така покажа висока статистичка значајност ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.613$), укажува на силен ефект (види Табела бр.44).



Фигура бр. 6 распределба на типовите на епилептични напади според видот на епилепсијата

Податоците се прикажани како апсолутен број на пациенти. Сината боја ја означува референтната епилепсија, портокаловата контролираната епилепсија.

Во Група А беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу типот на епилептичен напад и рефрактерноста на болеста ($\chi^2(2)=30.61$; $p<0.001$), со силна јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.54$). Полиморфниот тип на напад беше доминантен кај пациентите со рефрактерна епилепсија (63%), додека кај контролираниот тек почесто беа застапени генерализираните напади (71.7%).

Табела бр. 44 Анализа на типовите на епилептични напади според видот на епилепсијата и студиските групи

Епилептичен напад	Група А		Група Б2		Вкупно
	Рефрактерна епилепсија	Контролирана епилепсија	Рефрактерна епилепсија	Контролирана епилепсија	
Фокален	3 (5.5%)	9 (17%)	0	27 (40.9%)	39 (20.7%)
Генерализиран	17 (31.5%)	38 (71.7%)	4 (26.7%)	35 (53%)	94 (50%)
Полиморфни	34 (63%)	6 (11.3%)	11(73.3%)	4 (6.1%)	55 (29.3%)
Вкупно	54	53	15	66	188
Pearson chi2 (2) = 30.6115; p = 0.000; Cramer's V =0.535; Fisher's exact = 0.000			Pearson chi2 (2) = 37.7698; p = 0.000; Cramer's V =0.683; Fisher's exact = 0.000		
Pearson chi2 (2) = 70.6621 p = 0.000. Cramer's V = 0.6131. Fishers exact = 0.000					

Податоците се прикажани како број на пациенти и процент. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест. Cramer's V претставува мерка за јачина на асоцијација (0.1 – слаб, 0.3 – умерен, ≥ 0.5 – силен ефект). Fisher's exact тест е применет како дополнителна проверка поради мали фреквенции во одделни категории. Статистичката значајност е поставена на $p < 0.05$.

Во Група Б2 поврзаноста беше уште поизразена ($\chi^2(2)=37.77$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.68$). Кај оваа група, полиморфните напади беа најчести кај рефрактерните пациенти (73.3%), додека фокалните напади доминираа кај пациентите со контролирана епилепсија (40.9%).

Со униваријантна логистичката регресиона анализа беше испитано влијанието на типот на напад врз ризикот за развој на резистентна епилепсија (види Табела бр.45).

Во комбинираниот анализа (Група А + Б2), униваријантниот логистички регресија покажа дека типот на епилептичен напад е силно поврзан со рефрактерната епилепсија. Глобалниот модел беше високо статистички значаен (LR $\chi^2(2)=73.99$; $p<0.001$; joint Wald $\chi^2(2)=52.79$; $p<0.001$). Во споредба со фокалните напади како референтна категорија, генерализираните напади покажаа 3.45 пати повисоки шанси за рефрактерност (OR=3.45; 95% CI 0.96–12.33), но оваа разлика не достигна статистичка значајност ($p=0.057$), иако беше блиску до граничната вредност. Наспроти тоа, полиморфните напади беа силно и статистички значајно поврзани со рефрактерниот тек, со приближно 54 пати повисоки шанси за рефрактерна епилепсија во однос на фокалните напади (OR=53.99; 95% CI 13.82–210.9; $p<0.001$).

Во Група А анализирана одделно, типот на напад исто така беше статистички значаен предиктор (LR $\chi^2(2)=32.99$; $p<0.001$; joint Wald $\chi^2(2)=25.17$; $p<0.001$). Генерализираните напади не покажаа статистички значајна поврзаност со рефрактерноста (OR=1.34; 95% CI 0.32–5.58; $p=0.686$). Спротивно на тоа, полиморфниот тип на напад беше силно поврзан со рефрактерната епилепсија (OR=17.0; 95% CI 3.54–81.59; $p<0.001$).

Табела бр. 45 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на епилептичен напад како предиктор за рефрактерна епилепсија

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А + Група Б2						
<u>Епилептичен напад</u>						
Фокален напад				Референтна		
Генерализиран напад (vs фокален)	2.243	1.91	3.64	0.057	3.452	0.96-12.33
Полиморфен напад (vs фокален)	37.54	5.74	32.94	0.000*	53.99	13.82-210.9
joint Wald χ^2 (2)=52.79, p=0.0000			LR χ^2 (2)=73.99, p=0.0000			
Група А						
Фокален напад				Референтна		
Генерализиран напад (vs фокален)	0.976	0.40	0.16	0.686	1.342	0.32-5.58
Полиморфен напад (vs фокален)	13.60	3.54	12.53	0.000*	17.0	3.54-81.59
joint Wald χ^2 (2)=25.17, p=0.000			LR χ^2 (2)=32.99, p=0.0000			

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна, 0 = контролирана). Референтна категорија: фокален напад. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка на odds ratio (прикажана според Stata со опцијата , or); Wald z – Wald статистика за индивидуалниот коефициент; Wald χ^2 – квадрат на Wald z; Joint Wald χ^2 – тест за целокупната варијабла; LR χ^2 – Likelihood ratio тест за моделот. *Статистичката значајност е поставена на $p < 0.05$.

7.6.3. Епилептични напади во однос на типот на епилепсија

Анализата на поврзаноста помеѓу типот на епилепсија и типот на епилептичен напад покажа исклучително силна и високо статистички значајна асоцијација во вкупната кохорта (Pearson $\chi^2(6)=200.82$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$). Големината на ефектот беше многу висока (Cramer's $V=0.731$), што укажува на силна електроклиничка конкордантност (види Табела бр. 46)..

Табела бр. 46 Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и типот на епилептичен напад во вкупната кохорта и во Група А

Тип епилепсија	Епилептичен напад			Вкупно
	Фокален	Генерализиран	Полиморфни	
Фокална	39 (86.7%)	0	6 (13.3%)	45 (23.9%)
Генерализирана	0	94 (74%)	33 (26%)	127 (67.6%)
West syndrome	0	0	14 (100%)	14 (7.4%)
Dravet syndrome	0	0	2	2 (1.1%)
Вкупно	39 (20.7%)	94 (50%)	55 (29.3%)	188 (100%)
Pearson $\chi^2(6) = 200.8186$, $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.7308$, Fisher's exact = 0.000				
Група А				
Фокална	12 (92.3%)	0	1 (7.7%)	13 (12.2%)
Генерализирана	0	55 (67.1%)	27 (32.9%)	82 (76.6%)
West syndrome	0	0	10 (100%)	10 (9.3%)
Dravet syndrome	0	0	2 (100%)	2 (1.9%)
Вкупно	12 (11.2%)	55(51.4%)	40 (37.4%)	107 (100%)
Pearson $\chi^2(6) = 119.6247$, $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.7747$, Fisher's exact = 0.000				

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а големината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V . Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Кај фокалната епилепсија доминираа фокалните напади (86.7%), со помала застапеност на полиморфни напади (13.3%), без регистрирани генерализирани напади. Кај генерализираната епилепсија, 74% од пациентите имаа генерализирани напади, додека 26% имаа полиморфни напади. Синдромските форми покажаа специфичен образец: сите пациенти со West синдром (100%) и Dravet синдром (100%) имаа полиморфни напади.

Во рамки на Група А, резултатите беа конзистентни и уште поизразени (Pearson $\chi^2(6)=119.62$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$), со многу силна асоцијација (Cramer's $V=0.775$). Кај фокалната епилепсија 92.3% од пациентите имаа фокални напади, додека кај генерализираната епилепсија 67.1% имаа генерализирани и 32.9% полиморфни напади. Кај West и Dravet синдромот, полиморфните напади беа присутни кај сите пациенти.

Со цел да се процени дали типот на епилепсија претставува предиктор за појава на полиморфни напади, беше спроведена логистичка регресиона анализа во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2), при што фокалната епилепсија беше дефинирана како референтна категорија (види Табела бр.47).

Генерализираната епилепсија покажа тенденција кон зголемени odds за полиморфни напади во споредба со фокалната форма (OR=5.89; 95% CI 0.72–47.7), но асоцијацијата не достигна статистичка значајност ($p=0.097$). Поради мали фреквенции и појава на complete или quasi-complete separation кај West синдромот и Dravet синдромот, беше применет Fisher's exact тест. Кај West синдромот беше утврдена статистички значајна асоцијација со полиморфни напади ($p<0.001$), додека кај Dravet синдромот не беше потврдена статистички значајна поврзаност ($p=0.084$). Likelihood-ratio тестот за моделот укажа на статистички значајност (LR $\chi^2=4.23$; $p=0.0396$).

Табела бр. 47 Логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за полиморфни напади

Предиктор за полиморфни напади	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Тип епилепсија	Референтна					
Фокална						
Генерализирана (vs фокална)	6.285	1.66	2.76	0.0965	5.89	0.72-47.7
West syndrome (vs фокална)	-	-	-	0.000†	-	-
Dravet syndrome	-	-	-	0.084†	-	-
LR χ^2 (1) =4.23, p=0.0396						

Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот за моделот. † Fisher's exact тест поради мали фреквенции. Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

7.6.4. Епилептични напади во однос на присуството и типот на малата хромозомската промена

Анализата на поврзаноста помеѓу присуството на CNVs и типот на епилептични напади покажа статистички значајна асоцијација (Pearson $\chi^2(2)=16.58$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.297$), укажува на умерена поврзаност. Кај пациентите со присутни CNVs се забележува повисока зачестеност на полиморфни напади (37.4%) и помала застапеност на фокални напади (11.2%), додека генерализираните напади остануваат најзастапени (51.4%). Прикажано во Табела бр. 48.

Табела бр. 48 Дистрибуција на типот на епилептични напади според присуството на CNVs

CNVs	Типови на епилептични напади			
	Фокален	Генерализиран	Полиморфни	Вкупно
Отсутни	27 (33.3%)	39 (48.2%)	15 (18.5%)	81 (100%)
Присутни	12 (11.2%)	55 (51.4%)	40 (37.4%)	107 (100%)
Вкупно	39 (20.7%)	94 (50%)	55 (29.3%)	188 (100%)
Pearson chi2 (2) = 16.5776 Pr = 0.000, Cramer's V = 0.2969, Fishers exact = 0.000				

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, а големината на асоцијацијата е изразена со Cramer's V. Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Со цел да се процени дали типот на епилептичен напад претставува предиктор за присуство на CNVs, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, при што фокалниот напад беше дефиниран како референтна категорија (види Табела бр.49).

Табела бр. 49 Логистичка регресиона анализа на типот на епилептичен напад како предиктор за присуство на CNVs

Предиктор за CNVs	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Епилептичен напад						
Фокален напад						
Генерализиран напад (vs фокален)	1.285	2.85	8.12	0.004*	3.17	1.43-7.02
Полиморфен напад (vs фокален)	2.762	3.89	15.1	0.000*	6.00	2.43-14.79
joint Wald χ^2 (2)=15.34, p=0.0005 LR χ^2 (2)=16.84, p=0.0002						

Фокалниот напад е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали присуството на CNVs претставува предиктор за појава на генерализиран напад, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, при што категоријата „CNVs отсутни“ беше дефинирана како референтна (види Табела бр.50).

Табела бр. 50 Униваријантна логистичка регресиона анализа на присуството на CNVs како предиктор за генерализиран напад

Предиктор за генерализиран напад	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
CNVs - отсутни						
CNVs - присутни	0.335	0.44	0.20	0.658	1.14	0.64-2.03
LR χ^2 (1)=0.20, p=0.6586						

Категоријата „CNVs отсутни“ е референтна. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Логистичката регресиона анализа не покажа статистички значајна поврзаност помеѓу присуството на CNVs и појавата на генерализиран епилептичен напад. Пациентите со присутни CNVs имаа OR=1.14 (95% CI 0.64–2.03) во споредба со пациентите без CNVs, при што разликата не беше статистички значајна ($p=0.658$). Likelihood-ratio тестот дополнително потврди дека моделот не е статистички значаен (LR χ^2 (1)=0.20; $p=0.6586$).

Во однос на типот на хромозомската промена, кај пациентите со микроделеција, генерализирани напади беа нотирани кај 31 од 58 пациенти (51.7%), додека полиморфни напади беа присутни кај 21 од 58 пациенти (36.2%). Фокалните напади беа најретко застапени кај оваа група и беа регистрирани кај 6 од 58 пациенти (10.3%). Сличен профил на епилептични напади беше забележан и кај пациентите со микродупликации, каде што генерализираните напади беа најчести и беа регистрирани кај 18 од 33 пациенти (54.6%), следени од полиморфни напади кај 10 од 33 пациенти (30.3%) и фокални напади кај 5 од 33 пациенти (15.2%).

Кај пациентите со комбинирани хромозомски промени (микроделеција и микродупликација), генерализираните напади исто така беа најчесто регистрирани и беа присутни кај 11 од 23 пациенти (47.8%), додека полиморфни напади беа нотирані кај 9 од 23 пациенти (39.1%). Фокалните напади кај оваа група беа најретко застапени и беа регистрирани кај 3 од 23 пациенти (13.0%). Подетално прикажано на Табела бр.51.

Статистичката анализа не покажа значајна поврзаност помеѓу типот на малата хромозомска промена и типот на епилептичните напади. Pearson χ^2 тестот даде вредност $\chi^2(4) = 0.88$ со $p = 0.927$, што е далеку над прагот за статистичка значајност ($p < 0.05$). Овој наод беше потврден и со Fisher exact тестот ($p = 0.912$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.062$), укажува на многу слаб ефект.

Табела бр. 51 Анализа на типовите на епилептични напади кај типови на мали хромозомски промени

Тип CNVs	Типови на епилептични напади			
	Фокален	Генерализиран	Полиморфни	Вкупно
Микроделеција	6 (42.86%)	31 (51.67%)	21 (52.5%)	58 (50.88%)
Микродупликација	5 (35.71%)	18 (30%)	10 (25%)	33 (28.95%)
Двете	3 (21.43%)	11 (18.33%)	9 (22.5%)	23 (20.18%)
Вкупно	14 (100%)	60 (100%)	40 (100%)	114 (100%)
Pearson chi2 (4) = 0.8837. p = 0.927, Cramer's V = 0.0623, Fisher's exact = 0.912				

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на типовите на напади според типот на CNVs се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали типот на епилептичен напад претставува предиктор за присуство на микроделеција, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, при што фокалниот напад беше земен како референтна категорија (види Табела бр.52).

Табела бр. 52 Униваријантна логистичка регресиона анализа на типот на епилептичен напад како предиктор за присуство на микроделеција

Предиктор за микроделеција	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
<u>Епилептичен напад</u>						
Фокален напад						
Генерализиран напад (vs фокален)	0.809	0.35	0.122	0.724	1.225	0.35-4.44
Полиморфен напад (vs фокален)	1.03	1.54	2.37	0.512	1.54	0.41-5.70
joint Wald χ^2 (2) = 0.51, p = 0.7744 LR χ^2 (2) = 0.51, p = 0.7732						

Фокалниот напад е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Во споредба со фокалните напади, генерализираните напади не покажаа статистички значајна асоцијација со микроделеција (OR=1.23; 95% CI 0.35–4.44; $p=0.724$). Исто така, полиморфните напади не беа статистички значајно поврзани со микроделеција (OR=1.54;

95% CI 0.41–5.70; $p=0.512$). Глобалната проценка на моделот не покажа статистичка значајност (joint Wald $\chi^2(2)=0.51$; $p=0.774$; LR $\chi^2(2)=0.51$; $p=0.773$).

Со цел да се процени дали типот на CNVs претставува предиктор за појава на генерализиран напад, микродупликацијата беше дефинирана како референтна категорија. Микроделецијата не покажа статистички значајна асоцијација со генерализиран напад (OR=0.78; 95% CI 0.32–1.88; $p=0.578$). Исто така, комбинираниите варијанти (делеција + дупликација) не беа статистички значајно поврзани (OR=0.71; 95% CI 0.24–2.09; $p=0.538$). Глобалната проценка на моделот не беше статистички значајна (joint Wald $\chi^2(2)=0.46$; $p=0.795$; LR $\chi^2(2)=0.46$; $p=0.794$) (види Табела бр.53).

Табела бр. 53 Логистичка регресиона анализа на типот на CNVs како предиктор за генерализиран напад

Предиктор за генерализиран напад	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Микродупликација	Референтна					
Микроделеција	0.351	0.56	0.31	0.578	0.78	0.32–1.88
Комбинирани (делеција + дупликација)	0.391	0.62	0.38	0.538	0.71	0.24–2.09
joint Wald $\chi^2(2)=0.46$, $p=0.7951$ LR $\chi^2(2)=0.46$, $p=0.7943$						

Микродупликацијата е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

7.7. Возраст на појава на прв епилептичен напад

Возраста на појава на првиот епилептичен напад беше анализирана кај пациентите кај кои беше регистриран најмалку еден епилептичен напад (N = 197). Најчесто, првиот напад се јавувал по навршување на една година, и тоа кај 115 од 197 пациенти (58.4%), додека кај 82 пациенти (41.6%) првиот напад се јавил под еднагодишна возраст.

Кај пациентите со епилепсија во целина, првиот напад најчесто се јавувал по навршување на една година и тоа кај 108 од 188 пациенти (57.45%), додека кај 80 пациенти (42.55%) првиот напад се јавил под еднагодишна возраст.

7.7.1. Анализа кај студиските групи

Кај пациентите од групата А, првиот епилептичен напад најчесто се јавувал под еднагодишна возраст и тоа кај 54 од 107 пациенти (50.5%). Наспроти тоа, кај пациентите од групата Б2, првиот напад најчесто се јавувал по навршување на една година, регистриран кај 55 од 81 пациент (67.9%) (види табела бр.54).

Статистичката анализа покажа значајна поврзаност помеѓу возраста на појава на првиот епилептичен напад и припадноста на студиските групи. Pearson χ^2 тестот изнесуваше $\chi^2(2)$

= 7.86 со $p = 0.020$, што е под прагот за статистичка значајност ($p < 0.05$). Овој резултат беше потврден и со Fisher exact тестот ($p = 0.022$), што дополнително ја зајакнува веродостојноста на наодот. Likelihood-ratio тестот ја потврди статистичката значајност на разликата ($LR \chi^2(2)=8.01$; $p=0.018$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.200$), укажува на слаб до умерен степен на асоцијација.

Табела бр. 54 Распределба на возраста при појава на првиот епилептичен напад според студиските групи

Група	Возраст на појава на прв епилептичен напад		
	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
A	54 (65.85%)	53 (46.09%)	107 (100%)
B1	2 (2.44%)	7 (6.09%)	9 (4.16%)
B2	26 (31.71%)	55 (47.83)	81 (100%)
Вкупно	82 (41.62%)	115 (58.38%)	197 (100%)
Pearson's $\chi^2(2) = 7.8625$ $p = 0.020$, Cramer's $V = 0.1998$, Fisher's exact = 0.022, LR $\chi^2(2) = 8.014$ $p = 0.018$			

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест, likelihood-ratio (LR) χ^2 тест и Fisher's exact test. Големината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

7.7.2. Анализа брз основа на видот на епилепсија

Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, првиот епилептичен напад најчесто се јавувал пред еднагодишна возраст и тоа кај 43 од 69 пациенти (62.32%), во споредба со 26 пациенти (37.68%) кај кои првиот напад се јавил по навршување на една година. Наспроти тоа, кај пациентите со контролирана епилепсија, првиот напад најчесто се јавувал по еднагодишна возраст и тоа кај 82 од 119 пациенти (68.91%), додека кај 37 пациенти (31.09%) првиот напад се јавил пред еднагодишна возраст (Види Табела бр.55).

Табела бр. 55 Возраст на појава на прв епилептичен напад во однос на видот на епилепсија

Вид на епилепсија	Возраст на појава на прв епилептичен напад		
	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Рефрактерна	43 (62.32%)	26 (37.68%)	69 (100%)
Контролирана	37 (31.09%)	82(68.91%)	119 (100%)
Вкупно	80 (42.55%)	108 (57.45%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(1) = 17.4214$ $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.3044$, Fisher's exact = 0.000			

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на возраста при појава на првиот епилептичен напад (< 1 година vs > 1 година) се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Статистичката анализа покажа високо значајна поврзаност помеѓу возраста на појава на првиот епилептичен напад и видот на епилепсијата. Pearson χ^2 тестот изнесуваше $\chi^2(1) = 17.42$ со $p < 0.001$. Овој резултат беше потврден и со Fisher exact тестот ($p < 0.001$). Јачината

на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.304$), укажува на умерен ефект (види Табела бр. 51).

Во Група А не беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу возраста на појава на првиот епилептичен напад и рефрактерниот тек на болеста ($\chi^2(1)=3.37$; $p=0.066$). Рефрактерната епилепсија беше почеста кај пациентите со појава на прв напад пред навршена една година (59.26%) во споредба со пациентите со контролирана епилепсија (41.51%). Fisher's exact тестот исто така не покажа статистички значајна разлика ($p=0.083$). Cramer's V изнесуваше 0.18, што укажува на слаб до умерен степен на асоцијација.

Во Група Б2 беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу возраста на појава на првиот епилептичен напад и рефрактерниот тек на болеста ($\chi^2(1)=14.36$; $p<0.001$). Рефрактерната епилепсија беше значително почеста кај пациентите кај кои првиот напад се појавил пред навршена една година (73.33%), во споредба со пациентите со контролирана епилепсија (22.73%). Наспроти тоа, кај пациентите со појава на прв напад по една година доминираше контролираниот тек на болеста (77.27%). Јачината на асоцијацијата беше умерено силна (Cramer's $V=0.42$), а Fisher's exact тестот ја потврди статистичката значајност на разликата ($p<0.001$). Прикажано во Табела бр.56.

Табела бр. 56 Поврзаност помеѓу возраста на појава на првиот епилептичен напад и рефрактерниот тек на болеста во Група А и Група Б2

Возраст на појава на прв епилептичен напад			
ГРУПА А			
Вид на епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Рефрактерна	32 (59.26%)	22 (40.74%)	54 (100%)
Контролирана	22 (41.51%)	31(58.49%)	53 (100%)
Вкупно	54 (50.47%)	53 (49.53%)	107 (100%)
Pearson's $\chi^2(1) = 3.3711$ $p = 0.066$, Cramer's $V = 0.178$, Fisher's exact = 0.083			
ГРУПА Б2			
Вид на епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Рефрактерна	11 (73.33%)	4 (26.67%)	15 (100%)
Контролирана	15 (22.73%)	51(77.27%)	66 (100%)
Вкупно	26 (32.10%)	55 (67.90%)	81 (100%)
Pearson's $\chi^2(1) = 14.3612$ $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.421$, Fisher's exact = 0.000			

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на возраста при појава на првиот епилептичен напад се анализирали со Pearson χ^2 тест. Cramer's V претставува мерка за јачина на асоцијација (0.1 – слаб, 0.3 – умерен, ≥ 0.5 – силен ефект). Fisher's exact тест е применет како дополнителна проверка поради релативно мали фреквенции во одделни категории. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во рамките на логистичката регресиона анализа беше испитано влијанието на возраста при прв напад врз ризикот за развој на резистентна епилепсија (види Табела бр.57).

Во вкупната анализа, возраста при прв напад <1 година се покажа како силен и статистички високо значаен предиктор за резистентна епилепсија (Wald $\chi^2 = 16.71$; $p < 0.001$), со OR = 3.66 (95% CI: 1.96–6.83). Соодветно, возраста при прв напад >1 година е поврзана со значително намален ризик (OR = 0.272; 95% CI: 0.14–0.50; $p < 0.001$). Глобалниот модел беше статистички значаен (LR $\chi^2(1)=17.49$; $p<0.001$).

Во анализата ограничена на Група А, возраста при прв напад <1 година покажува тренд кон зголемен ризик (OR = 2.04; 95% CI: 0.94–4.42), но без достигнување на статистичка значајност ($p = 0.068$). Аналогно, возраста при прв напад >1 година покажува тренд кон протективен ефект (OR = 0.487; 95% CI: 0.22–1.05; $p = 0.068$), но исто така без статистичка значајност. Likelihood ratio тестот исто така не покажа статистички значајна поврзаност (LR $\chi^2(1)=3.39$; $p=0.066$).

Табела бр. 57 Униваријантна логистичка регресиона анализа на возраста при појава на прв епилептичен напад како предиктор за рефрактерна епилепсија

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
< 1 година (vs > 1 година)	1.164	4.09	16.71	0.000*	3.66	1.96–6.83
LR $\chi^2(1)=17.49$, $p=0.0000$						
Група А						
< 1 година (vs > 1 година)	0.805	1.83	3.34	0.068	2.04	0.94-4.42
LR $\chi^2(1)=3.39$, $p=0.0656$						

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Предиктор: возраст при појава на прв епилептичен напад (< 1 година vs > 1 година). Референтна категорија: возраст > 1 година. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка; Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood Ratio тест. *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

7.7.3. Анализа врз основа на типот на епилепсија

Кај пациентите со фокална епилепсија, првиот епилептичен напад најчесто се јавувал по навршување на една година и тоа кај 31 од 45 пациенти (68.9%), додека кај 14 пациенти (31.1%) првиот напад се јавил под еднагодишна возраст. Сличен образец беше забележан и кај пациентите со генерализирана епилепсија, кај кои првиот напад најчесто се јавувал по еднагодишна возраст и тоа кај 77 од 127 пациенти (60.6%), додека кај 50 пациенти (39.4%) се јавил под еднагодишна возраст. Наспроти тоа, кај сите пациенти со синдромски форми на епилепсија, односно Dravet синдром и West синдром, првиот епилептичен напад се јавил исклучиво под еднагодишна возраст (види Табела бр.58).

Статистичката анализа покажа високо значајна поврзаност помеѓу типот на епилепсијата и возраста на појава на првиот епилептичен напад. Pearson χ^2 тестот даде вредност $\chi^2(3) =$

24.54 со $p < 0.001$. Овој резултат беше потврден и со Fisher exact тестот ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.361$), укажува на умерено до силен ефект.

Во Група А, анализата на поврзаноста помеѓу типот на епилепсија и возраста при појава на првиот напад покажа статистички значајна разлика (Pearson $\chi^2(3)=13.46$; $p=0.004$). Fisher's exact test дополнително ја потврди значајноста ($p=0.001$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.355$), укажува на умерена асоцијација. Кај пациентите со појава на прв напад пред 1 година, доминираше генерализираната епилепсија (68.5%), додека West синдромот беше застапен кај 18.5%, а Dravet синдромот кај 3.7%. Кај пациентите со појава на напад по првата година од животот, доминираше генерализираната форма (84.9%), без регистрирани случаи на West или Dravet синдром.

Табела бр. 58 *Возраст на појава на прв епилептичен напад во однос на типот на епилепсија*

Возраст на појава на прв епилептичен напад			
Тип епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Фокална	14 (17.5%)	31 (28.7%)	45 (23.94%)
Генерализирана	50 (62.5%)	77 (71.3%)	127 (67.55%)
Dravet syndrome	2 (2.5%)	0	2 (1.06%)
West syndrome	14 (17.5%)	0	14 (7.45%)
Вкупно	80(100%)	108 (100%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 24.5364$ $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.3613$, Fisher's exact = 0.000			
Група А			
Тип епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Фокална	5 (9.3%)	8 (15.1%)	13(12.1%)
Генерализирана	37 (68.5%)	45 (84.9%)	82 (76.6%)
Dravet syndrome	2 (3.7%)	0	2 (1.9%)
West syndrome	10 (18.5%)	0	10 (9.4%)
Вкупно	54 (100%)	53 (100%)	107 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 13.4646$ $p = 0.004$, Cramer's $V = 0.3547$, Fisher's exact = 0.001			
Група Б2			
Тип епилепсија	< 1 годишна возраст	> 1 годишна возраст	Вкупно
Фокална	9 (34.6%)	23 (41.8%)	32 (39.5%)
Генерализирана	13 (50%)	32 (58.2%)	45 (55.6%)
West syndrome	4 (15.4%)	0	4 (4.9%)
Вкупно	26 (100%)	55 (100%)	81 (100%)
Pearson's $\chi^2(2) = 8.9061$ $p = 0.012$, Cramer's $V = 0.3316$, Fisher's exact = 0.018			

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на типот на епилепсија возраста се анализирани со Pearson χ^2 тест, а поради мали фреквенции во одделни категории е применет и Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка

Во Група Б2 исто така беше утврдена статистички значајна асоцијација помеѓу типот на епилепсија и возраста при првиот напад (Pearson $\chi^2(2)=8.91$; $p=0.012$; Fisher's exact $p=0.018$). Cramer's V ($V=0.332$) укажува на умерена јачина на асоцијацијата. Кај пациентите со појава на напад пред 1 година, генерализираната епилепсија беше најчеста (50%), следена од фокалната (34.6%) и West синдромот (15.4%).

Со цел да се процени влијанието на возраст при првиот напад врз појавата на генерализирана епилепсија, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, при што категоријата „>1 година“ беше дефинирана како референтна (види Табела бр.59).

Табела бр. 59 Униваријантна логистичка регресиона анализа на возраста при прв напад како предиктор за генерализирана епилепсија во Група А и комбинираната кохорта (Група А + Група Б2)

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А + Група Б2						
< 1 година (vs > 1 година)	0.210	1.27	1.61	0.204	0.670	0.36-1.24
LR χ^2 (1)=1.61, p=0.2038						
Група А						
< 1 година (vs > 1 година)	0.186	1.97	3.87	0.0492*	0.386	0.15-0.99
LR χ^2 (1)=4.09, p=0.0432						

Категоријата >1 година е референтна. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

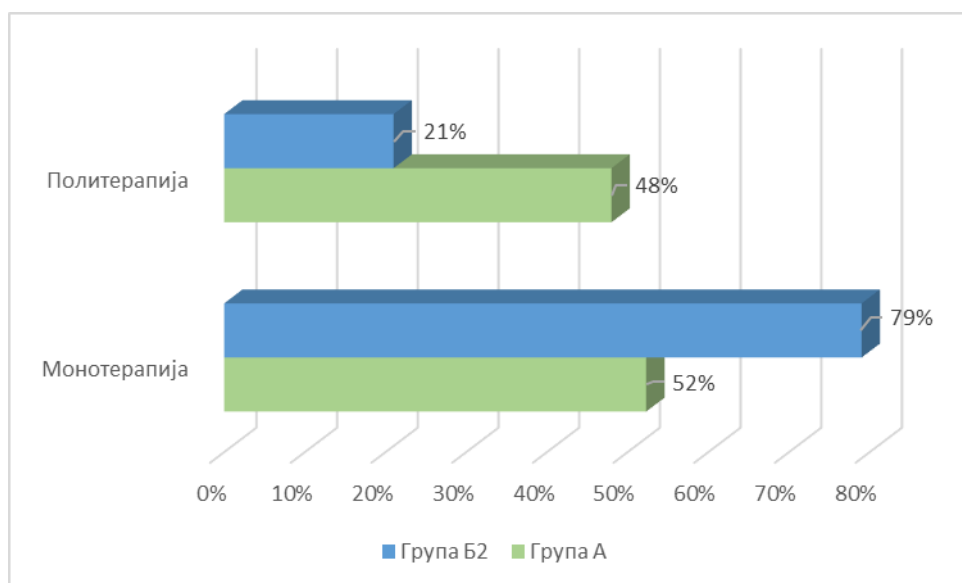
Во комбинираната анализа (Група А + Група Б2), возраст при прв напад <1 година не покажа статистички значајна асоцијација со генерализирана епилепсија (OR=0.67; 95% CI 0.36–1.24; $p=0.204$). Likelihood-ratio тестот ја потврди незначајноста на моделот (LR χ^2 (1)=1.61; $p=0.204$). Наспроти тоа, во рамки на Група А, возраст при прв напад <1 година беше статистички значајно поврзана со пониски odds за генерализирана епилепсија (OR=0.39; 95% CI 0.15–0.99; $p=0.049$). Овој резултат беше потврден и со likelihood-ratio тестот (LR χ^2 (1)=4.09; $p=0.043$).

7.8. Анализа за користењето на антиепилептичната терапија

Во однос на примената на антиепилептична терапија кај пациентите со епилепсија, најчесто беше застапена монотерапијата, која се применуваше кај 120 од 188 пациенти (63.8%). Монотерапија почесто се користеше кај пациентите од групата Б2, и тоа кај 64 од 81 пациент (79.0%), во споредба со пациентите од групата А, кај кои монотерапија беше применета кај 56 од 107 пациенти (52.3%). Политерапија беше применувана кај 68 од 188 пациенти со епилепсија. Сепак, јасна разлика беше забележана меѓу групите: кај пациентите од групата А, политерапија се користеше кај 51 од 107 пациенти (47.7%), додека кај пациентите од групата Б2 политерапија беше применета кај значително помал дел, односно кај 17 од 81 пациент (21.0%) (Види Фигура бр.8 и Табела бр.60).

Статистичката анализа покажа високо значајна разлика во начинот на примена на антиепилептичната терапија меѓу анализираните групи. Pearson χ^2 тестот изнесуваше $\chi^2 =$

14.21 со $p < 0.001$. Овој резултат беше потврден и со Fisher exact тестот ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата, проценета со Cramer's V ($V = 0.275$), укажува на умерен ефект (види Дополнителна Табела бр.84 во Прилози).



Фигура бр. 7 Застапеност на примена на антиепилептична терапија кај пациентите со епилепсија

Податоците се прикажани како проценти (%). Сината боја ја означува Група Б2, а зелената боја Група А. Монотерапијата е почеста во Група Б2, додека политерапијата е релативно почеста во Група А.

Во Група А беше утврдена исклучително силна статистички значајна поврзаност помеѓу типот на антиепилептична терапија и рефрактерноста на епилепсијата ($\chi^2(1)=88.22$; $p < 0.001$), со многу висок степен на асоцијација (Cramer's $V=0.91$). Речиси сите пациенти со рефрактерна епилепсија примале политерапија (92.59%), додека кај пациентите со контролирана епилепсија доминирала монотерапија (98.11%) (види Табела бр.60).

Табела бр. 60 Поврзаност помеѓу типот на антиепилептична терапија (монотерапија/политерапија) и рефрактерноста во Група А, Група Б2 и комбинираната популација

<u>АЕТ</u>	Група А		Група Б2		Вкупно
	Рефрактерна епилепсија	Контролирана епилепсија	Рефрактерна епилепсија	Контролирана епилепсија	
Монотерапија	4 (7.41%)	52 (98.11%)	1 (6.67%)	63 (95.45%)	120 (63.83%)
Политерапија	50 (92.59%)	1 (1.89%)	14 (93.33%)	3 (4.55%)	68 (36.17%)
Вкупно	54 (43.7%)	53 (44.5%)	15 (18.52%)	66 (81.48%)	188 (100%)
Pearson chi2 (1) = 88.2196. p = 0.000, Cramer's V =0.908, Fisher's exact = 0.000			Pearson chi2 (1) = 58.1030. p = 0.000, Cramer's V =0.8469, Fisher's exact = 0.000		
Pearson chi2 (1) = 151.1694. p = 0.000, Cramer's V = 0.8967, Fisher's exact = 0.000					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест. Cramer's V претставува мерка за јачина на асоцијација. Fisher's exact тест е применет како дополнителна проверка. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во Група Б2 беше забележан сличен образец, со силна и статистички значајна поврзаност ($\chi^2(1)=58.10$; $p < 0.001$; Cramer's $V=0.85$). Политерапијата беше присутна кај 93.33% од

рефрактерните пациенти, наспроти 4.55% кај контролираниот тек, додека монотерапијата беше доминантна кај пациентите со контролиран тек (95.45%). Во комбинираниот анализа (Група А + Б2), поврзаноста остана исклучително изразена ($\chi^2(1)=151.17$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.90$), (види Табела бр.60).

Во логистичката регресиона анализа беше испитано влијанието на типот на антиепилептична терапија (монотерапија наспроти политерапија) врз ризикот за развој на резистентна епилепсија (види Табела бр.61).

Табела бр. 61 Униваријантна логистичка регресија за поврзаноста помеѓу типот на антиепилептична терапија и рефрактерноста во Група А и комбинираниот популација (Група А + Б2)

Предиктор за рефрактерност	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Политерапија (vs монотерапија)	253	8.58	73.59	0.000*	368	95.41-1419
LR χ^2 (1)=175.17, p=0.0000						
Група А						
Политерапија (vs монотерапија)	738	5.70	32.54	0.000*	650	70.21-6017
LR χ^2 (1)=109.66, p=0.0000						

Исходна варијаблa: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Референтна категорија: монотерапија. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка на odds ratio (прикажана според Stata); Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood ratio тест. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Овој резултат не треба да се интерпретира како причинска врска, бидејќи политерапијата е клиничка последица на тежината и рефрактерноста на болеста, а не независен етиолошки фактор.

Во комбинираниот анализа (Група А + Б2), типот на антиепилептична терапија покажа исклучително силна поврзаност со рефрактерната епилепсија. Пациентите на политерапија имаа 368 пати повисоки шанси за рефрактерен тек во споредба со пациентите на монотерапија (OR=368; 95% CI 95.41–1419; $p<0.001$). Глобалниот модел беше високо статистички значаен (LR $\chi^2(1)=175.17$; $p<0.001$), а Wald тестот ја потврди јачината на асоцијацијата (Wald $\chi^2=73.59$). Во Група А анализирана одделно, ефектот беше уште поизразен. Политерапијата беше асоцирана со 650 пати повисоки шанси за рефрактерна епилепсија во споредба со монотерапијата (OR=650; 95% CI 70.21–6017; $p<0.001$). И во оваа анализа моделот беше високо статистички значаен (LR $\chi^2(1)=109.66$; $p<0.001$).

Анализата на поврзаноста помеѓу типот на епилепсија и видот на антиепилептичка терапија (АЕТ) покажа статистички високо значајна асоцијација во вкупната кохорта (Pearson $\chi^2(3)=35.40$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.434$), укажува на умерено до силно ниво на асоцијација. Генерализираната епилепсија беше најзастапена и во групата со монотерапија (65.8%) и во групата со политерапија (70.6%). Политерапијата беше особено честа кај West синдромот (19.1%) и

исклучиво присутна кај Dravet синдромот (100%), што укажува на поголема терапевтска сложеност кај синдромските форми. Прикажано во Табела бр.62.

Во Група А, исто така беше утврдена статистички значајна разлика (Pearson $\chi^2(3)=12.74$; $p=0.005$; Fisher's exact $p=0.003$), со умерена јачина на асоцијацијата (Cramer's $V=0.345$). Кај оваа група, генерализираната епилепсија доминираше и во монотерапијата (80.4%) и во политерапијата (72.6%), додека West синдромот и Dravet синдромот беа почести во групата со политерапија, што укажува на потежок клинички тек. Прикажано во Табела бр.62.

Табела бр. 62 Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и видот на антиепилептичка терапија (АЕТ) во вкупната кохорта, Група А и Група Б2

АЕТ			
Тип епилепсија	Монотерапија	Политерапија	Вкупно
Фокална	40 (33.4%)	5 (7.3%)	45 (23.94%)
Генерализирана	79 (65.8%)	48 (70.6%)	127 (67.55%)
Dravet syndrome	0	2 (3.0%)	2 (1.06%)
West syndrome	1 (0.8%)	13 (19.1%)	14 (7.45%)
Вкупно	120 (100%)	68 (100%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 35.4002$ $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.4339$, Fisher's exact = 0.000			
Група А			
Тип епилепсија	Монотерапија	Политерапија	Вкупно
Фокална	10 (17.9%)	3 (5.9%)	13 (12.1%)
Генерализирана	45 (80.4%)	37 (72.6%)	82 (76.6%)
Dravet syndrome	0	2 (3.9%)	2 (1.9%)
West syndrome	1 (1.7%)	9 (17.6%)	10 (9.4%)
Вкупно	56 (100%)	51 (100%)	107 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 12.7439$ $p = 0.005$, Cramer's $V = 0.3451$, Fisher's exact = 0.003			
Група Б2			
Тип епилепсија	Монотерапија	Политерапија	Вкупно
Фокална	30 (46.9%)	2 (11.8%)	32 (39.5%)
Генерализирана	34 (53.1%)	11 (64.7%)	45 (55.6%)
West syndrome	0	4 (23.5%)	4 (4.9%)
Вкупно	64 (100%)	17 (100%)	81 (100%)
Pearson's $\chi^2(2) = 19.5744$ $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.4916$, Fisher's exact = 0.000			

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test. Големината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Во Група Б2, асоцијацијата беше уште поизразена (Pearson $\chi^2(2)=19.57$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$), со силна големина на ефектот (Cramer's $V=0.492$). Фокалната епилепсија беше доминантна кај монотерапијата (46.9%), додека West синдромот беше регистриран исклучиво кај пациентите на политерапија (23.5%), што дополнително ја нагласува поврзаноста на синдромските форми со потребата од комбинирана терапија.

Со цел да се процени дали типот на епилепсија претставува предиктор за примена на политерапија, беше спроведена логистичка регресиона анализа, при што фокалната епилепсија беше земена како референтна категорија (види Табела бр.63).

Во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2), генерализираната епилепсија беше статистички значајно асоцирана со зголемени odds за политерапија (OR=4.86; 95% CI 1.79–13.1; $p=0.002$). Уште поизразена асоцијација беше утврдена кај West синдромот (OR=104; 95% CI 11.1–973; $p<0.001$). Глобалната проценка на моделот беше високо значајна (joint Wald $\chi^2(2)=19.33$; $p=0.0001$; LR $\chi^2(2)=34.93$; $p<0.001$). За Dravet синдром, поради мали очекувани фреквенции и појава на complete или quasi-complete separation, беше применет Fisher's exact тест како поадекватен статистички пристап при мали примероци.

Табела бр. 63 Логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за политерапија во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2) и во Група А

Предиктор за политерапија	SE	Wald z	Wald χ^2	р-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Тип епилепсија						
Фокална	Референтна					
Генерализирана	2.471	3.11	9.67	0.002	4.86	1.79-13.1
West sy	118.6	4.07	16.56	0.000	104	11.1.-973
Dravet sy	-	-	-	0.130†	-	-
joint Wald $\chi^2(2)=19.33$, $p=0.0001$ LR $\chi^2(2)=34.93$, $p=0.0000$						
Група А						
Тип епилепсија						
Фокална	Референтна					
Генерализирана	1.903	1.45	2.10	0.147	2.74	0.70-10.6
West sy	37.28	2.74	7.51	0.006	30.0	2.62-342
Dravet sy	-	-	-	0.225†	-	-
joint Wald $\chi^2(2)=7.50$, $p=0.0235$ LR $\chi^2(2)=11.65$, $p=0.0029$						

Фокалната епилепсија е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, р-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). † – Fisher's exact тест поради мали фреквенции. Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Во рамки на Група А, генерализираната епилепсија не достигна статистичка значајност (OR=2.74; 95% CI 0.70–10.6; $p=0.147$), додека West синдромот беше значајно поврзан со политерапија (OR=30.0; 95% CI 2.62–342; $p=0.006$). Глобалната проценка на моделот беше статистички значајна (joint Wald $\chi^2(2)=7.50$; $p=0.0235$; LR $\chi^2(2)=11.65$; $p=0.0029$).

Со цел да се процени дали присуството на CNVs претставува предиктор за примена на политерапија, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2), при што категоријата „CNVs отсутни“ беше дефинирана како референтна. Прикажано во Табела бр. 64.

Табела бр. 64 Униваријантна логистичка регресиона анализа на присуството на CNVs како предиктор за политерапија (Група А + Група Б2)

Предиктор за политерапија	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А + Група Б2						
CNVs (отсутни)				Референтна		
CNVs (присутни)	1.146	3.68	13.57	0.0002*	3.42	1.77-6.60
LR χ^2 (1)=14.72, p=0.0001						

Категоријата „CNVs отсутни“ е референтна. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

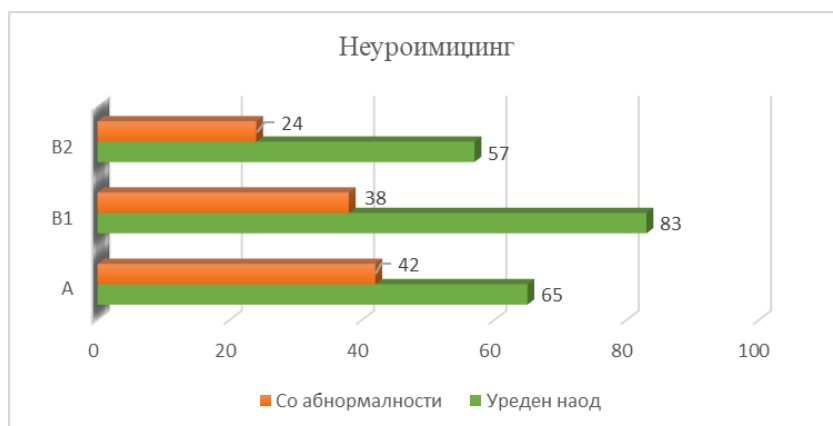
Присуството на CNVs се покажа како статистички значаен предиктор за политерапија (OR=3.42; 95% CI 1.77–6.60; $p=0.0002$). Likelihood-ratio тестот ја потврди статистичката значајност на моделот (LR χ^2 (1)=14.72; $p=0.0001$).

7.9. Анализа за неуроимицинг

Неуроимицинг беше реализирано кај 309 од 404 пациенти, што претставува 76.5% од вкупната кохорта. Најчестиот наод беше уреден неуроимицинг приказ на мозочните структури, регистриран кај 205 од 309 пациенти (66.3%).

7.9.1. Анализа кај студиските групи

Во однос на студиските групи, неуроимицинг беше извршен кај сите пациенти од групата А (107) и групата Б2 (81), додека кај пациентите од групата Б1 беше спроведен кај 121 од 216 пациенти (56.0%). Во рамки на групите, уреден неуроимицинг наод беше нотиран кај 65 од 107 пациенти во групата А (60.7%), кај 83 од 121 пациенти во групата Б1 (68.6%) и кај 57 од 81 пациент во групата Б2 (70.4%). Абнормален неуроимицинг наод беше присутен кај 42 пациенти (39.3%) од групата А, 38 пациенти (31.4%) од групата Б1 и кај 24 пациенти (29.6%) од групата Б2 (види Фигура бр.9).



Фигура бр. 8 Распределба на неуроимицинг наодите кај пациентите во студиските групи

Податоците се прикажани како апсолутен број на пациенти. Зелената боја означува уреден наод, а портокаловата наод со абнормалности.

Не е утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу студиската група и неуроимидинг наодот (Pearson $\chi^2(2)=2.36$; $p=0,307$; Fisher $p=0.319$). Ниската вредност на Cramer's V (0.087) укажува на многу слаба асоцијација (види Табела бр.65).

Табела бр. 65 Анализа на застапеноста на неуроимидинг наодите кај пациентите според студиските групи

Неуроимидинг	ГРУПА			Вкупно
	А	Б1	Б2	
Уреден наод	65 (31.71%)	83 (40.49%)	57 (27.80%)	205 (100%)
Со абнормалности	42 (40.38%)	38 (36.54%)	24 (23.08%)	104 (100%)
Вкупно	107 (34.63%)	121 (39.16%)	81 (26.21%)	309 (100%)
Pearson's $\chi^2(2) = 2.3635$ $p = 0.307$, Cramer's $V = 0.0875$, Fisher's exact = 0.319				

Податоците се прикажани како апсолутни броеви и проценти. Разликите меѓу групите се анализирани со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test, додека јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Нивото на статистичка значајност е поставено на $p < 0,05$.

Во Група А беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу наодот од неуроимидинг и рефрактерноста на епилепсијата ($\chi^2(1)=5.28$; $p=0.022$). Абнормалности на неуроимидинг беа почести кај пациентите со рефрактерна епилепсија (50%) во споредба со пациентите со контролирана болест (28.30%). Јачината на асоцијацијата беше слаба до умерена (Cramer's $V=0.22$). Fisher's exact тестот ја потврди статистичката значајност ($p=0.029$).

Во Група Б2 не беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу неуроимидинг наодот и рефрактерноста ($\chi^2(1)=0.12$; $p=0.728$; Cramer's $V=0.04$). Во комбинираниот анализа (Група А + Б2), поврзаноста остана статистички значајна ($\chi^2(1)=6.08$; $p=0.014$), но со слаб ефект (Cramer's $V=0.18$) (види Табела бр.66).

Табела бр. 66 Поврзаност помеѓу наодот од неуроимидинг и рефрактерната епилепсија во Група А, Група Б2 и комбинираниот популација

<u>Неуроимидинг</u>	Група А		Група Б2		Вкупно
	Рефрактерна епилепсија	Контролирана епилепсија	Рефрактерна епилепсија	Контролирана епилепсија	
Уреден наод	27 (50%)	38 (71.70%)	10 (66.67%)	47 (71.21%)	122 (64.89%)
Со абнормалности	27 (50%)	15 (28.30%)	5 (33.33%)	19 (28.79%)	66 (35.11%)
Вкупно	54 (50.47%)	53 (49.53%)	15 (18.52%)	66 (81.48%)	188 (100%)
Pearson chi2 (1) = 5.2812 p = 0.022, Cramer's V =0.2222, Fisher's exact = 0.029			Pearson chi2 (1) = 0.1211 p = 0.728, Cramer's V =0.0387, Fisher's exact = 0.759		
Pearson chi2 (1) = 6.0779. p = 0.014, Cramer's V =0.1798, Fisher's exact = 0.017					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест. Cramer's V претставува мерка за јачина на асоцијација. Fisher's exact тест е применет како дополнителна проверка. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во логистичката регресиона анализа беше испитано влијанието на МРИ наодот на мозокот (уреден наспроти присуство на структурни абнормалности) врз ризикот за развој на резистентна епилепсија. Прикажано во Табела бр.67.

Во комбинираната анализа (Група А + Б2), присуството на структурни абнормалности на неуроимицинг беше статистички значајно поврзано со рефрактерната епилепсија (OR=2.16; 95% CI 1.16–4.01; $p=0.014$). Моделот беше статистички значаен (LR $\chi^2(1)=6.01$; $p=0.0143$), а Wald тестот ја потврди јачината на асоцијацијата (Wald $\chi^2=5.98$). Во Група А анализирана одделно, абнормалностите на неуроимицинг исто така претставуваа значаен фактор поврзан со рефрактерноста (OR=2.53; 95% CI 1.13–5.64; $p=0.023$). Likelihood ratio тестот покажа статистичка значајност (LR $\chi^2(1)=5.34$; $p=0.0209$).

Табела бр. 67 Униваријантна логистичка регресија за поврзаноста помеѓу наодот од неуроимицинг и рефрактерната епилепсија во Група А и комбинираната популација (Група А + Б2)

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Со абнормалности (vs уреден наод)	0.681	2.45	5.98	0.014*	2.16	1.16-4.01
LR $\chi^2(1)=6.01$, $p=0.0143$						
Група А						
Со абнормалности (vs уреден наод)	1.035	2.27	5.17	0.023*	2.53	1.13-5.64
LR $\chi^2(1)=5.34$, $p=0.0209$						

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Референтна категорија: уреден наод на неуроимицинг. OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка на odds ratio (прикажана според Stata); Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood ratio тест. *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Анализата на поврзаноста помеѓу типот на епилепсија и наодите од неуроимицингот во вкупните пациенти со епилепсија ($n=188$) не покажа статистички значајна асоцијација (Pearson $\chi^2(3)=4.73$; $p=0.193$; Fisher's exact $p=0.139$). Големината на ефектот, проценета со Cramer's V ($V=0.159$), укажува на слаба поврзаност. Иако генерализираната епилепсија беше најзастапена и кај пациентите со абнормалности (59.1%) и кај оние без особености (72.1%), разликите не достигнаа статистичка значајност. West синдромот беше почест кај пациентите со абнормалности (12.1%) во споредба со оние без особености (5.0%), но без статистичка потврда (види Табела бр.68).

Во Група А, исто така не беше утврдена статистички значајна поврзаност (Pearson $\chi^2(3)=5.99$; $p=0.112$; Fisher's exact $p=0.073$), иако се забележува тенденција кон поголема зачестеност на абнормалности кај West синдромот (14.3%) и фокалната епилепсија (19.0%). Cramer's V ($V=0.237$) укажува на слаба до умерена асоцијација. Во Група Б2, анализата покажа отсуство на статистички значајна разлика (Pearson $\chi^2(2)=1.03$; $p=0.599$; Fisher's exact $p=0.656$), со мала големина на ефектот (Cramer's V=0.113).

Табела бр. 68 Поврзаност помеѓу типот на епилепсија и неуроимицинг наодите во вкупните пациенти со епилепсија, и одделно за Група А и Група Б2

Неуроимицинг			
Тип епилепсија	Со абнормалности	Без особености	Вкупно
Фокална	18 (27.3%)	27 (22.1%)	45 (23.94%)
Генерализирана	39 (59.1%)	88 (72.1%)	127 (67.55%)
Dravet syndrome	1 (1.5%)	1 (0.8%)	2 (1.06%)
West syndrome	8 (12.1%)	6 (5.0%)	14 (7.45%)
Вкупно	66 (100%)	122 (100%)	188 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 4.7301$ $p = 0.193$, Cramer's $V = 0.1586$, Fisher's exact = 0.139			
Група А			
Тип епилепсија	Со абнормалности	Без особености	Вкупно
Фокална	8 (19.0%)	5 (7.7%)	13 (12.1%)
Генерализирана	27 (64.3%)	55 (84.6%)	82 (76.6%)
Dravet syndrome	1 (2.4%)	1 (1.5%)	2 (1.9%)
West syndrome	6 (14.3%)	4 (6.2%)	10 (9.4%)
Вкупно	42 (100%)	65 (100%)	107 (100%)
Pearson's $\chi^2(3) = 5.9859$ $p = 0.112$, Cramer's $V = 0.2365$, Fisher's exact = 0.073			
Група Б2			
Тип епилепсија	Со абнормалности	Без особености	Вкупно
Фокална	10 (41.7%)	22 (38.6%)	32 (39.5%)
Генерализирана	12 (50%)	33 (57.9%)	45 (55.6%)
West syndrome	2 (8.3%)	2 (3.5%)	4 (4.9%)
Вкупно	24 (100%)	57 (100%)	81 (100%)
Pearson's $\chi^2(2) = 1.0258$ $p = 0.599$, Cramer's $V = 0.1125$, Fisher's exact = 0.656			

Прикажани се апсолутни и процентуални вредности. Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест и Fisher's exact test. Големината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали типот на епилепсија претставува независен предиктор за уреден неуроимицинг наод, беше спроведена логистичка регресиона анализа, при што фокалната епилепсија беше дефинирана како референтна категорија (види Табела бр.69).

Во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2), ниту генерализираната епилепсија ($OR=1.50$; 95% CI 0.74–3.04; $p=0.257$), ниту West синдромот ($OR=0.50$; 95% CI 0.14–1.68; $p=0.263$), ниту Dravet синдромот ($OR=0.67$; 95% CI 0.03–11.3; $p=0.779$) не покажаа статистички значајна асоцијација во однос на фокалната форма. Глобалната проценка на моделот исто така не беше статистички значајна (joint Wald $\chi^2(3)=4.52$; $p=0.210$; LR $\chi^2(3)=4.57$; $p=0.207$).

Во рамки на Група А, генерализираната епилепсија покажа гранична статистичка значајност ($OR=3.26$; 95% CI 0.97–10.9; $p=0.055$). West синдромот ($OR=1.07$; 95% CI 0.19–5.76; $p=0.940$) и Dravet синдромот ($OR=1.60$; 95% CI 0.08–31.7; $p=0.758$) не покажаа значајна асоцијација. Глобалниот модел во Група А не беше статистички значаен (joint Wald $\chi^2(2)=5.69$; $p=0.128$; LR $\chi^2(3)=5.87$; $p=0.118$).

Табела бр. 69 Логистичка регресиона анализа на типот на епилепсија како предиктор за уреден неуроимицинг наод во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2) и во Група А

Предиктор за уреден наод	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Тип епилепсија						
Фокална						
Генерализирана	0.541	1.13	1.27	0.257	1.50	0.74-3.04
West sy	0.309	1.12	1.25	0.263	0.5	0.14-1.68
Dravet sy	0.964	0.28	0.07	0.779	0.67	0.03-11.3-
joint Wald χ^2 (3)=4.52, p=0.2103 LR χ^2 (3)=4.57, p=0.2067						
Група А						
Тип епилепсија						
Фокална						
Генерализирана	2.00	1.92	3.68	0.055	3.26	0.97-10.9
West sy	0.918	0.07	0.005	0.940	1.07	0.19-5.76
Dravet sy	2.439	0.31	0.10	0.758	1.60	0.08-31.7
joint Wald χ^2 (2)=5.69, p=0.1275 LR χ^2 (3)=5.87, p=0.1179						

Фокалната епилепсија е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

Со цел да се процени дали уредениот неуроимицинг наод претставува предиктор за генерализирана епилепсија, присуството на абнормалности беше дефинирано како референтна категорија (види Табела бр.70).

Уредениот неуроимицинг наод покажа гранична статистичка значајност во однос на генерализирана епилепсија (OR=1.79; $p=0.069$). Likelihood-ratio тестот ја потврди оваа гранична вредност (LR χ^2 (1)=3.27; $p=0.070$). Резултатот не достигнува конвенционален праг на статистичка значајност ($p < 0.05$).

Табела бр. 70 Униваријантна логистичка регресиона анализа на неуроимицинг наодот како предиктор за генерализирана епилепсија

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
Уреден наод (vs со абнормалности)	0.576	1.81	3.29	0.069	1.79	0.95-1.36
LR χ^2 (1)=3.27, p=0.0704						
Група А						
Уреден наод (vs со абнормалности)	1.439	2.37	5.62	0.017*	3.05	1.21-7.69
LR χ^2 (1)= 5.78, p= 0.0162*						

Категоријата „со абнормалности“ е референтна. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

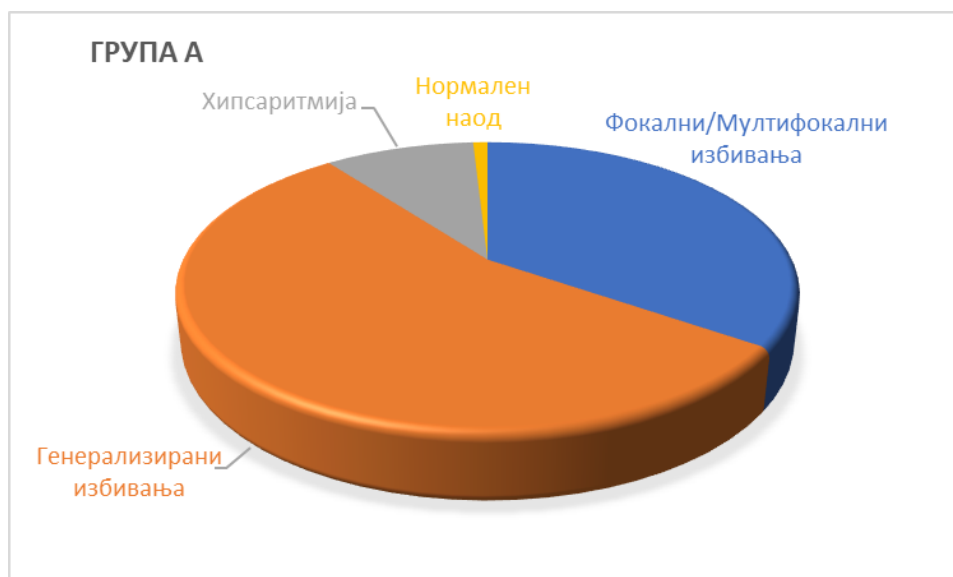
Во рамки на Група А, уредениот неуроимицинг наод беше статистички значаен предиктор (OR=3.05; 95% CI 1.21–7.69; $p=0.017$). Likelihood-ratio тестот ја потврди значајноста на моделот (LR χ^2 (1)=5.78; $p=0.016$).

7.10. Електроенцефалографски карактеристики

Електроенцефалографија (ЕЕГ) беше реализирана кај 234 од вкупно 404 пациенти со мали хромозомски промени, со или без дијагностицирана епилепсија. Од нив, 107 пациенти припаѓаа на група А, 46 на група Б1 и 81 на група Б2. Најчест наод беше фокални/мултифокални епилептиформни избивања, регистрирани кај 105 (45.0%) пациенти. Генерализирани епилептиформни избивања беа забележани кај 96 (41.03%) пациенти, додека хипсаритмија беше регистрирана кај 14 (6.0%) пациенти. Нормален ЕЕГ-наод беше утврден кај 19 (8.1%) пациенти, од кои 17 (89.5%), припаѓаа на групата Б1.

7.10.1. ЕЕГ карактеристики кај студиските групи

Од вкупно 323 пациенти со мали хромозомски промени (група А и Б1), електроенцефалографија (ЕЕГ) беше реализирана кај 153 пациенти (47.4%). Кај овие пациенти, фокални/мултифокални епилептиформни избивања беа регистрирани кај 55/153 (35.94%) испитаници, и тоа кај 37 пациенти од група А (34.6%) и кај 18 пациенти од група Б1 (39.13%). Генерализирани епилептиформни избивања беа забележани кај 69/153 (45.0%) пациенти, при што тие беа почести кај група А (58 пациенти; 54.2%) во споредба со група Б1 (11 пациенти; 23.91%). Хипсаритмија беше регистрирана кај 10/153 (6.53%) пациенти со мали хромозомски промени и беше ексклузивно присутна кај пациенти од група А (види Фигура бр.10).



Фигура бр. 9 Распределба на видовите на ЕЕГ-наоди кај пациентите од Групата А

Податоците се прикажани како процентуална распределба од вкупниот број пациенти во групата кај кои е реализирана електроенцефалографија.

Кај пациентите од група Б2, кај кои не беа детектирани мали хромозомски промени, најчестиот ЕЕГ-наод беа фокални/мултифокални епилептиформни избивања, регистрирани кај 50/81 (61.72%) пациенти. Генерализирани избивања беа забележани кај 26/81 (32.1%), додека хипсаритмија беше регистрирана кај 4/81 (4.94%) пациенти (види Табела бр.71).

Анализата покажа статистички значајна разлика во распределбата на видовите на ЕЕГ наоди меѓу анализираните групи (А, Б1 и Б2). Pearson χ^2 тестот укажа на високо значајна разлика ($\chi^2(6) = 81.61$, $p < 0.001$), што беше потврдено и со Fisher-овиот ехаст тест ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата беше умерена до силна, со Cramer's $V = 0.4176$.

Табела бр. 71 Анализа на видовите на ЕЕГ наодите кај пациентите според студиска група

ГРУПА	Вид на ЕЕГ наод				ВКУПНО
	Фокални/ мултифокални избивања	Генерализирани избивања	Хипсаритмија	Нормален наод	
А	37 (34.58%)	59 (55.14%)	10 (9.35%)	1 (0.93%)	107 (100%)
Б1	18 (39.13%)	11 (23.91%)	0	17 (36.96%)	46 (100%)
Б2	50 (45.06%)	26 (32.1%)	4 (4.94%)	1 (1.23%)	81 (100%)
ВКУПНО	105 (45.06%)	95 (40.77%)	14 (6.01%)	19 (8.15%)	234 (100%)
Pearson $\chi^2(6) = 81.6108$. $p = 0.000$, Cramer's $V = 0.4176$, Fisher's exact = 0.000					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на ЕЕГ наодот помеѓу групите се анализирали со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

7.10.2. ЕЕГ карактеристики кај видови на епилептични напади

Кај пациентите со епилептични напади, најчест ЕЕГ наод беа фокални/мултифокални избивања, регистрирани кај 91/192 (47.4%) пациенти. Од нив, 37 од група А, 50 од група Б2 и 4 од група Б1. Фокални/мултифокални избивања беа забележани кај 39/91 (42.9%) пациенти со фокални напади, кај 38/91 (41.7%) пациенти со генерализирани напади, како и кај 14/91 (15.4%) пациенти со полиморфни напади. Кај пациентите со полиморфни напади ($n = 55$), најчесто регистриран ЕЕГ-наод беа генерализирани епилептиформни избивања, кај 27/55 (49.1%) пациенти. Хипсаритмија беше забележана кај 14/55 (25.45%) пациенти, исклучиво присутна кај пациенти со полиморфни напади (види Табела бр.72).

Утврдена е статистички значајна поврзаност помеѓу типот на епилептичниот напад и видот на ЕЕГ-наодот. Pearson χ^2 тестот покажа високо значајна разлика ($\chi^2(6) = 87.70$, $p < 0.001$), што беше потврдено и со Fisher-овиот ехаст тест ($p < 0.001$). Јачината на асоцијацијата беше умерено до силна (Cramer's $V = 0.4779$).

Табела бр. 72 Анализа на застапеноста на видовите на ЕЕГ наодите во однос на типот на епилептичниот напад

ЕЕГ	Епилептичен напад			Вкупно
	Фокален	Генерализиран	Полиморфни	
Фокални/мултифокални избивања	39 (97.5%)	38 (39.18%)	14 (25.45%)	91 (47.4%)
Генерализирани избивања	0	58 (59.79%)	27 (49.1%)	85 (44.3%)
Хипсаритмија	0	0	14 (25.45%)	14 (7.29%)
Нормален наод	1 (2.5%)	1 (1.03%)	0	2 (1.04%)
Вкупно	40 (100%)	97 (100%)	55 (100%)	192 (100%)
Pearson chi2 (6) = 87.6956. p= 0.000, Cramer's V = 0.4779, Fisher's exact = 0.000				
Група А				
Фокални/мултифокални избивања	12 (100%)	18 (32.7%)	7 (17.5%)	37 (34.6%)
Генерализирани избивања	0	37 (67.3%)	23 (57.5%)	60 (56.1%)
Хипсаритмија	0	0	10 (25%)	10 (9.3%)
Вкупно	12 (100%)	55(100%)	40 (100%)	107 (100%)
Pearson chi2 (4) = 43.0045 p= 0.000, Cramer's V = 0.4483, Fisher's exact = 0.000				

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на ЕЕГ наодот според типот на напад се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест поради мали фреквенции во одделни категории. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во рамки на Група А (n=107), исто така беше утврдена високо статистички значајна асоцијација помеѓу ЕЕГ-фенотипот и типот на напад (Pearson $\chi^2(4)=43.00$; $p<0.001$; Fisher's exact $p<0.001$), со умерено силна поврзаност (Cramer's $V=0.448$). Кај оваа група, фокалните напади беа целосно асоцирани со фокални/мултифокални ЕЕГ-избивања (100%), додека генерализираните напади доминираа кај генерализирани ЕЕГ-избивања (67.3%). Хипсаритмијата беше исклучиво поврзана со полиморфни напади (25%).

Со цел да се процени дали ЕЕГ-фенотипот претставува предиктор за појава на полиморфни напади, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа, при што фокалниот ЕЕГ-наод беше дефиниран како референтна категорија (Види Табела бр.73).

Во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2), генерализираните ЕЕГ-наоди беа статистички значајно поврзани со полиморфни напади (OR=2.52; 95% CI 1.21–5.21; $p=0.013$). Likelihood-ratio тестот ја потврди значајноста на моделот (LR $\chi^2(1)=6.44$; $p=0.011$). Во рамки на Група А, генерализираните ЕЕГ-наоди исто така покажаа статистички значајна асоцијација (OR=2.66; 95% CI 1.00–7.05; $p=0.049$), со потврда од likelihood-ratio тестот (LR $\chi^2(1)=4.22$; $p=0.040$). Кај хипсаритмијата поради мали очекувани фреквенции и појава на complete или quasi-complete separation, беше применет Fisher's exact тест како поадекватен статистички пристап при мали примероци. Fisher's exact тестот покажа статистички значајна асоцијација ($p<0.001$).

Табела бр.73 Логистичка регресиона анализа на ЕЕГ-фенотипот како предиктор за полиморфни напади во комбинираната кохорта (Група А + Група Б2) и во Група А

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
ЕЕГ наоди						
Фокални				Референтна		
Генерализирани	0.936	2.48	6.16	0.013*	2.52	1.21-5.21
Хипсаритмија	-	-	-	0.000†	-	-
LR χ^2 (1)=6.44, p=0.0111*						
Група А						
Фокални				Референтна		
Генерализирани	1.323	1.97	3.89	0.049*	2.66	1.00-7.05
Хипсаритмија	-	-	-	0.000†	-	-
LR χ^2 (1)=4.22, p=0.0400*						

Фокалниот ЕЕГ-наод е референтна категорија. Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald z и Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестот. † – Fisher's exact test поради мали фреквенции. *Статистичка значајност е дефинирана при $p < 0.05$.

7.10.3. ЕЕГ карактеристики кај видови на епилепсија

Кај пациентите со рефрактерна епилепсија доминираа генерализирани епилептиформни избивања кај 38/69 (55.1%), како и хипсаритмија кај 13/69 (18.8%). Фокалните/мултифокални избивања беа присутни кај 18/69 (26.1%). Особено значајно е што кај пациентите со рефрактерна епилепсија и фокални напади, фокалните/мултифокални избивања беа присутни кај сите случаи (100%).

Кај пациентите со контролирана епилепсија, најчести ЕЕГ-наоди беа фокалните/мултифокалните избивања детектирани кај 69/119 (58.0%), додека генерализираните избивања беа застапени кај 47/119 (39.5%) (види Табела бр.74).

Кај пациентите со рефрактерна епилепсија и фокални напади, фокални/мултифокални избивања беа забележани кај сите пациенти (3/3). Додека, кај пациентите со генерализирани напади, беа регистрирани фокални/мултифокални избивања кај 7/21 (33.3%) пациенти и генерализирани избивања кај 14/21 (66.7%) пациенти. Меѓутоа, кај пациентите со полиморфни напади, најчести беа генерализирани избивања, присутни кај 24/45 (53.3%) пациенти, додека хипсаритмија беше забележана кај 13/45 (28.9%) пациенти, а фокални/мултифокални избивања кај 8/45 (17.8%) пациенти (види Табела бр.74).

Кај пациентите со контролирана епилепсија и фокални напади, фокални/мултифокални избивања беа присутни кај 35/36 (97.2%) пациенти. Кај пациентите со генерализирани напади, фокални/мултифокални избивања беа забележани кај 28/73 (38.3%) пациенти, а генерализирани избивања кај 44/73 (60.3%) пациенти. Кај пациентите со полиморфни

напади, беа регистрирани фокални/мултифокални избивања кај 6/10 (60.0%) пациенти, генерализирани избивања кај 3/10 (30.0%) пациенти и хипсаритмија кај 1/10 (10.0%) пациент (види Табела бр.74).

Табела бр. 74 Распределба на ЕЕГ карактеристиките кај рефрактерна и контролирана епилепсија во однос на типот на епилептичниот напад

Епилептичен напад	ЕЕГ карактеристики				ВКУПНО
	Фокални/ мултифокални избивања	Генерализирани избивања	Хипсаритмија	Нормален	
Рефрактерна епилепсија					
Фокален	3 (16.7%)	0	0	0	3 (4.3%)
Генерализиран	7 (38.9%)	14 (36.8%)	0	0	21 (30.5%)
Полиморфни	8 (44.4%)	24 (63.2%)	13 (100%)	0	45 (65.2%)
Вкупно	18 (100%)	38 (100%)	13 (100%)	0	69 (100%)
Контролирана епилепсија					
Фокален	35 (50.7%)	0	0	1 (50%)	36 (30.2%)
Генерализиран	28 (40.6%)	44 (93.6%)	0	1 (50%)	73 (61.4%)
Полиморфни	6 (8.7%)	3 (6.4%)	1 (100%)	0	10 (8.4%)
Вкупно	69 (100%)	47 (100%)	1 (100%)	2 (100%)	119 (100%)
ВКУПНО	87 (46.3%)	85 (45.2%)	14 (7.4%)	2 (1.1%)	188
$\chi^2 (3) = 25.84$ $p < 0.001$ Cramer's $V = 0.371$					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на типот на епилептичен напад според ЕЕГ наодот се анализирали со Pearson χ^2 тест. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V . Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Статистичката анализа покажа значајна асоцијација помеѓу ЕЕГ фенотипот и терапевтскиот исход ($\chi^2 = 25.84$, $p < 0.001$; Cramer's $V = 0.371$). Забележана беше умерена до силна јачина на асоцијација. Во Група А беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу типот на ЕЕГ наод и рефрактерната епилепсија ($\chi^2(2)=8.64$; $p=0.013$), со умерена јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.29$). Хипсаритмијата беше значително почеста кај пациентите со рефрактерен тек (16.67%) во споредба со пациентите со контролирана епилепсија (1.89%). Генерализираните ЕЕГ промени исто така беа почести кај рефрактерните пациенти (57.41%) отколку кај контролираните (54.7%), додека фокалните/мултифокалните промени беа поизразени кај контролираните случаи (види Табела бр.75).

Во Група Б2 беше утврдена уште поизразена и статистички значајна поврзаност ($\chi^2(3)=22.71$; $p<0.001$), со силен ефект (Cramer's $V=0.53$). Хипсаритмијата беше присутна исклучиво кај рефрактерните пациенти (26.67%), додека кај контролираните пациенти не беше регистрирана. Генерализираните ЕЕГ промени беа почести кај рефрактерните пациенти (46.67%) во споредба со контролираните (28.79%), додека фокалните наоди беа

доминантни кај контролираните случаи (69.70%). Во комбинираната анализа (Група А + Б2), типот на ЕЕГ наод покажа умерено силна и статистички високо значајна поврзаност со рефрактерноста ($\chi^2(3)=31.26$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.41$).

Табела бр. 75 Поврзаност помеѓу ЕЕГ наодот и рефрактерната епилепсија во Група А и Група Б2

ЕЕГ	Група А		Група Б2		Вкупно
	Рефрактерна	Контролирана	Рефрактерна	Контролирана	
Фокални	14 (25.93%%)	23 (43.40%)	4 (26.67%)	46 (69.70%)	87 (46.3%)
Генерализирани	31 (57.41%)	29 (54.7%)	7 (46.67%%)	19 (28.79%)	86 (45.8%)
Хипсаритмија	9 (16.67%)	1 (1.89%)	4 (26.67%)	0	14 (7.4%)
Норамелн наод	0	0	0	1 (1.52%)	1 (0.5%)
Вкупно	54 (50.47%)	53 (49.53%)	15 (18.52%)	66 (81.48%)	188
Pearson chi2 (2) = 8.6473 p = 0.013*, Cramer's V =0.2843, Fisher's exact = 0.011			Pearson chi2 (3) = 22.7106. p = 0.000*, Cramer's V =0.5295, Fisher's exact = 0.000		
Pearson chi2 (3) = 31.2582 Pr = 0.000*, Cramer's V =0.4078, Fishers exact = 0.000					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Статистичката значајност е проценета со Pearson χ^2 тест. Cramer's V претставува мерка за јачина на асоцијација (0.1 – слаб, 0.3 – умерен, ≥ 0.5 – силен ефект). Fisher's exact тест е применет како дополнителна проверка поради мали фреквенции во одделни категории..

*Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Со униваријантна логистичката регресиона анализа беше испитано влијанието на ЕЕГ-записот (фокални, генерализирани промени и хипсаритмија) врз ризикот за развој на резистентна епилепсија (види Табела бр.76).

Табела бр. 76 Униваријантна логистичка регресиона анализа на ЕЕГ фенотипот како предиктор на рефрактерна епилепсија

Предиктор	SE	Wald z	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Група А +Група Б2						
ЕЕГ карактеристики						
Фокални				Референтна		
Генерализирани	1.063	3.30	10.89	0.001*	3.09	1.58-6.07
Хипсаритмија	53.36	3.65	13.32	0.000*	49.83	6.10-406.5
joint Wald χ^2 (2)=20.35, p=0.0000*				LR χ^2 (2)=32.53, p=0.0000		
Група А						
Фокални				Референтна		
Генерализирани	0.777	1.40	1.96	0.162	1.81	0.78-4.20
Хипсаритмија	16.371	2.43	5.90	0.015*	14.78	1.68-129.5
Joint Wald χ^2 (2)=6.61, p=0.0366*				LR χ^2 (2)=9.69, p=0.0079		

Исходна варијабла: рефрактерна епилепсија (1 = рефрактерна; 0 = контролирана). Предиктор: вид на ЕЕГ наод (фокални/мултифокални избивања – референтна категорија; генерализирани избивања; хипсаритмија). OR – odds ratio; CI – 95% довербен интервал; SE – стандардна грешка; Wald χ^2 – Wald тест; LR χ^2 – Likelihood Ratio тест (глобален тест за моделот). Joint Wald χ^2 – тест за целокупната варијабла (ЕЕГ наод) во моделот. *Ниво на статистичка значајност: $p < 0.05$.

Во комбинираната анализа (Група А + Б2), типот на ЕЕГ наод претставуваше значаен предиктор за рефрактерна епилепсија (joint Wald $\chi^2(2)=20.35$; $p<0.001$; LR $\chi^2(2)=32.53$; $p<0.001$). Во споредба со фокалните ЕЕГ промени генерализираните промени беа поврзани

со повисоки шанси за рефрактерност (OR=3.09; 95% CI 1.58–6.07; p=0.001). Хипсаритмијата беше асоцирана со екстремно висок ризик (OR=49.83; 95% CI 6.10–406.5; p<0.001)

Во Група А анализирана одделно, глобалниот модел беше статистички значаен (LR $\chi^2(2)=9.69$; p=0.0079). Генерализираните ЕЕГ промени не покажаа статистички значајна поврзаност со рефрактерноста (OR=1.81; 95% CI 0.78–4.20; p=0.162), додека хипсаритмијата беше значаен предиктор со 14.78 пати повисоки шанси за рефрактерна епилепсија во однос на фокалните наоди (OR=14.78; 95% CI 1.68–129.5; p=0.015).

7.10.4. ЕЕГ карактеристики кај групите врз основа на епилептични напади

Во Група А, генерализираните напади беа најчести (51.4%), кај пациентите со генерализирани избивања (61%). Во Група Б2, генерализираните напади исто така доминираа (48.1%), но фокалните беа почести отколку во Група А (види Табела бр.77).

Табела бр. 77 Распределба на ЕЕГ карактеристиките кај пациентите од групите А и Б2 во однос на типот на епилептичниот напад

Епилептичен напад	ЕЕГ карактеристики				ВКУПНО
	Фокални/ мултифокални избивања	Генерализирани избивања	Хипсаритмија	Нормален	
Група А					
Фокален	12 (32.4%)	0	0	0	12 (11.2%)
Генерализиран	18 (48.6%)	36 (61%)	0	1 (100%)	55 (51.4%)
Полиморфни	7 (19%)	23 (39%)	10 (100%)	0	40 (37.4%)
Вкупно	37 (100%)	59 (100%)	10 (100%)	1 (100%)	107 (100%)
Pearson chi2 (4) = 44.82. p <0.001*, Cramer's V =0.46, Fisher's exact <0.001					
Група Б2					
Фокален	26 (52%)	0	0	1 (100%)	27 (33.4%)
Генерализиран	17 (34%)	22 (84.6%)	0	0	39 (48.1%)
Полиморфни	7 (14%)	4 (15.4%)	4 (100%)	0	15 (18.5%)
Вкупно	50 (100%)	26 (100%)	4 (100%)	1 (100%)	81 (100%)
Pearson chi2 (4) = 23.41. p <0.001*, Cramer's V =0.38, Fisher's exact <0.001					
ВКУПНО	87 (46.3%)	85 (45.2%)	14 (7.4%)	2 (1.1%)	188
Pearson chi2 (4) = 71.94 p <0.001*, Cramer's V =0.44, Fisher's exact <0.001					

Податоците се прикажани како број (n) и процент (%). Разликите во распределбата на типот на епилептичен напад според ЕЕГ наодот се анализирани со Pearson χ^2 тест, а дополнително е применет Fisher's exact тест поради мали фреквенции во одделни категории. Јачината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V. *Ниво на статистичка значајност: p < 0.05.

Во Група А беше утврдена силна статистички значајна поврзаност помеѓу типот на епилептичен напад и ЕЕГ наодот ($\chi^2(4)=44.82$; p<0.001), со умерена до силна јачина на асоцијација (Cramer's V=0.46). Кај пациентите со фокални напади доминираа фокалните/мултифокалните избивања (32.4%), без присуство на генерализирани избивања или хипсаритмија. Кај генерализираните напади најчести беа генерализираните избивања

(61%), додека кај полиморфните напади се забележуваше мешан електрофизиолошки профил, со значајно учество на генерализирани избивања (39%) и исклучива поврзаност со хипсаритмија (100% од случаите со хипсаритмија).

Во Група Б2 исто така беше утврдена статистички значајна поврзаност ($\chi^2(4)=23.41$; $p<0.001$), со умерена јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.38$). Фокалните напади најчесто беа поврзани со фокални/мултифокални избивања (52%), додека генерализираните напади беа доминантно поврзани со генерализирани избивања (84.6%). Хипсаритмијата и во оваа група беше исклучиво асоцирана со полиморфни напади. Во комбинираната анализа (Група А + Група Б2), поврзаноста остана силно статистички значајна ($\chi^2(4)=71.94$; $p<0.001$), со умерена до силна јачина на асоцијација (Cramer's $V=0.44$).

7.11. Генотип-фенотип корелации

7.11.1. Геномска распределба на CNVs и идентификација на рекурентни региони

Во нашата кохорта евидентно е дека одредени хромозоми се карактеризираат со повторливи и рекурентни региони на CNVs. Во Дополнителна Табела бр. 85 (види Прилози) е прикажана детекцијата и распределбата на малите хромозомски промени (CNVs) кај пациентите од Група А и Група Б1, систематизирани по хромозом и по тип на варијација (микроделеција и микродупликација).

Во двете групи се идентификувани повеќе рекурентни региони. Особено се издвојуваат варијации во регионите 14q11.2, 15q11.2–q13, 16p11.2 и 22q11.21, кои беа присутни кај повеќе пациенти. На хромозом 15 се регистрирани и делеции и дупликации во регионот 15q11–q13, додека на хромозом 16 доминираа варијации во регионот 16p11.2. Хромозом 22, исто така, покажа висока застапеност на CNVs, особено во регионот 22q11.21.

Во Група А, варијациите се распределени низ голем број хромозоми. Најчесто засегнати хромозоми се 14, 15, 16 и 22. Особено се издвојува регионот 14q11.2, каде се регистрирани повеќекратни микроделеции, како и присуство на дупликации во регионот 14q32.33. На хромозом 15 се идентификувани варијации во регионот 15q11–q13, кој претставува познат геномски регион асоциран со невроразвојни нарушувања. На хромозом 16, варијациите во регионот 16p11.2 се повторувачки и присутни и како делеции и како дупликации. Дополнително, микроделеции во регионот 22q11.21 се регистрирани кај повеќе од Група А. Варијации беа регистрирани и на хромозомите 1 (1q21.1, 1p12p11.2), 2 (2q24.3), 4 (4p и 4q региони), 6 (6p25.3, 6q22), 8 (8q13), 9 (9p24.3, 9q31.1), 10 (10q11.22, 10q26.3), 17 (17p11.2, 17q21.31), како и на X хромозомот (Xp22, Xq26.3).

Во Група А се регистрираа и copy number gain варијанти (дупликации), како и случаи со повеќекратна копија (x3), што дополнително ја нагласува комплексноста на геномските аберации. Генерално, микроделециите беа нешто почести од микродупликациите, но беа присутни и двата типа на структурни промени.

Во Група Б1, иако CNVs се исто така широко распределени, се забележува поизразена концентрација на варијации во одредени хромозоми. На хромозом 14, регионот 14q11.2 е повторно доминантен со поголем број микроделеции, а дупликациите во 14q32.33 се исто така застапени. Хромозом 15 покажува повеќе варијации во регионот 15q11.2–q13.1 и 15q13.2–q13.3. Хромозом 16 се издвојува со повеќекратни микроделеции во 16p11.2 и дупликации во истиот регион, што укажува на рекурентност на овој локус. На хромозом 22, регионот 22q11.21 е исто така често засегнат со повеќекратни делеции и дупликации.

Варијации на X хромозомот се присутни во двете групи, со разновидни делеции и дупликации, додека CNVs на Y хромозомот се поретки.

Генерално, добиените резултати укажуваат дека структурните геномски варијации се широко распространети кај пациентите од Група А и Група Б1, со концентрација во региони кои се претходно опишани како клинички релевантни за невроразвојни нарушувања и епилепсија. Овие наоди ја потврдуваат генетската хетерогеност на испитуваната популација и ја нагласуваат можната улога на CNVs во етиопатогенезата на заболувањето.

7.11.2. Споредбена дистрибуција на CNVs по хромозоми во групите А и Б1

И покрај делумното преклопување во засегнатите хромозомски региони меѓу групите А и Б1, се забележуваат разлики во фреквенцијата и разновидноста на варијациите по поединечни хромозоми.

Севкупно, Група Б1 покажува поголема генетска хетерогеност и фрагментација на CNVs, додека кај Група А беше забележано почесто повторување на специфични рекурентни региони, што укажува на потенцијална разлика во генетската архитектура и патогенетските механизми помеѓу двете групи и што може да има значење за понатамошна фенотипско-генотипска анализа.

Во однос на рекурентните геномски региони, регионите 14q11.2 и 15q11–q13 покажаа слична застапеност во двете групи. Регионот 16p11.2 покажа тренд кон пониска застапеност во Група А во однос на Б1. Единствено регионот 22q11.21 беше значајно поретко застапен

во Група А во споредба со референтната Група Б1, што укажува на потенцијална разлика во генетската архитектура помеѓу групите.

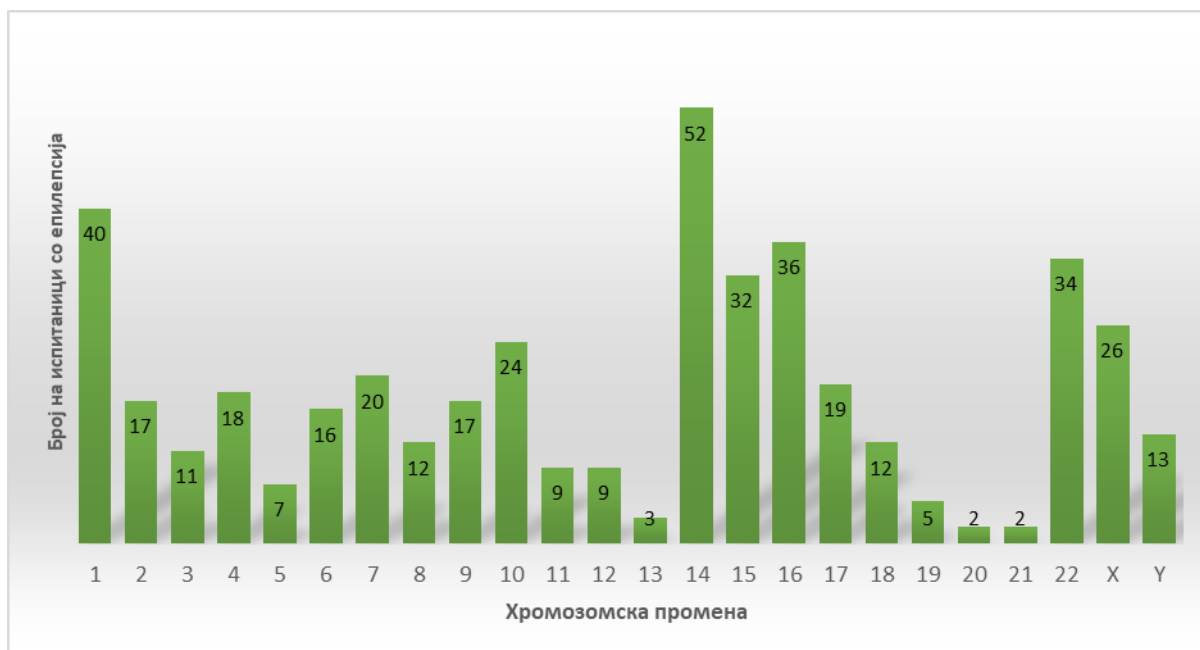
7.11.3. Хромозомска распределба на CNVs кај целокупната популација и кај пациентите со епилепсија

Графичките прикази што следат овозможуваат визуелна споредба на распределбата на малите хромозомски промени (CNVs) по поединечни хромозоми кај сите пациенти (Фигура бр.11) и кај пациентите со епилепсија (Фигура бр.12). На овој начин се согледува дали одредени хромозомски локализации се непропорционално застапени кај пациентите со епилепсија во однос на вкупната кохорта со мали хромозомски промени.

CNVs по хромозоми кај сите пациенти

Фигура бр.11 ја прикажува распределбата на малите хромозомски промени (CNVs) по поединечни хромозоми кај целокупната испитувана популација со мали хромозомски промени. Од графичкиот приказ е видливо дека CNVs не се рамномерно распределени низ сите хромозоми, туку постојат хромозоми кај кои овие промени се значајно почесто детектирани.

Највисока застапеност на CNVs се забележува кај хромозомот 14, кој јасно се издвојува со најголем број детектирани варијации. Висока фреквенција на CNVs е забележана и кај хромозомите 1, 15, 16, и 22 хромозомот. Умерена застапеност е забележана на хромозомите 10, 9, 4, 6 и X. Наспроти тоа, кај хромозомите 13, 20 и 21 се регистрирани значително помал број на CNV-промени.



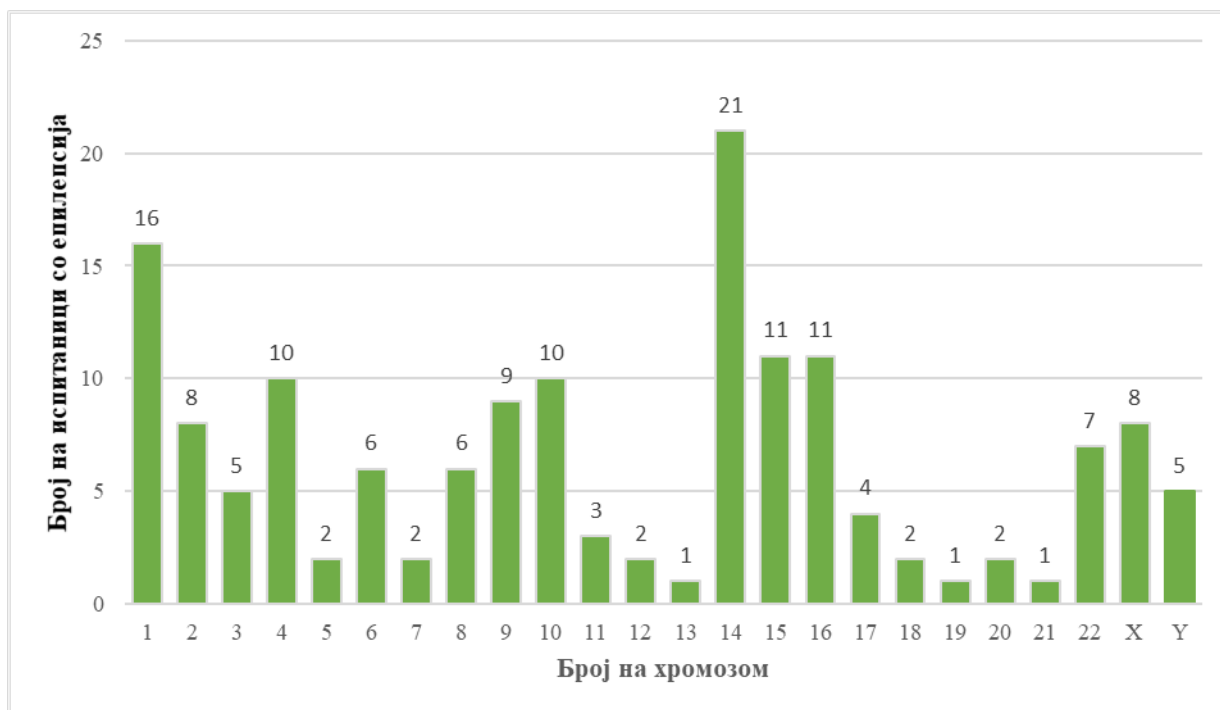
Фигура бр. 10 Застапеност на малите хромозомски промени по поединечни хромозом кај сите пациенти

На хоризонталната оска се прикажани хромозомите (1–22, X и Y), а на вертикалната оска апсолутниот број на детектирани мали хромозомски промени (CNVs). Секоја колона го претставува вкупниот број на CNVs детектирани на соодветниот хромозом кај целокупната испитувана популација.

CNVs по хромозоми кај пациентите со епилепсија

Фигура бр.12 ја прикажува распределбата на малите хромозомски промени (CNVs) по поединечни хромозоми кај пациентите со дијагностицирана епилепсија. Од графичкиот приказ е евидентно дека CNVs поврзани со епилепсија не се рамномерно распределени низ сите хромозоми, туку постојат хромозоми кај кои епилепсијата е значајно почесто застапена.

Највисок број пациенти со епилепсија и CNVs се забележува кај хромозомот 14 (21 пациент), по што следуваат хромозомите 1 (16 пациенти), 16 (11 пациенти), 15 (11 пациенти), како и хромозомите 4 и 10 (по 10 пациенти). Значајна застапеност е забележана и кај X хромозомот (9 пациенти). Наспроти тоа, кај хромозомите 13, 19, 20 и 21 се регистрирани минимален број пациенти со епилепсија поврзана со CNVs. Особено издвојувањето на хромозомот 14 сугерира постоење на гени во овој регион кои имаат клучна улога во невронската ексцитабилност и мрежната регулација.

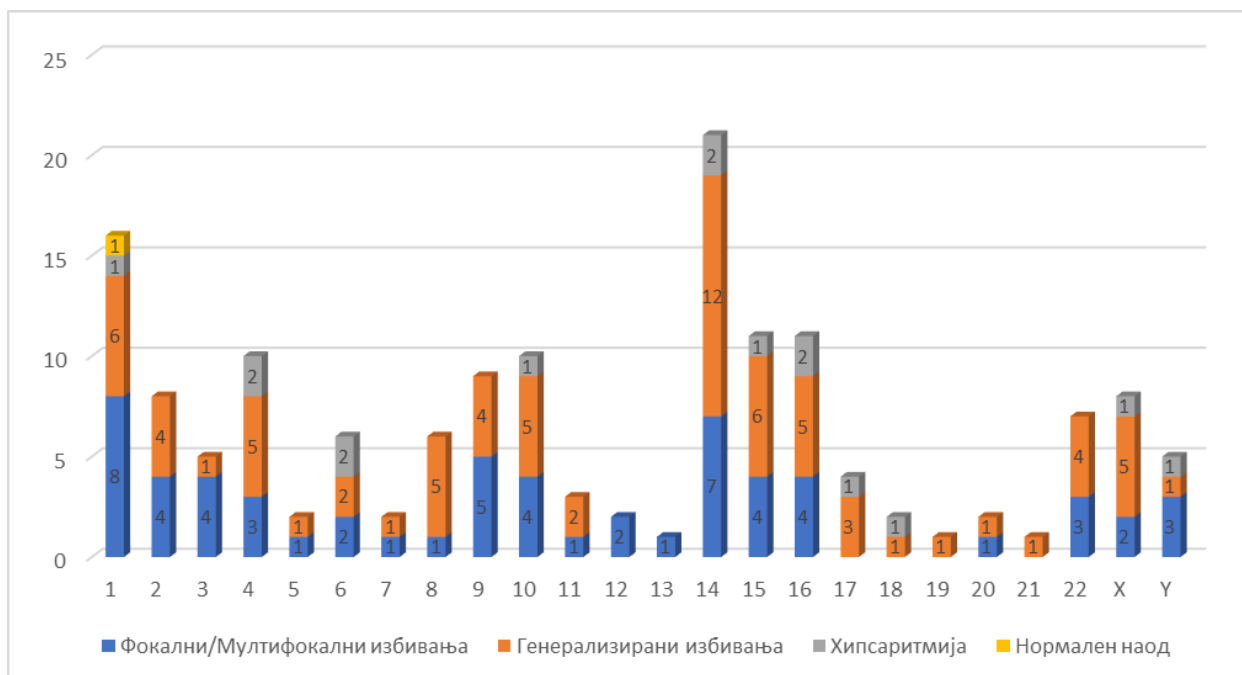


Фигура бр. 11 Застапеноста на малите хромозомски промени по поединечни хромозоми кај пациентите со епилепсија

На хоризонталната оска се прикажани хромозомите (1–22, X и Y), а на вертикалната оска апсолутниот број на пациенти со епилепсија кај кои е детектирана CNV-промена на соодветниот хромозом. Секоја колона го претставува бројот на пациенти со епилепсија поврзани со CNVs локализирани на конкретен хромозом.

7.11.4. Електрофизиолошки корелации: EEG-патерни во однос на хромозомската локализација

Графичкиот приказ (види Фигура бр.13) ја илустрира распределбата на типовите на EEG наод (фокални/мултифокални избивања, генерализирани избивања, хипсаритмија и нормален наод) во однос на поединечните хромозоми кај пациентите со детектирани CNVs. Анализата покажува изразена нерамномерност во електрофизиолошкиот профил во зависност од засегнатиот хромозом. Генерализираните избивања претставуваат доминантен EEG образец кај најголем број хромозоми, со особено висока фреквенција кај хромозомите 14, 15 и 16, кои воедно се и меѓу хромозомите со најголема вкупна застапеност на CNVs.



Фигура бр. 12 Распределба на типовите на ЕЕГ записи во однос на хромозомската локализација на малите хромозомски промени

На хоризонталната оска се прикажани хромозомите (1–22, X и Y), а на вертикалната оска апсолутниот број на пациенти. Секоја колона е составена од четири сегменти кои ги претставуваат типовите на ЕЕГ-наоди. Секој столб ја прикажува распределбата на ЕЕГ-промените кај пациентите со CNVs локализирани на соодветниот хромозом.

Фокалните и мултифокалните избивања се значајно присутни кај повеќе хромозоми, особено на хромозомите 1, 9, 14 и 22, што може да сугерира локализирана кортикална иритација поврзана со специфични геномски региони. Хипсаритмијата, како тежок и дезорганизиран електроенцефалографски образец, е релативно поретка, но се регистрира кај хромозомите со повисока вкупна фреквенција на CNVs, особено кај 14 и 16, што дополнително ја нагласува можната улога на овие региони во потешките електроклинички форми. Нормален ЕЕГ наод е најретко застапен и се среќава кај мал број хромозоми, што е во согласност со фактот дека анализираната популација претежно се состои од пациенти со клинички манифестна епилепсија.

7.11.5. Генотипско–фенотипска корелација кај синдромските микроделеции

Дескриптивната анализа на синдромските микроделеции покажува изразени разлики во застапеноста и електроклиничката презентација на епилепсијата меѓу различните генетски синдроми. Највисока застапеност на епилепсија беше забележана кај пациентите со Wolf–Hirschhorn syndrome, каде епилепсија беше регистрирана кај 6 од 7 испитаници (85,7%). Кај овие пациенти доминираше рефрактерната епилепсија (4/6), најчесто со генерализиран тип (4/6) и полиморфни напади (5/6). Хипсаритмија беше регистрирана кај 2 пациенти, а фокални/мултифокални ЕЕГ избивања кај 2 пациенти. Кај сите 6 пациенти првиот напад се

јавил пред првата година од животот. Поголемиот дел беа на политерапија (4/6), а неуроимицинг наодот најчесто беше уреден (5/6). Овие податоци покажуваат дека синдромските микроделеции значајно се разликуваат во однос на ризикот за појава на епилепсија и нејзината електроклиничка тежина. Детален приказ на електроклиничките карактеристики кај овие синдроми е прикажан во Табела бр.78.

Табела бр. 78 Синдроми на микроделеција, застапеноста на епилепсија и електро-клиничкиот фенотип

		Wolf-Hirschhorn syndrome	Angelman syndrome	Williams syndrome	DiGeorge syndrome
Микроделеција		del4p	del15q11-13	del7q11.23	del22q11.21
Пациенти со епилепсија / Вкупен број на пациенти		6 / 7	4 / 9	1 / 13	4 / 20
Вид епилепсија	Рефрактерна	4	3	1	1
	Контролирана	2	1		3
Тип епилепсија	Фокална				
	Генерализирана	4	3		4
	Dravet sy				
	West sy	2	1	1	
Типови на епилептични напади	Полиморфни напади	5	1		
	Фокален со генерализација	1			
	Генерализиран напад		3		4
	Полиморфни напади			1	
Вид на ЕЕГ наод	Хипсаритмија	2	1	1	
	Генерализирани избивања	2	3		2
	Фокални/мултифокални избивања	2			2
Прв напад - години	< 1	6	2	1	2
	>1		2		2
АЕТ	Политерапија	4	3	1	1
	Монотерапија	2	1		3
Неуроимицинг наод	Уреден наод	5	4	1	4
	Со абнормалности	1			

Табелата ја прикажува застапеноста на епилепсија и електро-клиничките карактеристики кај пациенти со микроделециони синдроми: *Wolf-Hirschhorn syndrome (del4p)*, *Angelman syndrome (del15q11-13)*, *Williams syndrome (del7q11.23)* и *DiGeorge syndrome (del22q11.21)*. Прикажан е бројот на пациенти со епилепсија, видот и типот на епилепсија, типот на напади, ЕЕГ наод, возраста при прв напад, антиепилептичката терапија (АЕТ) и неуроимицинг наодот. Податоците се прикажани како апсолутни броеви (n).

Кај пациентите со Angelman syndrome, епилепсија беше дијагностицирана кај 4 од 9 испитаници (44,4%). Тројца пациенти имаа рефрактерна епилепсија со генерализиран тип и генерализирани напади, проследени со генерализирани ЕЕГ избивања. Кај двајца пациенти нападите започнале пред првата година, а кај двајца по првата година. Најчесто беше применувана политерапија (3/4), а кај сите пациенти неуроимицингот беше уреден.

Кај Williams syndrome, епилепсија беше регистрирана само кај 1 од 13 испитаници (7,7%). Овој пациент имаше рефрактерна епилепсија, West синдром, полиморфни напади со инфантилни спазми и хипсаритмија на ЕЕГ, со појава на напади пред првата година и абнормален неуроимицинг наод.

Значајна беше и застапеност на епилепсија кај пациентите со DiGeorge syndrome, каде беше присутна кај 4 од 20 испитаници (20%). Беше регистрирана рефрактерна епилепсија кај еден пациент и контролирана епилепсија кај тројца. Генерализирана епилепсија беше дијагностицирана кај сите со генерализирани напади и фокални/мултифокални ЕЕГ избивања кај двајца како и генерализирани избивања кај двајца. Кај двајца пациенти нападите почнале пред првата година од животот додека кај двајца после една годишна возраст. Кај сите пациенти неуроимицинг наод беше уреден.

7.11.6. Генотипско–фенотипска корелација кај пациентите од Група А

Електроклиничка хетерогеност според хромозомска локализација

Анализата на електроклиничките карактеристики кај пациентите со мали хромозомски промени, прикажани поединечно за секој хромозом, покажа значителна фенотипска хетерогеност во однос на видот на епилепсијата, типот на напад и електроенцефалографските (ЕЕГ) наоди (*види* Дополнителна Табела бр.86 во Прилози).

Податоците од табелата овозможуваат сеопфатен приказ на електроклиничките карактеристики кај пациентите со мали хромозомски промени (CNVs) стратифицирани според хромозомската локализација. Дескриптивно се забележуваат разлики во распределбата на видот на епилепсија, типот на епилепсија, типот на нападите и ЕЕГ-патерните меѓу различните хромозоми.

Статистичка проценка на асоцијацијата помеѓу хромозомска локализација и електроклинички параметри

Во однос на видот на епилепсија (рефрактерна наспроти контролирана), не беше утврдена значајна разлика меѓу различните хромозоми (Pearson $\chi^2(23)=20.17$; $p=0.632$; Cramér's $V=0.36$; Fisher's exact $p=0.703$), што укажува дека распределбата на рефрактерноста не зависи од конкретниот хромозомски локус.

Слично, анализата на типот на епилепсија (фокална, генерализирана, Dravet синдром, West синдром) не покажа статистички значајна поврзаност со хромозомската локализација на CNV ($\chi^2(69)=82.00$; $p=0.136$; Cramér's $V=0.42$). Иако апсолутно најголем дел од случаите се однесуваат на генерализирана епилепсија, особено кај хромозомите 14, 15, 16 и 22, овие варијации не достигнуваат ниво на статистичка значајност.

Во однос на типот на епилептични напади (фокален, генерализиран, полиморфен), не беше утврдена значајна разлика во распределбата по хромозоми ($\chi^2(46)=48.43$; $p=0.375$; Cramér's $V=0.40$). Иако кај одредени хромозоми се забележува поголема застапеност на полиморфни или генерализирани напади, овие разлики остануваат во рамките на статистичка случајност.

Дополнително, анализата на видот на ЕЕГ наод (фокални/мултифокални избивања, генерализирани избивања, хипсаритмија, нормален наод) не покажа значајна зависност од хромозомската локализација ($\chi^2(69)=44.47$; $p=0.990$; Cramér's $V=0.31$; Fisher's exact $p=0.912$). Иако генерализираните ЕЕГ избивања се најчести во повеќето хромозоми, а хипсаритмијата се среќава кај ограничен број локуси (на пример 14 и 16), овие разлики не се статистички значајни.

Интерпретација на наодите: локус-специфичност на фенотипот

Овие резултати укажуваат дека, иако постојат видливи дескриптивни варијации во електроклиничкиот фенотип кај CNVs локализиран на различни хромозоми, самата хромозомска позиција на CNV не претставува независен предиктор за клиничката експресија на епилепсијата. Наместо тоа, наодите ја поддржуваат хипотезата дека фенотипот е повеќе условен од генската содржина на засегнатите региони, дозната сензитивност на поединечните гени и комплексната интеракција со невроразвојните механизми, отколку од самиот хромозом на кој се наоѓа варијацијата.

Дополнително, големиот број категории и релативно малата бројност во одделни хромозомски подгрупи ја намалуваат статистичката моќ за детекција на суптилни разлики,

што треба да се земе предвид при интерпретацијата на резултатите. Овие наоди се во согласност со современите генотип–фенотип концепти, според кои клиничката манифестација кај CNV-асоцираната епилепсија е повеќе локус-специфична отколку хромозом-специфична.

7.11.7. Генотипско–фенотипска корелација на варијанти на мали хромозомски промени кај пациентите од Група А

Дескриптивна генотипско–фенотипска анализа

Во Табела бр.79 е прикажана детална генотипско-фенотипска корелација на CNVs кај пациентите од Група А, со нивна распределба според хромозомска локализација, тип на варијација (микроделеција/микродупликација), број на пациенти, клинички тип на епилепсија, EEG фенотип и вклучени OMIM гени. Дистрибуцијата на варијациите укажува на изразена генетска хетерогеност, при што CNVs беа идентификувани на речиси сите автозомни хромозоми, како и на половите хромозоми. Највисока фреквенција беше регистрирана за регијата 14q11.2 (n=12), како и за 14q32.33 (n=8), што укажува на можна зголемена подложност на овие локуси кон геномска нестабилност и нивна значајна улога во патогенезата на епилепсијата во анализираната кохорта. Рекурентни аберации беа забележани и на 1q21 (n=6), 4p15–16 (n=6), 16p11.2 (n=5), 9p24.3 (n=4), 15q11 (n=4) и 22q11.21 (n=4).

Во однос на типот на епилепсија, доминантна беше генерализираната форма, која се јавуваше кај најголемиот број хромозомски аберации. Најчесто беше регистрирана кај делециите на 14q11.2 (9 од 12 случаи), 1q21 (4 од 6 случаи), 4p15–16 (4 од 6 случаи), 9p24.3 (4 од 4 случаи), 15q11 (3 од 4 случаи), 16p11.2 (2 случаи со генерализирана форма покрај West синдром и фокална форма), како и кај делециите и дупликациите на 22q11.21. Генерализирана епилепсија беше доминантна и кај голем број други локуси (chr8, chr10, chr11, chr17, chr18, chr19, chr21 и X-хромозом).

Фокалната епилепсија беше поретка, но сепак присутна во повеќе различни региони. Таа се јавуваше кај дел од пациентите со del1q21, del4q13, del2q22, dup4q32, del20p11, dup10q25, del12p13, dup13q12, како и кај одредени аберации на X и Y хромозомот. Кај 16p11.2 беа регистрирани и фокални и генерализирани форми, што дополнително ја потврдува фенотипската варијабилност на овој регион.

West синдром беше регистриран кај повеќе независни локуси, вклучително и 1p12, 4p15–16, 6q16.1, 6p25.3, 10q11, 14q11.2, 15q11, 16p11.2, 16p13.3, 17q11.23, 18p, Xq22.3q26.3 и Yq11.23. Најголем апсолутен број случаи беше забележан кај 14q11.2 и 4p15–16.

Dravet синдром беше регистриран кај делеција на 2q24.3, регион кој ги опфаќа гените SCN1A, SCN9A и SCN7A, што е во согласност со познатата патогенетска улога на натриумските канали во оваа тешка епилептична енцефалопатија. Кај овој locus сите случаи беа рефрактерни и со генерализирани ЕЕГ-испади.

Во однос на видот на епилепсијата (контролирана наспроти рефрактерна), рефрактерноста беше најизразена кај 14q11.2 (8 случаи), 4p15–16 (4 случаи), 2q24.3 (2 случаи), 15q11.2 дупликации, 15q13 дупликации, 9p24.3 (2 случаи), 10q26, 16p11.2 (3 случаи), како и кај повеќе X-хромозомски аберации. Контролирана форма беше почеста кај 1q21 делеции, 22q11.21 делеции и дупликации, 5q35.2, 7q региони, 8q13 и дел од 10p13 и 11p11.2 аберациите.

Генерализирани епилептиформни испади беа најчести кај locusите 14q11.2, 4p15–16, 1q21, 2q24.3, 8q13, 9p24.3, 10q региони и 22q11.21. Фокални ЕЕГ-испади беа регистрирани кај дел од пациентите со 1p12, 1q21, 4q13, 6p25, 10q11.22 (кај фокалните форми), 12p13 и одредени X- и Y-аберации. Хипсаритмија беше конзистентен наод кај сите пациенти со West синдром, независно од locusот, со најголема застапеност кај 14q11.2, 4p15–16 и 16p11.2.

Анализата на OMIM-гените опфатени со CNVs во Група А покажа дека значителен дел од засегнатите региони содржат гени со клучна улога во невронската ексцитабилност, синаптичката трансмисија и невроразвојот. Најзначајни се гените за јонски канали, како SCN1A (2q24.3), CACNA1A (19p13), KCNMA1 (10q22), KCNJ6 (21q22.3) и GRIN2B (12p13), кои се директно поврзани со епилептични енцефалопатии и фармакорезистентни форми.

Покрај нив, беа идентификувани гени вклучени во синаптичка организација и адхезија, како NRXN1 (2p16.3), CNTNAP2 (7q35), CHRNA7 (15q13) и PRRT2 (16p11.2), кои претставуваат познати ризик-фактори за епилепсија и други невроразвојни нарушувања. Во регијата 15q11 беа опфатени и GABA-рецепторските гени (GABRB3, GABRA5, GABRG3). Дополнително, повеќе CNVs опфаќаа гени за транскрипциска регулација и хроматинска ремоделација, како CHD8 (14q11.2), EHMT1 (9q34), KDM5C и MECP2 (Xp).

Асоцијација помеѓу типот на CNVs и терапевтскиот исход

Анализата на асоцијацијата помеѓу типот на CNVs (делеција наспроти дупликација) и терапевтскиот исход во Група А покажа тенденција кон потежок клинички тек кај пациентите со делеции, особено кога тие опфаќаат гени со јасна улога во невронската ексцитабилност и синаптичката функција.

Делециите почесто беа поврзани со рефрактерна епилепсија, особено во региони како 2q24.3 (SCN1A кластер), 4p15–16 (LETM1), 14q11.2, 16p11.2 (вклучувајќи PRRT2 и други невроразвојни гени), 9p24.3 и одредени X-хромозомски аберации. Кај овие пациенти доминираа генерализирани и енцефалопатски форми (West синдром, Dravet синдром), со висок процент на фармакорезистентност.

Од друга страна, дупликациите во дел од случаите беа поврзани со полесен или контролирачки тек, особено кога не засегаа критични епилептогени гени. Таков пример се одредени дупликации на 22q11.21, 7q региони, 5p15 и дел од 10p13 и 11p11.2, кај кои клиничката слика беше почесто контролирана со антиепилептична терапија. Сепак, оваа асоцијација не беше апсолутна, бидејќи одредени дупликации (на пр. 15q11.2, 15q13, 14q32.33, како и некои X-хромозомски дупликации) беа исто така поврзани со рефрактерен тек, особено кога опфаќаа гени со докажана епилептогена улога (CHRNA7, MECP2, IQSEC2).

Резултатите укажуваат дека во Група А рефрактерноста не е статистички значајно зависна од генералниот тип на CNV (делеција наспроти дупликација), додека потенцијалната генотипско–фенотипска специфичност е поизразена кај одделни рекурентни региони асоцирани со дефинирани синдромски форми на епилепсија. Дополнително, типот на CNV сам по себе не е единствен предиктор на терапевтскиот исход; сепак, делециите покажуваат повисока тенденција кон рефрактерност, особено кога се засегнати гени за јонски канали, синаптичка сигнализација или транскрипциска регулација.

Овие наоди ја нагласуваат генетската и клиничката хетерогеност на епилепсијата кај пациентите со CNVs и упатуваат на потребата од фокусирана анализа на поединечни геномски региони наместо генерализирана категоризација според типот на структурната варијација.

Табела бр. 79 Дистрибуција на CNVs кај пациенти од Група А според хромозомска локализација, број на пациенти, тип на епилепсија, EEG фенотип и вклучени OMIM гени.

Група А									
Хр бр	CNVs	Бр	Тип епилепсија	Бр	Вид епилепсија	Бр	ЕЕГ	Бр	Вклучени OMIM гени
1	del1p12	4	Генерализирана West Sy	3	Контролирана	1	Фокални	3	NOTCH2, SEC22B, PFN1P2, NBPf8
				1	Рефрактерна	3	Хипсаритмија	1	
	del1q21	6	Генерализирана	4	Контролирана	3	Фокални	4	FAM72C, SRGAP2D, PPIAL4, NBPf15, NBPf15, SRGAP2, GPR89A, PDZK1, CD160, PIAS3, ITGA10, PEX11B, RBM8A, TXNIP, HFE2, NBPf10, PDE4DIP, RBM8A, TARSY
			Фокална	2	Рефрактерна	3	Генерализирани	2	
	del1q22	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	ASHIL
	dup1p12	1	Фокална	1	Контролирана	1	Фокални	1	NOTCH2, NBPf8, NBPf15
	dup1p13.3	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	VAV3, NRAS, NGF, CSF1
2	dup1q21	2	Генерализирана	2	Рефрактерна	2	Генерализирани	2	SYT11, RIT1, ASH1L, LMNA, PBX1, FCGR2A
	dup1q31	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	KCNH1, NEGR1, RGS7
	del2p16.3	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Фокални	1	NRXN1
	del2p21	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	EML4
	del2q22	1	Фокална	1	Контролирана	1	Фокални	1	HNMT
	del2q24.3	2	Dravet sy	2	Рефрактерна	2	Генерализирани	2	SCN1A SCN9A SCN7A GALNT3 TTC21B
	del2q33	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Фокални	1	SUMO1, NOP58, BMPR2, WDR12, CARF, NBEAL1, ABI2, RAPH1, CD28, CTLA4, ICOS, NRP2, NDUFS1, EEF1B, GPR1, ADAM23, FASTKD2, CPO, KLF7
3	dup2q13	2	Генерализирана	2	Контролирана	2	Генерализирани	2	PHP1, RGPd6, MALL,
	del3p25.3p25.2	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	SRGAP3, SETD5
	del3q29	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	DLG1, PAK2, FBXO45, TFRC
	dup3p11.1	2	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Фокални	2	
					Контролирана	1			
4	Dup3p25.2p24.1	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	RAF1, PPARG, SATB1, RARB, TOP2B, THRB, TGFB2
	dup3p26.3	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	CHL1, CNTN4, SETD5, SRGAP3
	del4p15-16	6	Генерализирана	4	Рефрактерна	4	Генерализирани	3	SLIT2, KCNIP4, RBPI, PPP2R2C, SLC34A2, NSD2, LETM1, WHSC2
			West Sy	2	Контролирана	2	Хипсаритмија	2	
							Фокални	2	
5	del4q13	2	Фокална	1	Контролирана	1	Фокални	1	EPHA5, ADGRL3
			Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	
	dup4q25	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	PITX2, NEUROG2
	dup4q32	1	Фокална	1	Контролирана	1	Фокални	1	FSTL5, LRBA, HAND2
5	del5q35.2	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	NSD1, NOP16, LTB, FAF2, GPRIN1, SNCB, UNC5A, HK3, UIMC1, ZNF346, FGFR4

	dup5p15	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	SDHA, PDCD6, AHRR, EXOC3, SLC9A3, CEP72, TPPP, TRIP13, NKD2, SLC12A7
6	del6p24	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	TFAP2A, GCNT2, PAK1IP1, TMEM14C, MAK, GCM2, SYCP2L, ELOVL2, ERVFRD-1, NEDD9
	del6p25	2	Фокална Генерализирана	1 1	Рефрактерна	2	Фокални 2	2	DUSP22, RREB1, DSP
	del6q16.1	1	West Sy	1	Рефрактерна	1	Хипсаритмија	1	POU3F2, FBXL4
	del6q22	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	PLN, NUS1, FIG4, EPHA7
	dup6p25.3	1	West Sy	1	Рефрактерна	1	Хипсаритмија	1	GMDS, WRNIP1
7	dup7q31.1	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	IMMP2L, DOCK4, GPR85
	dup7q35	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	CNTNAP2
8	del8p23.3	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	FBXO25, DLGAP2, ARHGEF10, MYOM2, CSMD1
	del8q11	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	SLC20A2
	del8q13	2	Генерализирана	2	Контролирана	2	Генерализирани	2	EBF2, RIMS2, SULF1, COPS5
	dup8p11.21p11.1	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	FGFR1, ANK1, PLAT
	dup8p23	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	DLGAP2, CLN8, CSMD1
9	del9p24.3	4	Генерализирана	4	Рефрактерна Контролирана	2 2	Генерализирани Фокални 2	2 2	DOCK8, KANK1, DMRT1, DMRT3, DMRT2, SMARCA2, VLDLR, KCNV2, PUM3, RFX3
	del9q31.1	3	Генерализирана	3	Контролирана Рефрактерна	1 2	Генерализирани Фокални	2 1	ZNF462, TXN, KLF4
	dup9p23	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Фокални	1	PTPRD, NFIB, VLDLR
	dup9q34	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Фокални	1	EHMT1, NOTCH1, COL5A1, ABL1, TSC1
10	del10q11.22	2	Генерализирана West sy	1 1	Контролирана Рефрактерна	1 1	Генерализирани Хипсаритмија	1 1	GPRIN2, RET, ANKRD26
	del10q26.12q26.3	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани		DOCK1, EBF3, FGFR2, PTPRE, EBF3
	Del10q26.3	1	Фокална	1	Контролирана	1	Фокални	1	
	dup10p13	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	OPTN, GATA3, DIP2C
	dup10q11.22	3	Генерализирана Фокална	2 1	Рефрактерна Контролирана	1 2	Генерализирани Фокални	1 2	GPRIN2, SYT15, ZNF33B
	dul10q22.2q23.1	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	KCNMA1
	dup10q25.3	1	Фокална	1	Контролирана	1	Фокални	1	CUX1
11	dup11p11.2	2	Генерализирана	2	Контролирана Рефрактерна	1 1	Генерализирани	2	PTPRJ
	dup11q11	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	
12	del12p13	1	Фокална	1	Рефрактерна	1	Фокални	1	GRIN2B
	dup12p13	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Фокални	1	CACNA1C, GRIN2B, ERC1, CCND2, GNB3, CLEC4E
13	dup13q12	1	Фокална	1	Рефрактерна	1	фокални	1	SGCG, SACS
14	del14q11.2	12	Генерализирана	9	Контролирана	4	Генерализирани	7	

		West Sy	2			Хипсаритмија	2	CHD8, SUPT16H, MYH6
		Фокална	1	Рефрактерна	8	Фокални	3	
	del14q32.33	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1 KIAA0125
	dup14q32.33	8	Генерализирана	5	Рефрактерна	4	Фокални	4 KIAA0125
			Фокална	3	Контролирана	4	Генерализирани	4
15	del15q11	4	Генерализирана	3	Контролирана	2	Фокални	1 MKRN3, MAGEL2, NDN, PWRN2, NPAP, SNRPN, PWAR5, SNORD116-1, IPW, PWAR1, SNORD115-1, UBE3A, ATP10A, GABrB, GABRA5, GABRG3, OCA2, HERC2
			West Sy	1	Рефрактерна	2	Генерализирани	2
	del15q24	1	Фокална/	1	Контролирана	1	Фокални	1 SIN3A, CYP11A1, CSK
	dup15q11.2	3	Генерализирана	3	Рефрактерна	3	Генерализирани	2 NIPA1, NIPA2, CYFIP1, TUBGCP5
							Фокални	1
	dup15q13	2	Генерализирана	2	Рефрактерна	2	Фокални	1 CHRNA7
							Генерализирани	1
	dup15q26	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1 IGF1R, MEF2A, CHD2
16	del16p11.2	4	West Sy	1	Рефрактерна	2	Хипсаритмија	1 BOLA2, SLX1B, SLX1A, SPN, QPRT, KIF22, MAZ, PRRT2, PAGR1, MVP, SLC7A5P1, PRRT2, KCTD13, TAOK2, SEZ6L2
			Генерализирана	3	Контролирана	2	Генерализирани	2 BOLA2, SLX1B, SLX1A, PAGR1, CDIPT, SEZ6L2, KCTD13, HIRIP3, DOC2A, FAM57B, ALDOA, PPP4C, TBX6, YPEL3, GDDP3, MAPK3
							Фокални	1
	del16p13	2	West Sy	1	Контролирана	2	Хипсаритмија	1 MAPK8IP3, NME3 MRPS34, EME2, SPSB3, NUBP2, IGFALS, HAGH, FAHD1
			Генерализирана	1			Генерализирани	1
	del16q24.3	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1 FANCA
	dup16p11.2	3	Генерализирана	3	Контролирана	3	Фокални	3 SPN, QPRT, KIF22, MAZ, PRRT2, PAGR, MVP, CDIPT, SEZ6L2, KCTD13
	dup16q22.2q24.3	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1 ANKRD11, CDH1, CDT1, FBXO31
17	del17p11.2	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1 TNFRSF13B, MPRIP, PLD6, FLCN, COPS3, NT5M, MED9, RASD1, PEMD
	del17q11.23	1	West Sy	1	Рефрактерна	1	Хипсаритмија	1
	dup17p11.2	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1
	dup17q21	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1 KANSL1, MAPT, CRHR1, SPPL2, STH
18	del18p	1	West Sy	1	Рефрактерна	1	Хипсаритмија	1 TGIF1, LAMA1, SMCHD1
	dup18p11	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1 ENOSF1, LAMA1, ANKRD12, USP14, THOC1, COLEC12, CETN1, CLUL1, TYMS, PTPRM
19	del19p13	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1 CACNA1A
20	del20p11	1	Фокална	1	Рефрактерна	1	Фокални	1 BMP2, DNMT3B, ASXL1
	del20q11	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1 ASXL1, DNMT3B, KIF3B
21	del21q22.3	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	генерализирани	1 DYRK1A, KCNJ6, PCNT

22	del22q11.21	4	Генерализирана	4	Контролирана	4	Фокални Генерализирани	2 2	ZNF74, SCARF2, MED15, PI4KA, SERPIND1, SNAP29, CRKL, LZTR1, THAP7, P2RX6, SLC7A4, TBX1
	dup22q11.21	2	Генерализирана	2	Контролирана	2	Генерализирани	1	XKR3, IL17RA PRODH, DGCR2, DGCR14, TSSK, GSC2, SLC25A, CLTCL1, HIRA, TBX1, DGCR8, XKR3, CECR1, CECR2, SLC25A18, ATP6Y1E1, MICAL3, PEX26, SLC25A, PRAME, GGTL2, MIR650
X	delXp21.3	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	IL1RAPL1
	delXp22.12	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Фокални	1	CNKS2R2 SOX
	delXq22.3q26.3	1	West Sy	1	Рефрактерна	1	Хипсаритмија	1	PLP1, ATP7A, PRPS1, NLGN3, GPC3, PHF6, HPRT1
	dupXp11.22	2	Генерализирана	2	Контролирана	2	Генерализирани	2	HUWE1, KDM5C, IQSEC2, SHROOM4
	dupXp11.23	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	Генерализирани	1	IQSEC2
	dupXp22.33	2	Генерализирана	2	Контролирана Рефрактерна	1 1	Генерализирани Фокални	1 1	MECP2, IQSEC2, HUWE1, KDM5C, OPHN1, DCX
	dupXq26.3	1	Генерализирана	1	Контролирана	1	Генерализирани	1	
Y	dupYp11.22	1	Генерализирана	1	Рефрактерна	1	фокални	1	
	dupYq11.23	4	Генерализирана Фокална West Sy	2 1 1	Рефрактерна Контролирана	3 1	Фокални генерализирани хипсаритмија	2 1 1	CDY1, CSPG4P1Y, GOLGA2P2Y, DAZ3, DAZ2, BPY2

del – микроделеција; *dup* – микродупликација; *West Sy* – *West* синдром; *Dravet sy* – *Dravet* синдром; *EEG* – електроенцефалографски наод (генерализирани, фокални, хипсаритмија). Контролирана – фармакореспонзивна епилепсија; Рефрактерна – фармакорезистентна епилепсија. OMIM – Online Mendelian Inheritance in Map база на гени поврзани со моногенски заболувања. Бр – број на пациенти со таква карактеристика.

Во табелата се наведени и OMIM гени локализирани во рамките на идентификуваните CNVs региони, кои се потенцијално поврзани со невроразвојни нарушувања и епилепсија. Табелата овозможува преглед на генотипско-фенотипската корелација помеѓу CNVs и клиничките и електрофизиолошките карактеристики кај пациентите со епилепсија.

7.11.8. Асоцијација помеѓу специфични CNVs локуси и рефрактерна епилепсија

Фокусирана анализа на најчестите и клинички најрелевантни CNV-региони во Група А (1q21.1, 2q24.3, 10q11.22, 14q11.2, 15q11, 16p11.2) покажа изразена фенотипска варијабилност, но не утврди статистички значајна асоцијација помеѓу присуството на овие региони и рефрактерноста како терапевтски исход. Анализата на поврзаноста помеѓу најчестите рекурентни CNV-локуси и рефрактерната епилепсија беше извршена со Pearson χ^2 тест и likelihood-ratio (LR) χ^2 тест, а кај подгрупите со мала фреквенција беше дополнително применет Fisher's exact test. Големината на ефектот беше проценета со Cramer's V (види Табела бр.80).

Регионот 1q21.1 (делеција и дупликација; n=9) беше асоциран претежно со генерализирана епилепсија, со мешана распределба на контролирани и рефрактерни случаи. ЕЕГ-наодот најчесто покажуваше фокални или генерализирани испади. Засегнатите гени (вклучувајќи SRGAP2, RBM8A, ASH1L, LMNA и други) се поврзани со невноразвој и синаптичка функција. И покрај клиничката хетерогеност, статистичката анализа не покажа значајна асоцијација со рефрактерноста. Кај регионот 1q21.1 (делеција и дупликација) 44.4% од пациентите беа со рефрактерна епилепсија (4/9), без статистички значајна разлика во споредба со останатите случаи (Pearson $\chi^2=0.94$; p=0.33). Големината на ефектот беше мала (Cramer's V=0.15), што укажува на слаба асоцијација.

Регионот 2q24.3 беше претставен со делеции асоцирани со фенотип конзистентен со Dravet синдром. Овој регион ги опфаќа гените SCN1A, SCN9A и SCN7A, кои кодираат напон-зависни натриумски канали и имаат клучна улога во регулацијата на невронската експитабилност. Во анализираната кохорта, пациентите со 2q24.3 делеција манифестираа рано започнување на напади, генерализирани ЕЕГ-испади и рефрактерен тек, што укажува на силна генотипско-фенотипска корелација. Иако поради малата големина на подгрупата не може да се изведе цврст статистички заклучок на ниво на целата група, клиничката конзистентност ја нагласува патогенетската релевантност на овој регион. Регионот 2q24.3 беше застапен кај двајца пациенти, при што двата случаи беа рефрактерни (100%). И покрај оваа клиничка конзистентност, Fisher's exact test не покажа статистички значајна асоцијација (p=0.50), што е очекувано со оглед на екстремно малата големина на подгрупата. Pearson и LR χ^2 тестовите имаат ограничена применливост во вакви услови поради нулта фреквенција во една ќелија. Cramer's V изнесуваше 0.19, што укажува на мала до гранично умерена големина на ефектот, но без статистичка потврда.

Регионот 10q11.22 (делеција и дупликација; n=5) беше поврзан со генерализирана епилепсија, со приближно еднаква распределба на контролирани и рефрактерни случаи. ЕЕГ-фенотипот беше претежно генерализиран. Засегнатите гени (GPRIN2, RET, ANKRD26, SYT15, ZNF33B) се вклучени во невронска сигнализација. Кај 10q11.22 (делеција и дупликација) 40% од пациентите беа рефрактерни (2/5), без значајна асоцијација со исходот (Pearson $\chi^2=0.90$; $p=0.37$; Cramer's $V=0.14$).

Регионот 14q (особено 14q11.2 и 14q32.33) беше најзастапен меѓу испитаниците, со доминантна клиничка презентација на генерализирана епилепсија и честа појава на хипсаритмија кај пациентите со West синдром. Регионот 14q11.2 беше еден од најзастапените локуси (n=12), при што 66.7% од пациентите имаа рефрактерен тек. Сепак, статистичката анализа не покажа значајна поврзаност со рефрактерноста (Pearson $\chi^2=0.46$; $p=0.50$), а големината на ефектот беше мала (Cramer's $V=0.11$).

Кај регионот 15q (особено 15q11–q13 и 15q13) беше забележана зголемена зачестеност на рефрактерна епилепсија, особено кај дупликациите на 15q11.2 и 15q13. Овие региони опфаќаат гени со докажана улога во регулацијата на синаптичката ексцитабилност и инхибиторната невротрансмисија (вклучувајќи CHRNA7 и GABA-рецепторските гени GABRB3, GABRA5 и GABRG3), што обезбедува биолошка основа за потешок фенотип. Кај 15q11 (делеција и дупликација) 71.4% од пациентите беа рефрактерни (5/7). Иако процентуално ова претставува повисока зачестеност во споредба со останатите локуси, разликата не достигна статистичка значајност (Pearson $\chi^2=0.58$; $p=0.45$), при мала големина на ефектот (Cramer's $V=0.12$).

Регионот 16p, особено 16p11.2, покажа најизразена фенотипска специфичност. Овој наод е во согласност со функционалната улога на гените во регионот (вклучувајќи PRRT2, KCTD13, MAPK3 и SEZ6L2) во невронската мрежна организација и синаптичката регулација. Регионот 16p11.2 (делеција и дупликација) покажа 42.9% рефрактерност (3/7), без статистички значајна асоцијација (Pearson $\chi^2=0.86$; $p=0.36$), и мала големина на ефектот (Cramer's $V=0.14$).

Севкупно, ниту еден од анализираните CNV-локуси не покажа статистички значајна поврзаност со рефрактерната епилепсија ($p>0.05$ за сите локуси). Вредностите на Cramer's V (0.10–0.19) укажуваат на мала големина на ефектот, што дополнително ја потврдува слабата асоцијација. Иако кај одредени региони (особено 14q11.2 и 15q11) се забележува повисока номинална зачестеност на рефрактерни случаи, овие разлики не се статистички

потврдени, најверојатно поради ограничената големина на подгрупите и намалената статистичка моќ.

Табела бр. 80 Асоцијација помеѓу специфични CNVs локуси и рефрактерна епилепсија

CNVs локус	Рефрактерна	Контролирана	Вкупно	Pearson χ^2	LR χ^2	Fisher's exact	p-вредност	Cramer's V
1q21.1 (делеција + дупликација)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9	0.9435	0.9317	0.450	0.331	0.1517
2q24.3	2 (100%)	0	2	1.4893	2.2144	0.502	0.137	0.1906
10q11.22 (делеција + дупликација)	2 (40%)	3 (60%)	5	0.8962	0.7931	0.633	0.369	0.1402
14q11.2	8 (66.7%)	4 (33.3%)	12	0.4620	0.4691	0.729	0.497	0.1062
15q11 (делеција + дупликација)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	7	0.5780	0.5990	0.679	0.447	0.1187
16p11.2 (делеција + дупликација)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7	0.8550	0.8425	0.421	0.355	0.1444

Прикажани се апсолутниот број и процентуалната распределба на рефрактерни и контролирани случаи по локус, како и резултатите од Pearson χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тестот. Кај подгрупи со мала бројност е применет Fisher's exact test. Статистичката значајност е дефинирана при $p < 0.05$. Големината на асоцијацијата е проценета со Cramer's V.

Влијание на рекурентните CNV локуси врз ризикот за фармакорезистентна епилепсија: униваријантна логистичка регресиона анализа

Со цел да се процени потенцијалната поврзаност помеѓу избраните рекурентни CNV-локуси и рефрактерната епилепсија кај пациентите од Група А, беше спроведена униваријантна логистичка регресиона анализа. Рефрактерната епилепсија беше дефинирана како бинарен исход (рефрактерна наспроти контролирана), а секој CNV-локус беше анализиран како независна дихотомна варијабла (присутен/неприсутен локус). Резултатите се изразени како odds ratio (OR) со 95% довербени интервали (CI), придружени со Wald χ^2 и likelihood-ratio (LR) χ^2 тестови (види Табела бр.81).

Кај регионот 1q21.1 (делеција и дупликација; $n=9$), 44.4% од пациентите беа со рефрактерна епилепсија. Пресметаниот OR изнесуваше 0.48 (95% CI 0.10–2.14; $p=0.336$), Wald χ^2 (0.92) и LR χ^2 (0.93) тестовите беа конзистентни со овој наод.

Кај 2q24.3 ($n=2$), двата пациенти беа со рефрактерна епилепсија (100%). Поради отсуство на контролирани случаи во оваа подгрупа, користен е Fisher's exact test кој не покажа

статистички значајна разлика ($p=0.502$), што е очекувано со оглед на екстремно малата бројност.

Регионот 10q11.22 (делеција и дупликација; $n=5$) покажа 40% рефрактерност. OR изнесуваше 0.42 (95% CI 0.06–2.86; $p=0.379$), што сугерира тенденција кон пониска веројатност за рефрактерен тек, но без статистичка значајност. И овде довербениот интервал е широк, што укажува на мала прецизност на проценката.

Кај 14q11.2 ($n=12$), 66.7% од пациентите беа рефрактерни. OR изнесуваше 1.63 (95% CI 0.39–6.62; $p=0.499$), што укажува на номинално зголемена веројатност за рефрактерност, но без статистичка потврда. Иако процентуално рефрактерноста е повисока, довербениот интервал е широк и ја опфаќа единицата, што ја ограничува интерпретацијата.

Кај 15q11 (делеција и дупликација; $n=7$), 71.4% од пациентите имаа рефрактерна епилепсија. OR изнесуваше 1.97 (95% CI 0.33–11.6; $p=0.453$). Иако оваа вредност номинално укажува на речиси двојно повисоки odds за рефрактерност, широкиот довербен интервал (со горна граница >10) укажува на значајна статистичка нестабилност и недоволна моќ за сигурна проценка.

Табела бр. 81 Униваријантна логистичка регресиона анализа на асоцијацијата помеѓу рекурентните CNV локуси и ризикот за рефрактерна епилепсија кај пациентите од Група А

CNV локус	Рефрактерна	Контролирана	Вкупно	OR	95% CI	SE	Wald χ^2	p	LR χ^2
1q21.1 (делеција + дупликација)	4 (44.4%)	5 (55.6%)	9	0.48	0.10-2.14	0.366	0.92	0.336	0.93
2q24.3	2 (100%)	0	2	-	-	-	-	0.502	-
10q11.22 (делеција + дупликација)	2 (40%)	3 (60%)	5	0.424	0.06-2.86	0.413	0.77	0.379	0.79
14q11.2	8 (66.7%)	4 (33.3%)	12	1.625	0.39-6.62	1.165	0.46	0.4985	0.47
15q11 (делеција + дупликација)	5 (71.4%)	2 (28.6%)	7	1.973	0.33-11.6	1.786	0.56	0.4526	0.60
16p11.2 (делеција + дупликација)	3 (42.9%)	4 (57.1%)	7	0.464	0.08-2.41	0.390	0.83	0.3618	0.84

Прикажани се апсолутниот број и процентуалната распределба, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), стандардна грешка (SE), Wald χ^2 тест и likelihood-ratio (LR) χ^2 тест. Кај подгрупи со нулта фреквенција статистичката значајност е проценета со Fisher's exact test. Статистички значајна разлика е дефинирана при $p<0.05$. Вредности на $OR > 1$ укажуваат на зголемен ризик, додека $OR < 1$ укажуваат на намален ризик, а Wald χ^2 тестот ја проценува статистичката значајност на секој предиктор. Референтна група е составена од сите останати CNVs идентификувани во Група А.

Регионот 16p11.2 (делеција и дупликација; $n=7$) покажа 42.9% рефрактерност, со OR од 0.46 (95% CI 0.08–2.41; $p=0.362$). Овој наод укажува на тенденција кон пониска веројатност за рефрактерен тек, но без статистички значајна асоцијација.

Сумирано, униваријантната логистичка регресија не утврди статистички значајна поврзаност помеѓу ниту еден од анализираните CNV-локуси и рефрактерната епилепсија ($p>0.05$ за сите анализи). Широките довербени интервали кај повеќето локуси укажуваат на ограничена статистичка моќ, што најверојатно е резултат на малата бројност на подгрупите. Овие резултати сугерираат дека присуството на поединечен рекурентен CNV-локус, разгледувано изолирано, не претставува независен предиктор за рефрактерен тек на болеста во рамки на анализираната кохорта.

7.11.9. Мултиваријантна логистичка регресија анализа на предиктори за рефрактерна епилепсија

Со цел да се идентификуваат независните предиктори за рефрактерна епилепсија кај децата со мали хромозомски промени, беше спроведена мултиваријантна логистичка регресиона анализа во која беа вклучени клинички, електроенцефалографски и генетски параметри. Во моделот како независни варијабли беа вклучени типот на CNV (микроделеција наспроти микродупликација), возраста при појава на првиот епилептичен напад, возраста при поставување на дијагноза, типот на епилептичен напад, генерализирана епилепсија како и клиничко-електрофизиолошките карактеристики (West синдром, EEG хипсаритмија и генерализирани избивања). Зависната варијабла беше терапевтскиот исход (0 = контролирана епилепсија, 1 = рефрактерна епилепсија). Резултатите се прикажани како odds ratio (OR) со 95% довербени интервали (CI), придружени со Wald χ^2 тест и p -вредности.

Поради висок степен на преклопување помеѓу West синдромот и EEG хипсаритмијата, овие варијабли не беа истовремено вклучени во финалниот модел поради ризик од мултиколинеарност. Анализирани се две модели на мултиваријантна логистичка регресија со слична структура на варијабли (*види табела бр.82*).

Во првиот мултиваријантен модел беа вклучени клинички (возраст при дијагноза <1 година, возраст при прв напад <1 година, тип на напад), EEG (генерализирани избивања) и генетски предиктори (микроделеција наспроти микродупликација). Возраста при дијагноза <1 година ($p=0.847$) и возраста при прв напад <1 година ($p=0.722$) не покажаа статистички значајна асоцијација со исходот. Во однос на типот на напад (референтен: фокален), полиморфните напади претставуваа силен и независен предиктор (OR=14.79; 95% CI 2.89–

75.7; $p=0.001$), додека West синдромот не беше статистички значаен ($p=0.729$). Генерализираните ЕЕГ-избивања ($p=0.701$) и микроделецијата во однос на микродупликација ($p=0.439$) не покажаа независна поврзаност. И покрај тоа, глобалната проценка на моделот беше високо статистички значајна (joint Wald $\chi^2(6)=25.11$; $p=0.0003$; LR $\chi^2(6)=34.04$; $p<0.001$), што укажува дека моделот како целина има добра дискриминативна способност.

Табела бр. 82 Мултиваријантна логистичка регресија анализа на предиктори за рефрактерна епилепсија

Модел 1					
Предиктор	SE	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Клинички предиктори					
Возраст при дијагноза < 1 година	0.730	0.036	0.847	0.846	0.15-4.59
Возраст при прв напад < 1 година	1.11	0.129	0.722	1.34	0.26-6.84
Тип на напад (референтен: фокален)					
Полиморфен напад	12.32	10.43	0.001*	14.79	2.89-75.7
West syndrome	1.850	0.122	0.729	1.52	0.14-16.4
ЕЕГ предиктори					
Генерализирани избивања	0.968	0.144	0.701	1.32	0.31-5.55
Генетски предиктори (CNVs)					
Микроделеција (vs микродупликација)	0.669	0.592	0.439	1.43	0.57-3.58
Joint Wald chi2 (6) = 25.11 p= 0.0003* Likelihood-ratio (LR) $\chi^2(6)$ = 34.04 p=0.0000*					

Модел 2					
Предиктор	SE	Wald χ^2	p-вредност	OR	95% CI
Клинички предиктори					
Возраст при дијагноза < 1 година	0.754	0.026	0.870	0.867	0.15-4.77
Возраст при прв напад < 1 година	1.11	0.116	0.736	1.32	0.26-6.84
Тип на напад (референтен: фокален)					
Полиморфен напад	6.487	18.40	0.000*	11.43	3.75-34.7
Генерализирана епилепсија	1.080	0.476	0.488	1.59	0.42-6.01
ЕЕГ предиктори					
Хипсаритмија	3.071	0.384	0.537	2.29	0.16-31.7
Генетски предиктори (CNVs)					
Микроделеција (vs микродупликација)	0.674	0.624	0.432	1.44	0.57-3.60
Joint Wald chi2 (6) = 25.22 p= 0.0003* Likelihood-ratio (LR) $\chi^2(6)$ = 34.38 p=0.0000*					

Прикажани се стандардната грешка (SE), Wald χ^2 статистиката, p-вредноста, odds ratio (OR) со 95% довербен интервал (CI), како и глобалната значајност на моделот (joint Wald χ^2 и likelihood-ratio χ^2 тест). Референтни категории: фокален тип на напад, фокална епилепсија и микродупликација кај CNVs. *Статистичка значајност е дефинирана при $p<0.05$.

Во вториот мултиваријантен модел беа вклучени слични клинички предиктори, но наместо West синдром беше вклучена генерализирана епилепсија, а од ЕЕГ-предикторите – хипсаритмија. Возраста при дијагноза <1 година ($p=0.870$) и возраста при прв напад <1 година ($p=0.736$) повторно не беа значајни предиктори. Полиморфните напади останаа единствениот силен и независен предиктор (OR=11.43; 95% CI 3.75–34.7; $p<0.001$). Генерализираната епилепсија ($p=0.488$), хипсаритмијата ($p=0.537$) и микроделецијата

($p=0.432$) не покажаа статистички значајна асоцијација. И овој модел беше глобално статистички значаен (joint Wald $\chi^2(6)=25.22$; $p=0.0003$; LR $\chi^2(6)=34.38$; $p<0.001$).

8. ДИСКУСИЈА

8.1. Интерпретација на главните резултати и споредба со податоци од литературата

8.1.1. Контекст и дизајн на кохортата

Во анализираната кохорта (N=404) е регистрирана многу висока фреквенција на детектирани мали хромозомски промени (CNVs) – 323/404 (80%). Ваквиот процент упатува дека станува збор за клинички селектирана популација (терцијарен/супспецијалистички контекст), во која генетската анализа е насочена кон пациенти со изразен невроразвоен и/или синдромски фенотип. Во литературата, токму фенотипската селекција (развоен застој/интелектуална попреченост, конгенитални аномалии, дизморфија) се опишува како фактор што значајно го зголемува дијагностичкиот принос на хромозомската микроареј анализа (aCGH) и ја обликува дистрибуцијата на геномските наоди во кохортите (Miller et al., 2010; Battaglia et al., 2013).

8.1.2. Дистрибуција на малите хромозомски промени (CNVs)

Тип на CNV: доминација на микроделеции

Во рамки на CNV-позитивните пациенти (N=323), микроделециите се најчести (51,4%), потоа микродупликациите (32,8%), додека комбинираниите варијации (делеција + дупликација) се најретки (15,8%). Овој распоред е конзистентен со честите клинички набљудувања дека делециите во просек имаат појасен фенотипски ефект преку механизми на хаплоинсуфициенција и затоа се релативно често препознаени во клинички серии (Mefford, 2014; Watson et al., 2014).

Нема разлики во типот на CNV меѓу Група А и Група Б1

Во Табела 11, дистрибуцијата на CNV подтиповите меѓу Група А и Група Б1 не покажува статистички значајна разлика ($p>0,05$), со ниска јачина на асоцијација (Cramer's $V\approx 0,11$). Овој резултат сугерира дека типот на CNV (делеција/дупликација/комбинирани) не е главен фактор што ја разликува клиничката групација, што е очекувано бидејќи фенотипот кај CNVs е под влијание на многу поспецифични елементи (големина на варијантата, генска содржина, рекурентност, пенетрантност), кои не се опфатени со груба категоризација „делеција vs дупликација“ (Mefford, 2014).

8.1.3. Асоцијација CNVs–епилепсија: статистички силен наод, но критична интерпретација

Статистички резултат

Резултатите покажуваат високо значајна асоцијација меѓу присуството на CNVs и епилепсија ($\chi^2=116,4$; $p<0,001$; Cramer's $V=0,537$). На прв поглед, ова би се толкувало како силна врска меѓу CNVs и епилепсија, што е во согласност со бројни студии кои покажуваат дека ретки/патогени CNVs придонесуваат кон ризикот за различни форми на епилепсија и особено кон епилептични енцефалопатии (Mefford et al., 2010; Mefford et al., 2011).

Зошто насоката на асоцијацијата е „обратна“ од типичното очекување

Сепак, клучна особеност во нашите податоци е дека CNVs се присутни кај сите пациенти без епилепсија ($216/216 = 100\%$), додека кај пациентите со епилепсија CNVs се присутни кај $56,9\%$ ($107/188$). Оваа насока не е типичната популациска логика „епилепсија $\rightarrow$ повеќе CNVs“, туку е директен одраз на структурата на кохортата и дефиницијата на групите: Група Б1 претставува CNV-позитивна група без епилепсија (па затоа „без епилепсија“ = 100% CNV), додека Група Б2 претставува епилепсија без детектирани CNVs (па затоа дел од „со епилепсија“ се CNV-негативни).

Поради ова, χ^2 и Cramer's V ја мерат групната конструкција и контрастот меѓу дизајнираните подгрупи, а не „природна“ етиолошка врска во неконструирана популација. Ваквата појава е класичен пример како селекцијата на пациенти и критериумите за вклучување може да создадат многу силни асоцијации кои се валидни статистички, но се условени од дизајнот (Miller et al., 2010; Battaglia et al., 2013).

Типот на CNV како предиктор за епилепсија (Табела 13)

Во анализата каде типот на CNV се разгледува како потенцијален предиктор за епилепсија, микроделециите не се разликуваат од микродупликациите ($OR\approx 1,05$; $p=0,843$), а комбинираниите варијации покажуваат само граничен тренд ($OR\approx 1,89$; $p=0,068$), без глобална значајност. Ова е во согласност со концептот дека „делеција vs дупликација“ е премногу груба категоризација за да предвиди епилептичен фенотип, бидејќи ризикот за епилепсија е силно зависен од конкретниот локус/геномски регион (на пр. рекурентни региони како 15q13.3, 16p13.11, 15q11.2) и од генската содржина, а не само од насоката на хромозомската промена (Mefford et al., 2010; Mullen et al., 2013).

8.1.4. Демографски карактеристики: пол и CNVs/епилепсија (Табела 14)

Дистрибуција по пол и статистичка незначајност

Во целата кохорта има доминација на машки пол (61,4%), што е чест наод во клинички серии со невроразвојни нарушувања поради комбинација од биолошки и реферални фактори. Сепак, кај нас не е утврдена статистички значајна поврзаност меѓу полот и присуството на CNVs, ниту меѓу полот и присуството на епилепсија ($p > 0,05$), при многу ниски Cramer's V ($\approx 0,02-0,04$). Ова сугерира дека, во рамки на оваа кохорта, полот нема независна дискриминативна улога за геномскиот исход или за епилепсијата, што е конзистентно со ставот дека CNVs како класа варијанти не се „пол-специфични“, туку се фенотипски и локус-специфични (Mefford, 2014).

8.1.5. Клинички карактеристики на пациентите

Клинички карактеристики кај групите: товар на невроразвојни нарушувања и групни разлики

Во анализираната кохорта ($N=404$) се евидентира висок кумулативен товар на невроразвојни нарушувања: моторен дефицит кај 66,3%, ментален дефицит кај 87,9% и дизморфија кај 77,7% од пациентите. Овој профил е очекуван кај клинички селектирани пациенти упатени на цитогеномска дијагностика (arrayCGH/FISH) и/или невролошка евалуација поради епилепсија, бидејќи синдромските презентации со интелектуална попреченост, моторни нарушувања и дисморфични карактеристики имаат повисока веројатност да носат генетска етиологија (Miller et al., 2010; Vickers et al., 2019). Дополнително, епилепсијата и интелектуалната попреченост често коегзистираат, со тенденција кон поголема клиничка тежина и потреба за мултидисциплинарен пристап, што дополнително ја објаснува висината на забележаниот фенотипски товар во оваа кохорта (Kerr, 2015).

Статистички значајните разлики меѓу групите ($p < 0,01$) за моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија, со ефект-големини од слаба до умерена јачина (Cramer's V $\approx 0,18-0,27$), упатуваат дека групната структура (А, Б1, Б2) не е само формална класификација, туку носи систематски различни фенотипски профили. Конкретно, високиот процент на дизморфија во Група Б1 (97,7%) најверојатно рефлектира упатувачка пристрасност (ascertainment bias): пациенти со изразени дисморфични/синдромски карактеристики почесто се насочуваат кон цитогеномско тестирање, што е конзистентно со клиничките препораки за микроареј како тест од прва линија кај ИП со конгенитални аномалии и/или

дизморфизам (Miller et al., 2010; Henderson et al., 2014). Исто така, повеќе студии покажуваат дека присуството на дизморфични карактеристики значајно ја зголемува дијагностичката добивка од aCGH, што индиректно ја поддржува интерпретацијата за фенотипското збогатување во подгрупи со доминантна дизморфија (Chan et al., 2018).

Отсуството на статистички значајни разлики по пол и занемарливите вредности на Cramer's V дополнително сугерираат дека во оваа кохорта полот не претставува релевантен стратификациски фактор за клиничката презентација на испитуваните фенотипови, што е во согласност со најголемиот дел од геномските студии каде фенотипскиот товар во ИП и CNV-поврзаните синдроми е пред сè детерминиран од локус-специфичната генска содржина, а не од полот (Mefford, 2014).

Предиктори за CNVs: доминантна улога на дизморфијата

Логистичката регресија покажува дека дизморфијата е силен независен предиктор за присуство на CNVs ($OR \approx 7,9$; $p < 0,001$), додека моторниот и менталниот дефицит не достигнуваат статистичка значајност. Овој наод е клинички логичен и методолошки конзистентен со литературата: дисморфичните карактеристики, особено кога се придружени со конгенитални аномалии и глобално невrorазвојно заостанување, се типичен „синдромски сигнал“ што ја зголемува веројатноста за детекција на клинички релевантни CNVs со aCGH (Miller et al., 2010; Vickers et al., 2019). Практично, резултатите ја потврдуваат дијагностичката вредност на систематски клинички преглед со дизморфолошка проценка како дел од тријажата за генетско тестирање, бидејќи дизморфизмот не е само придружна карактеристика туку фенотипски маркер кој ја концентрира веројатноста за цитогеномско наоѓање (Chan et al., 2018).

Од друга страна, фактот што моторниот и менталниот дефицит не се значајни предиктори за CNVs во овој модел не мора да значи дека нема биолошка врска, туку може да се објасни со фенотипска „сатурација“ во кохортата (високи базични стапки на дефицити во сите групи) и со хетерогеноста на причините за моторен/когнитивен дефицит, кои не се ограничени само на CNVs (Miller et al., 2010). Во клинички селектирана кохорта каде голем дел од пациентите имаат ИП, дизморфијата може да стане посспецифичен дискриминатор за CNV-позитивност отколку самиот когнитивен дефицит.

Клинички карактеристики кај пациенти со епилепсија: невроразвојна коморбидност и интерпретација на ефектите

Кај пациентите со епилепсија ($n=188$) се забележува висок процент на моторен дефицит (75,5%), ментален дефицит (94,1%) и дизморфија (89,9%), што ја потврдува клиничката реалност дека епилепсијата во педијатриски/невроразвојни контексти често е дел од поширок синдромски или енцефалопатски спектар (Mefford et al., 2010; Mefford, 2014). Анализите покажуваат статистички значајни асоцијации меѓу епилепсијата и моторниот/менталниот дефицит, со слабо до умерено големи ефекти (Cramer's $V \approx 0,16-0,18$). Овие ефект-големини се типични за комплексни клинички фенотипови каде повеќе фактори (генетски, структурни, метаболни) заеднички условуваат ризик и тежина, наместо да постои единствен детерминистички предиктор (Mefford, 2014).

Во униваријантните модели, моторниот дефицит ($OR \approx 2,2$) и интелектуалната попреченост ($OR \approx 3,4$) се значајни предиктори за присуство на епилепсија. Овој резултат е патофизиолошки конзистентен: нарушувањата на невроразвојот и интелектуалната попреченост често делат заедничка етиологија со епилепсијата (на пр. структурни мозочни абнормалности, нарушени синаптички/невронски мрежи и геномски варијанти), па присуството на ИП дејствува како клинички индикатор за зголемен ризик од напади (Mefford et al., 2010; Mullen et al., 2013).

Инверзната асоцијација меѓу дизморфијата и епилепсијата ($OR \approx 0,21$) е особено важна за интерпретација. Овој наод најверојатно не треба да се чита како „заштитен ефект“ на дизморфијата, туку како последица на структурата на групите и упатувачкиот модел: доколку една подгрупа (на пр. Б1) е силно збогатена со синдромски/дизморфични пациенти без епилепсија, ќе се појави статистичка инверзија при агрегатна анализа. Ваквите парадоксални асоцијации се добро познати во клиничката епидемиологија кога дизајнот и констатацијата создаваат нееквивалентни базични веројатности меѓу споредуваните групи (Henderson et al., 2014). Затоа, клиничката порака е дека дизморфијата е силен маркер за генетска етиологија (и CNV-позитивност), но не и директен/универзален маркер за присуство или отсуство на епилепсија.

Рефрактерност и невроразвојни карактеристики: улогата на моторниот дефицит

Во анализата на рефрактерноста, моторниот дефицит се издвојува како значаен предиктор во Група Б2 ($OR \approx 10,3$; $p < 0,05$) и во комбинираната анализа ($OR \approx 3,6$; $p < 0,01$), но не и во Група А. Оваа хетерогеност меѓу групите е клинички смислена: рефрактерната епилепсија

често се поврзува со подлежа на структурна/развојна мозочна патологија и со пошироки невролошки дефицити, каде моторниот дефицит може да биде „сурогат“ маркер за потежок невроразвоен фенотип (Mefford, 2014; Kerr, 2015). Одсуството на значајност во Група А може да се објасни со висока базична застапеност на моторен дефицит во таа група (84,1%), што ја намалува дискриминативната моќ, како и со можни разлики во етиологијата на епилепсијата меѓу групите.

Наспроти тоа, интелектуалната попреченост и дизморфијата не покажуваат стабилна поврзаност со рефрактерноста во овие униваријантни анализи. Ова не ја исклучува нивната клиничка релевантност, туку укажува дека рефрактерноста е мултифакторски исход кој бара модел што ќе ја интегрира етиолошката категорија (генетска/структурна), типот на епилепсија, возраст на почеток, EEG/MRI карактеристики и терапевтски одговор (Mefford, 2014).

Клинички карактеристики во однос на присуството и типот на CNVs: „locus-based“ логика наместо „tin-based“ логика

Асоцијацијата на CNVs со невроразвојните карактеристики покажува јасен образец: присуството на CNVs е значајно поврзано со дизморфија (умерен ефект), но не и со моторен и ментален дефицит. Ова повторно ја нагласува идејата дека дизморфијата е поспецифична фенотипска особина за CNV-позитивност, додека моторниот/менталниот дефицит се фенотипски многу пошироки и етиолошки хетерогени категории (Miller et al., 2010; Vickers et al., 2019).

Дополнително, одсуството на статистички значајни разлики во моторен дефицит, ментален дефицит и дизморфија според „тип на CNV“ (микроделеција/микродупликација/комбинирани), со генерално ниски Cramer's V, е во согласност со современото разбирање дека клиничката експресија не зависи примарно од насоката на варијантата (делеција vs дупликација), туку од конкретниот локус, генска доза и критичните гени во регионот (Mefford, 2014). Геномските студии кај епилепсија покажуваат дека одредени рекурентни микроделеции (на пр. 15q13.3, 16p13.11, 15q11.2) се поврзуваат со ризик за епилепсија и ИП, но тоа е локус-специфичен ефект, а не универзален „ефект на делеции“ (Mefford et al., 2010; Mullen et al., 2013). Затоа, нашите наоди ја поддржуваат практичната препорака дека за генотип–фенотип интерпретација е неопходна фина стратификација според патогеност, големина и генска содржина на CNV, наместо груба класификација по „тип“.

Интересен е резултатот дека микроделециите се статистички значајно асоцирани со повисоки odds за ментален дефицит во моделот каде микродупликацијата е референтна ($OR \approx 2,31$; $p=0,019$), со глобален модел на граница на значајност. Ова може да се толкува како индиректна потврда на концептот на „дозажна чувствителност“, каде губитокот на генски материјал во одредени региони почесто резултира со поизразен когнитивен фенотип; сепак, интерпретацијата треба да остане претпазлива поради агрегирање на хетерогени CNVs во една категорија (Mefford, 2014).

8.1.6. Дистрибуција на епилепсија во однос на CNVs, електроклинички тип и терапевтски исход

Општ контекст и клучни наоди

Во анализираната кохорта од 404 пациенти, епилепсија беше дијагностицирана кај 188 испитаници, при што 107 пациенти имаа детектирани мали хромозомски промени (CNVs), а 81 пациент беа без идентификувана структурна варијација. Добиените резултати покажуваат дека присуството на CNVs е поврзано со потежок клинички фенотип на епилепсија, карактеризиран со поголема зачестеност на рефрактерност и повисока застапеност на генерализирани и синдромски форми.

Овој образец е во согласност со современите генетски студии кои покажуваат дека структурните варијации на геномот претставуваат важен етиолошки механизам кај развојните и епилептичните енцефалопатии (Helbig et al., 2016; Olson et al., 2014). Според Mefford и соработници (2010), CNVs можат да нарушат гени вклучени во синаптичката сигнализација, невроналната миграција и развојот на кортикалните мрежи, што создава биолошка основа за појава на фармакорезистентна епилепсија.

Анализа на демографски карактеристики

(а) Пол и вид на епилепсија

Во оваа студија не беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу полот и видот на епилепсијата (рефрактерна наспроти контролирана). Јачината на асоцијацијата беше минимална, што укажува дека полот нема значајно влијание врз терапевтскиот исход во анализираната кохорта.

Овие резултати се во согласност со повеќе клинички студии кои покажуваат дека половата распределба нема значајно влијание врз фармакорезистентноста на епилепсијата (Berg et al., 2012; Löscher et al., 2020). Според Berg и соработници (2012), клучните предиктори за

рефрактерност се повеќе поврзани со етиологијата, раната возраст на прв епилептичен напад и електроклиничкиот тип, отколку со демографските фактори.

(б) Пол и електроклинички тип на епилепсија

Во анализата на типот на епилепсија (фокална, генерализирана, West синдром и Dravet синдром) исто така не беше утврдена значајна поврзаност со полот. Овој наод е конзистентен со литературата, каде што е покажано дека електроклиничката класификација на епилепсијата е пред сè детерминирана од генетските и невробиолошките механизми, а не од демографските карактеристики (Scheffer et al., 2017).

Според ILAE класификацијата на епилепсиите (Scheffer et al., 2017), фенотипската варијабилност на епилепсијата е резултат на комплексна интеракција помеѓу генетските фактори, развојните процеси и структурните мозочни промени.

Анализа на присуство на CNVs

(а) CNVs и рефрактерност на епилепсијата

Еден од најзначајните резултати на ова истражување е силната поврзаност помеѓу присуството на CNVs и рефрактерната епилепсија. CNVs беа детектирани кај 78.3% од пациентите со рефрактерна епилепсија, во споредба со 44.5% кај пациентите со контролирана форма.

Логистичката регресиона анализа покажа дека присуството на CNVs е поврзано со повеќе од четирикратно зголемен ризик за рефрактерност.

Слични резултати се пријавени и во повеќе геномски студии. Heinzen и соработници (2010) покажаа дека пациентите со фармакорезистентна епилепсија имаат значително повисока зачестеност на ретки CNVs во споредба со контролни популации. Исто така, Olson et al. (2014) утврдија дека CNVs се значително почести кај пациенти со тешки форми на епилепсија и невrorазвојни нарушувања.

Според Mefford (2016), CNVs кои зафаќаат гени вклучени во синаптичката пластичност и јонските канали можат да доведат до нарушена ексцитабилност на невронските мрежи, што ја објаснува зголемената резистентност на антиепилептичната терапија.

(б) Тип на CNV и вид на епилепсија

Во оваа студија не беше утврдена статистички значајна поврзаност помеѓу типот на CNV (микроделеција, микродупликација или комбинирани варијации) и видот на епилепсија. Иако микроделециите покажаа тенденција кон повисока зачестеност на рефрактерност, оваа разлика не достигна статистичка значајност.

Овој резултат е во согласност со студиите кои покажуваат дека клиничкиот ефект на CNV повеќе зависи од генската содржина отколку од самиот механизам на варијацијата (Coe et al., 2014; Girirajan et al., 2012). Според Girirajan и соработници (2012), патогеноста на CNVs е често резултат на дозажен ефект на критични невроразвојни гени, а не само на типот на структурната промена.

Вид на епилепсија и групна распределба

Распределбата на рефрактерноста помеѓу групите покажува јасен клинички градиент. Кај пациентите со CNVs, рефрактерната епилепсија беше значително почеста, додека кај пациентите без CNVs доминираше контролирана епилепсија.

Овој наод е во согласност со современите концепти на генетски детерминирана епилептична тежина. Helbig и соработници (2016) покажуваат дека генетските аберации, особено структурните варијации, се поврзани со потешки и терапевтски резистентни форми на епилепсија.

Слично, Löscher et al. (2020) нагласуваат дека генетската етиологија е важен фактор за предвидување на фармакорезистентноста, бидејќи нарушувањето на основните невронални механизми може да ја намали ефективната на антиепилептичните лекови.

Анализа на тип на епилепсија и CNVs

Во ова истражување, генерализираната епилепсија беше значително почеста кај пациентите со CNVs, додека фокалната епилепсија беше почеста кај пациентите без структурни геномски варијации.

Овој наод е конзистентен со студиите кои покажуваат дека генерализираните и синдромските форми на епилепсија имаат посилна генетска компонента (Mefford et al., 2010; Olson et al., 2014). Според Mefford (2016), CNVs често се идентификуваат кај пациенти со ранодобитни епилептични енцефалопатии, особено West синдром и други генерализирани форми.

West синдромот во оваа студија покажа исклучително висок ризик за рефрактерност. Ова е во согласност со литературата, каде што West синдромот се смета за една од најтешките развојни и епилептични енцефалопатии, со висок процент на фармакорезистентност (Pavone et al., 2020).

Dravet синдромот исто така е познат по својот тежок клинички тек и честата резистентност на терапија (Dravet, 2011). Иако во оваа студија бројот на случаи беше мал, клиничката тенденција е во согласност со оваа позната карактеристика.

Анализа на тип на епилепсија и рефрактерност

Анализата покажа силна поврзаност помеѓу електроклиничкиот тип на епилепсија и терапевтскиот исход. Генерализираната епилепсија беше поврзана со значително повисок ризик за рефрактерност во споредба со фокалната форма.

Овие резултати се конзистентни со студиите на Löscher et al. (2020), кои покажуваат дека фармакорезистентноста често е поврзана со генетски детерминирани епилептични синдроми и нарушувања на невроналната мрежна регулација.

Особено висок ризик за рефрактерност беше забележан кај West синдромот, што е во согласност со студиите кои покажуваат дека повеќе од половина од пациентите со оваа форма имаат долгорочни терапевтски тешкотии и невноразвојни последици (Pavone et al., 2020).

Синтетичка интерпретација

Севкупно, резултатите од ова истражување укажуваат на комплексна интеракција помеѓу генетските варијации, електроклиничкиот фенотип и терапевтскиот исход на епилепсијата.

Присуството на CNVs се покажува како важен етиолошки и прогностички маркер, поврзан со: (1) повисока зачестеност на генерализирани и синдромски форми, (2) поголем ризик за фармакорезистентност, и (3) потежок клинички тек на болеста.

Овие резултати ја поддржуваат препораката за рана генетска дијагностика кај пациенти со епилепсија, особено кај оние со генерализирани синдроми, ран почеток на напади или присутни невноразвојни нарушувања, како што препорачуваат современите генетски и клинички насоки (Helbig et al., 2016; Scheffer et al., 2017).

8.1.7. Возраст на поставување на дијагноза на епилепсија

Возраст на поставување на дијагнозата во анализираната кохорта

Во анализираната кохорта од 188 пациенти со епилепсија, дијагнозата најчесто беше поставена по навршување на една година од животот (63.3%), додека кај 36.7% од пациентите дијагнозата беше поставена во првата година од животот. Овој наод е во согласност со податоците од епидемиолошките студии кај педијатриската популација, кои покажуваат дека иако голем број епилепсии започнуваат во раното детство, поставувањето на формалната дијагноза често следи по одреден период на клиничко следење и евалуација на електроклиничките карактеристики (Berg et al., 2010; Camfield & Camfield, 2015). Дополнително, овој распоред е очекуван за хетерогена педијатриска популација, бидејќи дел од епилепсиите (особено фокални и дел од генерализираните) клинички стануваат „видливи“ и појасно класифицирани по првата година, додека синдромските/развојните форми често имаат ран почеток и рано препознатлив клинички профил (Scheffer et al., 2017).

Раната појава на епилепсија, особено во првата година од животот, често е поврзана со потешки клинички форми на болеста, како што се развојните и епилептични енцефалопатии, кои се карактеризираат со чести напади, абнормален ЕЕГ и значајно нарушување на невроразвојот (Scheffer et al., 2017). Поради тоа, возраста на поставување на дијагнозата може да претставува индиректен индикатор за основната етиологија и тежината на клиничкиот фенотип.

Возраст на дијагноза во однос на студиските групи

Иако во двете групи преовладуваше дијагноза по 1 година, кај Група А (со CNVs) се забележа поголем удел на дијагноза <1 година (41.1%) во споредба со Група Б2 (30.9%), со статистички значајна разлика но мала јачина на асоцијација (Cramer's $V \approx 0.105$). Овој наод е конзистентен со концептот дека генетски/структурно условените епилепсии почесто се манифестираат рано, неретко во контекст на развојни нарушувања и/или епилептични енцефалопатии, што води кон порано клиничко препознавање и дијагностицирање (Helbig et al., 2009; Scheffer et al., 2017). Геномските структурни варијации, како што се микроделеции и микродупликации, се значаен етиолошки фактор кај ранодобитните форми на епилепсија и особено кај развојните и епилептични енцефалопатии (Mefford et al., 2010; Helbig et al., 2016). Во такви случаи, присуството на придружни невроразвојни нарушувања

или дизморфични карактеристики може дополнително да придонесе за порано препознавање и дијагностицирање на болеста.

Истовремено, ниската вредност на Cramer's V укажува дека возраста на поставување на дијагнозата е само делумно поврзана со присуството на генетски варијации и дека на неа влијаат и други фактори (негенетски): варијабилност на фенотипот (клиничката презентација на нападите), достапност на специјалистичка евалуација и дијагностички методи како ЕЕГ, различна клиничка сомнителност за епилепсија кај суптилни настани во првата година, како и можеен „referral bias“ (пациентите со поизразени невроразвојни проблеми полесно се упатуваат порано).

Возраст на дијагноза и рефрактерност на епилепсијата

Резултатите од ова истражување покажаа значајна поврзаност помеѓу возраста на поставување на дијагнозата и текот на епилепсијата. Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, дијагнозата значително почесто беше поставена во првата година од животот (53.6%), отколку кај контролираната (26.9%), со умерен ефект (Cramer's $V \approx 0.267$) и логистичка регресија која покажува дека возраста при дијагноза помала од една година е поврзана со значително повисок ризик за развој на рефрактерна епилепсија ($OR \approx 3.14$). Овој наод е во согласност со резултатите од претходни студии кои покажуваат дека раниот почеток на епилепсијата претставува еден од најзначајните предиктори за фармакорезистентност (Berg & Shinnar, 1996/познати анализи за ран развој на intractable epilepsy; Kwan et al., 2010).

Раната појава на епилепсија често е поврзана со потешки основни етиологии, како што се генетски синдроми, структурни мозочни абнормалности или метаболни нарушувања, кои се асоцирани со повисок ризик за резистентност на антиепилептичната терапија (Löscher et al., 2020).

Интересен е резултатот дека во рамки на Група А (само пациенти со CNVs) асоцијацијата меѓу дијагноза <1 година и рефрактерност не достигна статистичка значајност ($OR \approx 1.80$; $p = 0.138$). Овој резултат може да се објасни со хетерогеноста на генетските варијации и различната патогеност на поединечните CNVs. Како што истакнуваат Girirajan et al. (2012), клиничкиот ефект на CNVs може значително да варира во зависност од големината на варијацијата, генската содржина и интеракцијата со други генетски фактори.

Возраст на дијагноза според тип на епилепсија (фокална/генерализирана/синдромски форми)

Во ова истражување беше утврдена силна статистички значајна поврзаност помеѓу типот на епилепсијата и возраста на поставување на дијагнозата. Кај пациентите со фокална и генерализирана епилепсија дијагнозата најчесто беше поставена по навршување на една година, додека кај синдромските форми на епилепсија, како што се West синдром и Dravet синдром, дијагнозата секогаш беше поставена во првата година од животот.

Овој наод е целосно во согласност со клиничките карактеристики на овие синдроми. West синдромот, кој се карактеризира со инфантилни спазми и специфичен ЕЕГ образец (хипсаритмија), обично се јавува во првите месеци од животот и претставува една од најчестите форми на епилептична енцефалопатија во доенечка возраст (Pavone et al., 2020; ILAE/EpilepsyDiagnosis). Слично, Dravet синдромот најчесто започнува во првата година од животот со пролонгирани фебрилни или афебрилни напади, и со висок ризик за фармакорезистентност по што следува прогресивен развој на различни типови на напади и невноразвојни нарушувања (Dravet, 2011; Catarino & Verbeek, 2017).

За генерализираните епилепсии, дел од етиолошките подгрупи (вкл. генетски ризични варијанти и CNVs) се поврзуваат со порана манифестација и потешка клиничка слика; во таа смисла, врската меѓу генетскиот товар и електроклиничкиот фенотип е опишувана и претходно (Helbig et al., 2009).

Високата вредност на Cramer's V во оваа анализа укажува на умерено до силна поврзаност помеѓу типот на епилепсијата и возраста на поставување на дијагнозата, што ја нагласува важноста на раната клиничка евалуација кај доенчиња со напади.

Интерпретација на логистичката регресиона анализа

Логистичката регресиона анализа покажа дека возраста при поставување на дијагнозата помала од една година е поврзана со намалени odds за генерализирана епилепсија ($OR < 1$ за генерализирана епилепсија при дијагноза < 1 година). Овој резултат може да се објасни со фактот дека дел од раните форми на епилепсија не припаѓаат на класичните категории на генерализирана или фокална епилепсија, туку претставуваат специфични електроклинички синдроми. Овој резултат сугерира дека многу раната дијагноза е „повеќе обележје“ на синдромските/ДЕЕ форми (West/Dravet), отколку на класичните генерализирани форми што се дијагностицираат подоцна. Ова е важна интерпретативна точка: возраста на

дијагноза тука функционира како клинички сурогат за фенотипска класа (синдромска/ДЕЕ vs неспиндромска), а не како изолиран ризик-фактор.

Според современата класификација на ILAE, овие синдроми се категоризираат како развојни и епилептични енцефалопатии, кои се карактеризираат со рана појава на напади и специфични електроклинички карактеристики (Scheffer et al., 2017). Затоа, возраста на поставување на дијагнозата може да претставува индиректен маркер за синдромска форма на епилепсија.

Синтетичка интерпретација на резултатите

Севкупно, резултатите од оваа анализа укажуваат дека возраста на поставување на дијагнозата на епилепсија е значаен клинички параметар кој е поврзан со типот на епилепсијата и со текот на болеста. Раната дијагноза, особено во првата година од животот, е поврзана со потежок клинички тек и повисок ризик за рефрактерност, што веројатно ја одразува поголемата застапеност на синдромски и генетски форми на епилепсија во оваа возраст.

Овие резултати ја нагласуваат важноста на раната дијагностика, внимателната електроклиничка класификација и генетската евалуација кај пациенти со рана појава на нападите, со цел подобро разбирање на етиологијата и оптимизирање на терапевтскиот пристап.

8.1.8. Анализа на епилептичните напади

Зачестеност и профил на нападите во кохортата

Во анализираната кохорта, епилептични напади беа регистрирани кај 48,3% (195/404), при што очекувано сите пациенти со дијагностицирана епилепсија (188/188) имаа напади, а дополнителни 7 пациенти без формална дијагноза (Б1) имале документирани напади. Овој наод е клинички релевантен затоа што укажува на „под-праг“ фенотип (напади без формална дијагноза), што во пракса често се поврзува со недоволно документирана семиологија, ограничен ЕЕГ-мониторинг или интермитентна симптоматологија, особено кај пациенти со невроразвојни нарушувања.

Во однос на типот на напад, доминираа генерализираните напади (50,0%), следени од полиморфни (29,3%) и фокални (20,7%). При интерпретација на овие категории, важно е да се нагласи дека современата ILAE класификација инсистира на разграничување според

почеток (фокален, генерализиран, непознат) и потоа според моторни/немоторни карактеристики, а „полиморфни“ напади во клинички серии најчесто одразуваат комплексна семиологија, мешан фенотип или синдромски контекст со повеќе типови напади кај ист пациент (Fisher et al., 2017).

Напади во однос на студиските групи

Иако дистрибуцијата на типовите напади по групи покажуваше тренд (повисок удел на полиморфни напади во Група А, 37,4% vs 18,5% во Б2), разликата не достигна статистичка значајност ($p \approx 0,06$). Веројатно тука делуваат два фактори: (1) ограничена моќ за детекција на разлики поради повеќекатегориска поделба и (2) фактот дека „тип на напад“ е фенотип кој силно зависи од синдромската структура (присуство на West/Dravet, генерализирани енцефалопатии), а тие синдроми сами по себе се нерамномерно распределени меѓу групите во претходните анализи.

Тип на напад како фенотип на рефрактерност

Најсилниот и најконзистентен резултат во ова поглавје е високата поврзаност помеѓу типот на напад и видот на епилепсија (рефрактерна vs контролирана), со многу голема ефект-големина (Cramer's $V=0,613$). Полиморфните напади доминираа кај рефрактерната епилепсија (65,2%), додека кај контролираната доминираа генерализираните (61,3%) и фокалните напади (голем дел од фокалните напади беа во контролираниот тек).

Овој образец е во согласност со клиничката литература дека повеќе типови напади и синдромски енцефалопатии се поврзани со потежок терапевтски исход, особено кога постои рана возраст на почеток, висока нападна фреквенција и/или развоен застој (Perucca et al., 2023). Дополнително, концептот на фармакорезистентност (drug-resistant epilepsy) формално е дефиниран како неуспех на два соодветно избрани и адекватно титрирани антисеизурни лекови да постигнат трајна слобода од напади, што индиректно нагласува дека фенотипот (и тежината) на нападите е тесно поврзан со исходот (Kwan et al., 2010).

Особено впечатлив е резултатот од логистичката регресија: полиморфните напади беа силен предиктор за рефрактерност ($OR \approx 54$ во комбинираната анализа; $OR \approx 17$ во Група А). Овие екстремно високи OR вредности се очекувани кога категоријата „полиморфни“ е концентрирана кај синдромските форми и/или кај пациенти со тешка, мултифокална/генерализирана епилептогенеза; сепак, треба да се интерпретираат внимателно поради можност за ретки келии и широка варијабилност.

Конкордантност помеѓу тип на епилепсија и тип на напад

Наодот за „електроклиничка конкордантност“ е очекуван и силно потврден: фокалната епилепсија е доминантно поврзана со фокални напади, генерализираната со генерализирани, додека West и Dravet во вашата серија се поврзани исклучиво со полиморфни напади. Во литературата, infantile spasms/West синдромот се опишуваат како синдром со епилептични спазми и честа еволуција во мултипли типови напади и епилептична енцефалопатија, што објаснува зошто клиничкиот опис често „излегува“ од едноставни категории (Ramantani et al., 2022). За Dravet синдромот, повеќето прегледи потенцираат рана појава, повеќе типови напади и висок ризик за фармакорезистентност, најчесто во контекст на SCN1A-поврзан фенотип (Miller et al., 2022).

Напади во однос на CNVs: фенотипска тежина и генетска подлога

Поврзаноста помеѓу присуството на CNVs и типот на напад ($p < 0,001$; $V \approx 0,30$) покажува дека пациентите со CNVs имаат помал удел на фокални напади и повисок удел на полиморфни напади. Ова е биолошки и клинички веројатно: CNVs често претставуваат „поголем удар“ врз невроразвојни патеки и синаптичка функција, што може да резултира со поширока мрежна дисфункција и повеќефокусна/генерализирана епилептогенеза. Прегледните трудови за геномски варијации и епилепсија нагласуваат дека CNVs (вклучително и рекурентни микроделеции/микродупликации) се важен ризик-фактор особено кај генерализирани и развојно-епилептични енцефалопатии (Mefford et al., 2011; Helbig et al., 2009).

Интересно, додека логистичката регресија не покажа дека CNVs се предиктор за „генерализиран напад“ како бинарен исход (Табела 50), типот на напад како категоријална варијабла сепак беше силно поврзан со CNVs (Табели 48–49). Ова сугерира дека „генерализиран“ сам по себе е премногу широка категорија, а главната разлика генетски се манифестира преку зголемената комплексност/мултиплицитет (полиморфни напади) и намалената веројатност за чисто фокален фенотип.

Во рамки на CNV-подтиповите (микроделеција/микродупликација/комбинирани), не се детектираше разлика во типот на напад ($p = 0,927$). Ова е во согласност со концептот дека фенотипот често е условен од засегнати гени/локуси и модификаторни фактори (варијабилна експресивност, втори варијанти, средински влијанија), а не исклучиво од тоа дали CNV е делеција или дупликација.

8.1.9. Возраст на појава на прв епилептичен напад

Во анализираната кохорта, раната појава на првиот епилептичен напад (<1 година) беше релативно честа (41.6% од пациентите со најмалку еден напад; 42.6% кај пациентите со епилепсија). Овој наод е очекуван кај невроразвојни кохорти со висока веројатност за генетски и/или структурни етиологии, каде епилептогенезата често започнува во критичните фази на раниот мозочен развој. Раната манифестација е особено типична за епилептичните енцефалопатии и синдромските форми, кои по дефиниција имаат доенечки почеток и тежок клинички тек (Smith, 2024; Li и сор., 2021).

Возраст на прв напад и студиски групи (CNVs vs без CNVs)

Во однос на студиските групи, во Група А (пациенти со CNVs) се забележува поместување кон порано јавување на првиот напад: кај 50.5% првиот напад се појавил <1 година. Наспроти тоа, во Група Б2 (без детектирани CNVs) доминираше почетокот >1 година (67.9%), со статистички значајна поврзаност меѓу возраста на прв напад и групната припадност (χ^2 $p=0.020$; Fisher $p=0.022$; Cramer's $V\approx 0.20$). Овој резултат е биолошки конзистентен со концептот дека структурните геномски варијанти (вкл. CNVs) се почести кај рано-почетни и потешки фенотипови, особено кај епилептични енцефалопатии, каде невроразвојниот товар и генетската етиологија се изразени уште од најраната возраст. Во големи серии на пациенти со епилептични енцефалопатии, CNVs се идентификувани како значаен етиолошки фактор, што индиректно ја поддржува поврзаноста меѓу „генетски товар“ и ран клинички почеток (Mefford et al., 2011).

Возраст на прв напад и рефрактерност

Резултатите покажаа изразена асоцијација меѓу раниот почеток на првиот напад и рефрактерниот тек. Кај пациентите со рефрактерна епилепсија, првиот напад најчесто се јавувал <1 година (62.3%), додека кај контролираната епилепсија доминирал почетокот >1 година (68.9%), со висока статистичка значајност (χ^2 $p<0.001$; Cramer's $V\approx 0.30$). Дополнително, униваријантната логистичка регресија во комбинираната кохорта потврди дека почетокот <1 година е силен предиктор за рефрактерност (OR=3.66; 95% CI 1.96–6.83; $p<0.001$).

Ова е во согласност со класичните и современи клиничко-епидемиолошки податоци дека раната возраст на почеток (особено <1 година) е меѓу најконзистентните ризик-фактори за неповолен исход и рана еволуција кон „интракбилност“ (Nugroho и сор., 2023). Berg et al. (2001) покажуваат дека дел од децата развиваат интракбилна епилепсија рано во

текот на болеста, при што карактеристики поврзани со рана возраст и тежок синдромски/етиолошки профил имаат значаен придонес во ризикот.

Во таа смисла, возраста на прв напад функционира како ран клинички маркер на потежок, биолошки „подлабок“ фенотип (често генетски, структурен или енцефалопатски), што доведува до поголема веројатност за резистентност на стандардна фармакотерапија.

Важно е да се истакне дека во анализата ограничена само на Група А (CNVs), раниот почеток покажуваше тренд кон повисок ризик ($OR=2.04$), но без достигнување статистичка значајност ($p=0.068$). Ова може да се интерпретира на два начина: (1) намалена статистичка моќ поради поделба на примерокот, (2) висока фенотипска хетерогеност на CNVs, и (3) потенцијално висок базален ризик за потежок тек во CNV-позитивната група, што ја намалува дополнителната дискриминативна вредност на возраста како единечен предиктор.

Возраст на прв напад и тип на епилепсија (електроклинички фенотип)

Анализата според тип на епилепсија покажа јасен, клинички очекуван образец: синдромските форми (West и Dravet) беа 100% со почеток <1 година. Ова е во согласност со природната историја на West синдромот, кој најчесто започнува во првите месеци од животот (Smith, 2024; Lee et al., 2021), и со фенотипските карактеристики на Dravet синдромот како доенечка развојна и епилептична енцефалопатија (Marini et al., 2011; Li и сор., 2021). Оттука, резултатите не само што ја потврдуваат клиничката валидност на класификацијата, туку и ја нагласуваат важноста на возраста на почеток како диференцијално-дијагностички сигнал за синдромска епилепсија.

Кај фокалната и генерализираната епилепсија доминираше почетокот >1 година, што е конзистентно со пошироката клиничка практика во која дел од несиндромските и некатастрофични форми се јавуваат подоцна или имаат подоцнежено препознавање. Свкупно, типот на епилепсија беше силно поврзан со возраста на прв напад (вкупно χ^2 $p<0.001$; Cramer's $V\approx 0.36$), а асоцијацијата остана значајна и во рамки на Група А ($p=0.004$) и Група Б2 ($p=0.012$). Овие резултати ја потврдуваат електроклиничката конкордантност меѓу фенотипот и времето на манифестација.

Дополнително, регресионата анализа во Група А покажува дека <1 година е поврзано со пониски odds за генерализирана епилепсија ($OR=0.386$; $p=0.049$). Ова веројатно рефлектира дека „ран почеток“ во CNV-позитивната група е делумно „влечен“ од синдромските форми (West/Dravet) и од потешки рано-почетни фенотипови, кои не секогаш

се класифицираат како „генерализирана епилепсија“ во тесна смисла, туку како специфични синдроми/енцефалопатии.

Интерпретација во контекст на дефиницијата за резистентност

При интерпретација на „рефрактерност“/рефрактерна епилепсија, важно е да се нагласи дека современите консензус-дефиниции ја третираат рефрактерната епилепсија како неуспех на две соодветно избрани и адекватно применети антиепилептични терапии да постигнат трајна слобода од напади (Kwan и сор., 2010; како што е сумирано и во понови прегледи/клинички водичи). Во таа рамка, возраста на почеток не е дијагностички критериум, но клинички функционира како рано „црвено знаменце“ за потенцијално посложен тек, што нашите резултати јасно го поддржуваат на ниво на целата кохорта.

8.1.10. Анализа на користењето на антиепилептичната терапија

Во анализираната кохорта од 188 пациенти со епилепсија, најчесто применуваниот терапевтски пристап беше монотерапија (63.8%), додека политерапија беше користена кај 36.2% од пациентите. Овој наод е во согласност со современите терапевтски препораки, според кои иницијалниот третман на епилепсијата најчесто започнува со монотерапија, бидејќи таа обезбедува добра ефикасност со помал ризик од несакани ефекти и фармаколошки интеракции (Kwan et al., 2010; Perucca et al., 2020). Монотерапијата се смета за оптимален почетен пристап кај поголемиот дел од пациентите, при што околу 60–70% од пациентите можат да постигнат адекватна контрола на нападите со еден антиепилептичен лек (Kwan & Brodie, 2000).

Тип на антиепилептична терапија во однос на студиските групи

Во ова истражување беше утврдена значајна разлика во распределбата на терапијата меѓу студиските групи. Кај пациентите од Група Б2 монотерапијата беше значително почеста (79.0%), додека кај Група А (со CNVs) политерапијата беше речиси двојно почеста (47.7%). Оваа разлика беше статистички високо значајна ($p < 0.001$; Cramer's $V = 0.275$).

Овој резултат е во согласност со податоците од литературата дека генетските и структурните етиологии, особено CNVs, често се поврзани со потежок и покомплексен клинички фенотип на епилепсија. Геномските варијации можат да доведат до нарушување на повеќе невронални патеки и синаптички механизми, што резултира со повисока веројатност за фармакорезистентна епилепсија и потреба од комбинирана терапија (Helbig et al., 2016; Mefford et al., 2011). Оттука, поголемата употреба на политерапија кај

пациентите со CNVs може да се интерпретира како индиректен индикатор за потежок терапевтски контролабилен фенотип.

Тип на терапија и рефрактерност на епилепсијата

Во анализата беше утврдена исклучително силна поврзаност помеѓу типот на антиепилептична терапија и рефрактерноста на епилепсијата (Cramer's $V \approx 0.90$ во комбинираната кохорта). Речиси сите пациенти со рефрактерна епилепсија примале политерапија, додека кај пациентите со контролиран тек доминирала монотерапија.

Овој резултат е очекуван и треба да се интерпретира внимателно, бидејќи политерапијата не претставува причински фактор за рефрактерност, туку клиничка последица на неуспехот на претходната терапија. Според дефиницијата на International League Against Epilepsy (ILAE), рефрактерна епилепсија се дефинира како неуспех на два адекватно избрани и применети антиепилептични лекови да постигнат трајна контрола на нападите (Kwan et al., 2010). Во такви случаи, клиничката практика често води кон комбинирање на повеќе лекови во обид да се постигне подобра контрола на нападите.

Затоа, екстремно високите odds ratio вредности во логистичката регресија (OR=368 во комбинираната кохорта и OR=650 во Група А) не треба да се толкуваат како директна причинска врска, туку како статистички одраз на клиничката дефиниција и терапевтската стратегија кај рефрактерната епилепсија.

Тип на епилепсија и избор на терапија

Анализата покажа значајна поврзаност помеѓу типот на епилепсија и видот на применета терапија ($p < 0.001$; Cramer's $V = 0.434$). Генерализираната епилепсија беше најзастапена и во групата со монотерапија и во групата со политерапија, што е во согласност со фактот дека генерализираните епилепсии претставуваат најчеста форма кај педијатриската популација.

Особено интересен е наодот дека West синдромот и Dravet синдромот значително почесто биле третирани со политерапија. Кај Dravet синдромот политерапијата беше присутна кај сите пациенти, што е во согласност со клиничките податоци дека оваа форма на епилепсија е типично фармакорезистентна и често бара комбиниран терапевтски пристап (Dravet, 2011; Wirrell et al., 2017). Слично, West синдромот е поврзан со сложен терапевтски менаџмент, кој често вклучува комбинација на антиепилептични лекови, хормонска терапија или други интервенции (Pavone et al., 2020).

Логистичката регресиона анализа дополнително потврди дека генерализираната епилепсија е поврзана со зголемена веројатност за политерапија (OR=4.86), додека West синдромот покажува исклучително високи odds (OR=104). Овие резултати ја рефлектираат клиничката реалност дека синдромските и енцефалопатските форми на епилепсија често се терапевтски потешки за контролирање.

Присуство на CNVs и потреба од политерапија

Дополнително, беше утврдено дека присуството на CNVs претставува значаен предиктор за примена на политерапија (OR=3.42; $p=0.0002$). Овој наод дополнително ја поддржува хипотезата дека генетските структурни варијации се поврзани со покомплексен и потежок клинички тек на епилепсијата, што може да бара поагресивен или комбиниран терапевтски пристап.

Слични резултати се опишани во студии кои покажуваат дека пациентите со генетски етиологии, особено со големи CNVs, често имаат рано започната и терапевтски резистентна епилепсија, што резултира со потреба од повеќекратни антиепилептични лекови (Helbig et al., 2016).

8.1.11. Анализа на неуроимицинг

Во анализираната кохорта, неуроимицинг беше реализиран кај 76.5% од пациентите, при што кај две третини беше регистриран уреден наод (66.3%). Овој висок удел на „нормален“ МРИ наод е очекуван во популација со невроразвојни нарушувања и/или епилепсија со силна генетска компонента, каде структурните промени често се суптилни или воопшто не се видливи на конвенционални протоколи. Во таа насока, препораките на ILAE и експертските консензуси нагласуваат дека дијагностичката вредност на МРИ кај епилепсија значително зависи од стандардизирани протоколи и од квалитетот на интерпретацијата, особено кога се бараат суптилни кортикални дисгенезии, хипокампадна склероза или фокални лезии (Bernasconi et al., 2019; Gaillard et al., 2009).

Неуроимицинг во однос на студиските групи (A, B1, B2)

Иако групата A (CNVs) имаше нешто повисок процент на абнормалности (39.3%) во споредба со B1 (31.4%) и B2 (29.6%), разликата не достигна статистичка значајност и ефектот беше многу мал (Cramer's $V \approx 0.09$). Ова упатува дека самото присуство на CNVs не мора да се манифестира со структурна лезија на рутински неуроимицинг, што е конзистентно со клиничката реалност кај многу патогени CNVs/генетски енцефалопатии:

фенотипот може да биде доминантно функционален/микроструктурен, без груби морфолошки промени видливи на МРИ. Практично, ова ја потврдува потребата резултатите од генетските анализи и неуроимицинг да се интерпретираат комплементарно, а не конкурентно (Bernasconi et al., 2019; Gaillard et al., 2009).

Неуроимицинг и рефрактерност (клучен наод)

Најклинички релевантниот резултат во ова поглавје е дека присуството на структурни абнормалности е поврзано со рефрактерна епилепсија, особено во групата А (χ^2 $p=0.022$; $OR=2.53$), а слично и во комбинираната анализа А+Б2 ($OR=2.16$; $p=0.014$). Овој наод е биолошки и клинички логичен: структурните мозочни лезии (малформации на кортикален развој, перинатални лезии, тумори, васкуларни малформации, хипокампадна склероза) често претставуваат „епилептоген супстрат“ кој е помалку одзивен на фармакотерапија и почесто води кон фармакорезистентност, со потреба од рана евалуација во специјализиран центар и разгледување на хируршки/интервенциски опции (Duncan et al., 2016; Kwan et al., 2010).

Важно е да се истакне дека ефект-големината во комбинираната кохорта е релативно мала (Cramer's $V \approx 0.18$), што укажува дека абнормалниот МРИ е значаен, но не и единствен предиктор за рефрактерност. Ова е во согласност со современите модели на ризик, каде рефрактерноста е мултифакторска: генетска етиологија, ран почеток, синдромски форми (West/Dravet), тип на напади и терапевтски одговор во раната фаза—сите придонесуваат во различен степен (Kwan et al., 2010; Yilmaz et al., 2013).

Тип на епилепсија и неуроимицинг

Иако West синдромот и фокалната епилепсија имаа тенденција кон поголема зачестеност на абнормалности (особено во групата А), статистички значајна асоцијација меѓу тип на епилепсија и МРИ наод не беше потврдена. Ова може да рефлектира (1) хетерогеност на етиологиите, (2) ограничена статистичка моќ кај синдромските подгрупи (особено Dravet), и/или (3) фактот дека дел од пациентите со генерализирани/генетски синдроми може да имаат нормален МРИ, додека фокални синдроми може да имаат суптилни промени кои се пропуштаат без епилепсија-специфичен протокол (Bernasconi et al., 2019; Gaillard et al., 2009).

8.1.12. Анализа на електроенцефалографски карактеристики

Општа дистрибуција на ЕЕГ-наодите и нивното значење

Во оваа студија, ЕЕГ беше реализирана кај 234 од 404 пациенти (57.9%) со мали хромозомски промени (CNVs) со или без дијагностицирана епилепсија. Најчест ЕЕГ-наод беа фокални/мултифокални епилептиформни избивања (45.0%), следени од генерализирани епилептиформни избивања (41.0%), додека хипсаритмија беше регистрирана кај 6.0% од пациентите. Нормален ЕЕГ-наод беше утврден кај 8.1% од пациентите, при што најголемиот дел од нив (89.5%) припаѓаа на групата Б1. Оваа распределба е очекувана во хетерогена педијатриска популација со невроразвојни нарушувања и/или сомнеж за епилепсија, каде фокалните и генерализираните интериктални епилептиформни абнормалности се најчести, додека специфични патерни како хипсаритмија се концентрирани во синдромски форми (Pavone et al., 2021).

Од аспект на современата ILAE класификација, ЕЕГ е суштински дел од синдромското препознавање и дефинирање на типот на епилепсија, особено во спектарот на развојни и епилептични енцефалопатии, каде клиничкиот фенотип често е сложен, а електрофизиолошките наоди обезбедуваат клучни насоки за дијагноза и прогноза (Scheffer et al., 2017).

ЕЕГ карактеристики во однос на студиските групи: електрофизиолошки профил и клиничка тежина

Анализата покажа високо статистички значајна разлика во распределбата на ЕЕГ-наодите меѓу групите А, Б1 и Б2 ($\chi^2(6)=81.61$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.418$), што укажува на умерено силна асоцијација. Во групата А доминираа генерализирани епилептиформни избивања (55.1%), а хипсаритмијата беше присутна исклучиво во оваа група (9.35%). Овој наод може да се интерпретира како индиректен показател за повисока клиничка тежина и поголема застапеност на синдромски/енцефалопатски фенотипови кај пациентите со CNVs и епилепсија. Таквата констелација е во согласност со ILAE концептот дека кај дел од пациентите со генетска основа, ЕЕГ абнормалностите не се само „дијагностички маркер“, туку и одраз на дифузна кортикална дисфункција која е поврзана со потежок клинички тек (Scheffer et al., 2017).

Кај групата Б1, високата застапеност на нормален ЕЕГ-наод (36.96%) веројатно одразува различна клиничка индикација за спроведување ЕЕГ (на пример, развојно доцнење или

епизоди кои клинички не се потврдени како епилептични), како и потенцијална пониска фреквенција на вистински епилептични фенотипови во оваа подгрупа. Во литературата е познато дека нормален интериктален ЕЕГ не ја исклучува епилепсијата, но е почест кај пациенти без активни напади или кај несиндромски фенотипови, додека изразени патерни (на пр. хипсаритмија) се речиси секогаш поврзани со типични синдроми (Pavone et al., 2021).

ЕЕГ фенотип и тип на епилептични напади: електроклиничка конкордантност

Во оваа студија беше потврдена јасна и високо статистички значајна поврзаност меѓу типот на епилептичниот напад и видот на ЕЕГ-наодот во целата анализирана популација со напади ($\chi^2(6)=87.70$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.478$), како и во рамки на групата А ($\chi^2(4)=43.00$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.448$). Оваа електроклиничка конкордантност е важна бидејќи укажува дека класификацијата на нападите во студијата е клинички и физиолошки конзистентна.

Фокалните напади беа тесно поврзани со фокални/мултифокални епилептиформни избивања, додека генерализираните напади доминираа кај генерализирани епилептиформни избивања. Најзначајниот наод е дека хипсаритмијата беше регистрирана исклучиво кај пациентите со полиморфни напади, што силно сугерира дека оваа категорија клинички ги опфаќа нападите во контекст на синдроми како West синдром. Во литературата, хипсаритмијата се смета за карактеристичен ЕЕГ-запис за епилептични спазми/West синдром и претставува важен дијагностички критериум, со значајни импликации за итноста на третманот (Pavone et al., 2021).

Во регресионата анализа, генерализираните ЕЕГ-наоди беа значајно поврзани со полиморфни напади ($OR=2.52$; $p=0.013$), што е клинички логично бидејќи полиморфните фенотипови често вклучуваат генерализирани или дифузни електрофизиолошки промени, особено кај синдромски форми и енцефалопатии.

ЕЕГ наод и рефрактерност: прогностички маркер и ризик-стратификација

Резултатите покажаа значајна асоцијација меѓу ЕЕГ фенотипот и терапевтскиот исход ($\chi^2=25.84$; $p<0.001$; Cramer's $V=0.371$), што укажува дека електрофизиолошкиот профил може да има прогностичка вредност. Кај рефрактерната епилепсија доминираа генерализирани избивања (55.1%) и хипсаритмија (18.8%), додека кај контролираната епилепсија најчести беа фокални/мултифокални избивања (58.0%). Овој градиент е

конзистентен со клиничкото искуство дека пошироки и синдромски карактеристични ЕЕГ абнормалности се поврзани со потежок тек, додека фокалниот ЕЕГ профил почесто се среќава кај пациенти со подобар терапевтски одговор.

Во комбинираната регресиона анализа (Група А + Б2), генерализираните ЕЕГ промени беа асоцирани со повисоки odds за рефрактерност ($OR=3.09$; $p=0.001$), додека хипсаритмијата беше поврзана со екстремно висок ризик ($OR=49.83$; $p<0.001$). Ова е во согласност со фактот дека хипсаритмијата најчесто се јавува во контекст на епилептични енцефалопатии (West синдром) кои имаат висок ризик за терапевтска резистентност и неповолен исход доколку третманот не е навремен и специфичен (Pavone et al., 2021).

Важно е интерпретацијата на „рефрактерност“ да се постави во рамката на ILAE дефиницијата за рефрактерна епилепсија, која нагласува неуспех на две адекватни и соодветно избрани антиепилептични терапии да обезбедат трајна слобода од напади (Kwan et al., 2010). Во таа смисла, ЕЕГ фенотипот во студијата може да се разгледува како клинички маркер за ран ризик, но не и како причински фактор.

8.2. Генотип–фенотип корелации

8.2.1. Геномска распределба на CNVs и рекурентни региони

Во анализираната кохорта, CNVs беа широко распространети низ повеќе хромозоми, со јасно издвојување на рекурентни региони (14q11.2, 15q11.2–q13, 16p11.2 и 22q11.21). Оваа дистрибуција е во согласност со современите сознанија дека рекурентните CNV-локуси претставуваат важни фактори на ризик за невроразвојни нарушувања и епилепсии, при што ефектот често е плејотропен и фенотипски варијабилан (Mefford et al., 2011; Helbig, 2015).

Особено значајно е што во нашата популација се забележува „кластеризација“ на варијантите на хромозомите 14, 15, 16 и 22, што се совпаѓа со концептот на геномска нестабилност во региони богати со сегментални дупликации и нископрагови рекомбинациски „hotspots“, каде non-allelic homologous recombination (NAHR) доведува до повторливи делеции/дупликации. Таквите рекурентни CNVs се добро документираны како ризик-фактори за генерализирани епилепсии и епилептични енцефалопатии, но со непредвидлив фенотип на индивидуално ниво (Helbig, 2015; Addis et al., 2016).

Во Група А, присуството и на микроделеции и на микродупликации, како и случаи со повеќекратни копии (x3), дополнително ја нагласува комплексноста на генетската архитектура. Ова е важно затоа што дозната сензитивност (haploinsufficiency vs

triplosensitivity), генската содржина и позициониот контекст се клучни за фенотипот, а не само „типот“ на CNV како делеција/дупликација (Mefford et al., 2011).

8.2.2. Споредбена дистрибуција на CNVs по хромозоми во Групите А и Б1

Иако постои преклопување во засегнатите региони меѓу Група А и Б1, кај Б1 се забележува поголема „фрагментација“ и поширока хетерогеност на CNVs, додека Група А покажува почесто повторување на конкретни рекурентни локуси. Овој наод може да се интерпретира во рамки на два комплементарни модели: (1) модел на рекурентни CNV-локуси со поголем популациски ефект (на пр. 15q/16p региони) каде се очекува повторување, и (2) модел на „private“ или поретки CNVs со дисперзирана распределба, кои можат да бидат поврзани со различни невроразвојни фенотипови без стабилен епилептичен потпис (Mefford et al., 2011).

Фактот што 22q11.21 е поретко застапен во Група А во споредба со Б1 сугерира дека составот на подгрупите (клиничка селекција, упатување, индикација за тестирање) може да влијае врз спектарот на детектираните CNVs. Во литературата, 22q11.2 делециите се поврзуваат со широк невроразвоен спектар, а епилепсијата не е универзален фенотип—често е присутна само во дел од пациентите и може да биде поврзана со коморбидитети и развојни траектории (Eaton et al., 2019).

8.2.3. Хромозомска распределба на CNVs: целокупна популација наспроти пациенти со епилепсија

Графички резултати (Фигура бр. 11 и 12) покажуваат дека CNVs не се рамномерно распределени по хромозоми, со јасна доминација на хромозом 14 во вкупната кохорта и кај пациентите со епилепсија (21 пациент со епилепсија и CNV на chr14). Ваквото „поместување“ кон одредени хромозоми може да има две главни објаснувања: прво, присуство на рекурентни региони со висок NAHR ризик; и второ, фенотипска селекција во која CNVs што содржат критични невроразвојни/синаптички гени се почесто клинички препознаени и упатени на тестирање. Во пошироки серии, токму рекурентните CNVs (вклучително и 15q/16p и други) се повторливи ризик-локуси во генерализирани епилепсии, но со варијабилна пенетрантност (Helbig, 2015; Addis et al., 2016).

Зголемената застапеност на CNVs на X хромозомот кај пациентите со епилепсија е исто така очекувана, бидејќи X-врзаните невроразвојни гени често имаат силен ефект и рано

клиничко манифестирање; сепак, во оваа студија интерпретацијата треба да остане претпазлива поради малите подгрупи и хетерогените локуси.

8.2.4. Електрофизиолошки корелации: EEG-патерни во однос на хромозомската локализација

Дескриптивно, генерализирани избивања доминираат кај повеќето хромозоми, особено кај chr14/15/16, додека фокалните/мултифокалните избивања се поизразени кај неколку хромозоми (на пр. 1, 9, 14 и 22), а хипсаритмијата е ретка и концентрирана во хромозоми со поголема CNV-фреквенција. Овој електрофизиолошки „градиент“ е клинички логичен: тешките енцефалопатски фенотипови (на пр. West синдром/инфантилни спазми) се очекува да се појават кај дел од пациентите со поголем генетски товар или засегнати критични невроразвојни патишта.

Сепак, нашата статистичка анализа во Група А покажа дека хромозомската позиција сама по себе не е независен предиктор за видот на епилепсијата, типот на напад или EEG-фенотипот ($p > 0.05$ за сите тестови), што е во согласност со концептот дека фенотипот е локус- и ген-содржински условен, а не „хромозом-специфичен“ (Mefford et al., 2011).

Овој резултат е методолошки очекуван: кога CNVs се групираат само според хромозом (наместо според прецизен регион/генска содржина), се зголемува бројот на категории и се намалува статистичката моќ, при што се губи биолошката специфичност на поединечните критични гени.

8.2.5. Синдромски микроделеции: специфични генотип–фенотип профили

Синдромските микроделеции во нашата серија покажуваат јасна клиничка стратификација.

Wolf–Hirschhorn syndrome (del4p): Во нашите податоци, 85.7% (6/7) имаат епилепсија, со доминација на рефрактерност, рано започнување (<1 година) и значаен удел на полиморфни напади и хипсаритмија. Ова е во добра согласност со современите описи на WHS каде нападите често започнуваат во раното детство и може да имаат тежок, енцефалопатски тек (Blanco-Lago et al., 2025).

Angelman syndrome (del15q11-13): нашата стапка на епилепсија (44.4%) и доминацијата на генерализирани напади со генерализирани EEG избивања се конзистентни со литературата која ја нагласува високата фреквенција на епилепсија и карактеристични EEG патерни кај Angelman, со варијабилност според генетскиот механизам (Laan et al., 2020).

Williams syndrome (del17q11.23): Единичниот случај со West синдром и хипсаритмија во нашата серија ја отсликува реткоста на епилепсија кај овој синдром, но потврдува дека и „нискоризични“ синдроми можат да имаат тешка епилептична презентација кај поединци, веројатно поради модифицирачки фактори или дополнителен генетски товар.

DiGeorge syndrome (del22q11.21): застапеноста на епилепсија (20%) е клинички релевантна и се вклопува во публикации кои покажуваат дека нападите/епилепсијата се присутни кај подгрупа пациенти со 22q11.2 делеција и можат да се поврзат со пошироки невроразвојни фенотипови (Eaton et al., 2019).

8.2.6. Генотипско–фенотипска корелација во Група А: „локус-специфичност“ наместо „хромозом-специфичност“

Нашите резултати демонстрираат важна поента: иако дескриптивно се забележуваат разлики во видот на епилепсија, нападите и ЕЕГ наодите по различни хромозоми, статистички не се потврдува зависност од хромозомската локација (вид епилепсија $p=0.632$; тип епилепсија $p=0.136$; тип напад $p=0.375$; ЕЕГ наод $p=0.990$). Ова најверојатно не значи дека „генетиката не е важна“, туку дека аналитичката резолуција мора да биде на ниво на конкретен CNV-регион и генска содржина, а не на ниво на цел хромозом.

Слични заклучоци се изведуваат и во пошироки CNV-епилепсија студии: истите рекурентни CNVs можат да дадат различни фенотипови (од лесни генерализирани епилепсии до енцефалопатии), а дополнителни фактори (втора варијанта, генетска позадина, средински влијанија) ја моделираат клиничката експресија (Mefford et al., 2011; Helbig, 2015).

8.3. Генотипско–фенотипска корелација на варијанти на мали хромозомски промени кај пациентите од Група А

8.3.1. Генетска хетерогеност и рекурентни локуси

Дескриптивната анализа (Табела 79) покажува дека CNVs кај пациентите од Група А се распоредени низ речиси сите автозоми и половите хромозоми, што е во согласност со концептот дека епилепсијата, особено кога е коморбидна со невроразвојни нарушувања, има изразено хетерогена генетска архитектура. Во големи кохортни студии, ретките CNVs се појавуваат кај значаен дел од пациентите со епилепсија и често се концентрираат во ограничен број рекурентни региони (Mefford et al., 2010; Monlong et al., 2018).

Во нашата кохорта, најчести локуси беа 14q11.2 (n=12) и 14q32.33 (n=8), а дополнително се издвојуваат 1q21, 4p15–16, 16p11.2, 9p24.3, 15q11 и 22q11.21. Овој „кластер“ на рекурентни локуси е концептуално сличен на обрасците пријавени во литературата, каде 1q21.1, 15q11.2, 15q13.3 и 16p13.11/16p11.2 се меѓу најреплицираните CNV-ризик региони за генерализирани/генетски епилепсии и епилептични енцефалопатии (Dibbens et al., 2009; Mefford et al., 2010).

8.3.2. Доминантност на генерализирана епилепсија и варијабилност на фенотипот

Во Група А доминира генерализираниот тип епилепсија преку повеќето локуси, што е очекувано бидејќи голем дел од рекурентните CNVs се поврзуваат со нарушена мрежна ексцитабилност, а не со строго фокална епилептогенеза. На пример, 15q13.3 микроделециите се класично поврзани со идиопатски/генетски генерализирани епилепсии, со значајно зголемен ризик во споредба со контроли (Dibbens et al., 2009). Слично, Mefford et al. (2010) покажуваат збогатување на делеции во неколку рекурентни региони кај генерализирана епилепсија, што поддржува „shared susceptibility“ модел каде ист CNV може да манифестира различни фенотипски крајни точки (епилепсија, ИП, АСД) во зависност од генската содржина и модификаторите.

Во нашите податоци, ист локус (на пр. 16p11.2) се манифестира со фокална, генерализирана форма и West синдром, што ја потврдува познатата плурипотентност на CNV-фенотипот. Во клинички серии, 16p11.2 делециите се опишуваат со променливи невроразвојни исходи и присуство на напади кај дел од носителите, без единствен „потпис“ на тип на епилепсија (Mullen et al., 2013).

8.3.3. West синдром и хипсаритмија како енцефалопатски фенотип – конзистентност со синдромски CNVs

Во Група А, West синдром е детектиран во повеќе независни CNV-региони (вкл. 4p15–16, 14q11.2, 16p11.2 и др.), при што хипсаритмијата е конзистентен ЕЕГ-наод кај овие пациенти. Ова е во линија со клиничката реалност дека West синдром претставува фенотипски „крај“ на различни генетски патеки (структурни, моногенски и метаболни), односно дека истиот електроклинички синдром може да биде резултат на повеќе различни геномски настани.

Како илустративен пример, Wolf–Hirschhorn синдромот (делеција 4p) е класично поврзан со рано започнување на напади и висока фреквенција на епилепсија, често со

комплексни/резистентни текови во детството; Battaglia (2011) опишува дека епилепсијата е многу честа кај WHS, со варијабилна контрола и тенденција кон полиморфни напади. Нашите наоди за дел од 4p15–16 (вклучувајќи LETM1 и други гени) со West фенотип и хипсаритмија се вклопуваат во овој синдромски спектар и сугерираат дека делециите во 4p-регионите во реална клиничка пракса често се презентираат со енцефалопатски електроклинички профил.

8.3.4. Dravet синдром и 2q24.3 делеција – силна локус-специфична корелација

Особено конзистентен беше фенотипот кај 2q24.3 делециите (SCN1A/SCN9A/SCN7A кластер), каде сите случаи во Група А беа рефрактерни и со генерализирани ЕЕГ-испади, фенотипски компатибилни со Dravet синдром. Оваа корелација е биолошки очекувана бидејќи SCN1A е централниот ген за Dravet синдром и се опишани и CNV-настани (делеции/дупликации) што го нарушуваат SCN1A како механизам за Dravet фенотип (Fry et al., 2016). Во оваа подгрупа, и покрај малата бројност, клиничката конзистентност е поважна од статистичката моќ и ја потврдува клиничката валидност на CNV-интерпретацијата.

8.3.5. 15q региони (15q11–q13; 15q13) и синаптичката инхибиција – поврзаност со потешок тек

Кај 15q локусите (15q11–q13 и 15q13) во нашата кохорта се забележува релативно висок процент на рефрактерност, особено кај дупликациите во 15q11.2 и 15q13. Овој тренд е конзистентен со литературата која ги позиционира 15q13.3 CNVs како значајни ризик фактори за генерализирани епилепсии и невроразвојни фенотипови (Dibbens et al., 2009; Mefford et al., 2010). Биолошката основа е силна: во 15q11–q13 се наоѓаат гени од ГАВАергичкиот систем и други невронски регулатори на ексцитабилност, па дозниот дисбаланс во овој регион може да ја помести рамнотежата инхибиција/ексцитација кон хиперексцитабилност.

8.3.6. 22q11.2 (DiGeorge) – епилепсија како не-доминантен дел од фенотипот

Во нашата кохорта 22q11.21 CNVs се присутни со претежно контролирана епилепсија кај дел од пациентите. Ова е во согласност со систематските проценки кај 22q11.2 deletion syndrome, каде епилепсијата не е универзална, но се јавува кај значаен поддел (Eaton et al., 2019). Практично, ова значи дека 22q11.2 CNV може да биде ризик фактор за напади во

контекст на комплексен невроразвоен фенотип, а не нужно примарен фактор на тешка фармакорезистентност.

8.3.7. Делеција наспроти дупликација и тежина на фенотипот

Нашата дескриптивна интерпретација дека делециите имаат тенденција кон потежок клинички тек е логична и се совпаѓа со општите принципи на хаплоинсуфициенција и губиток на функција кај критични невронски гени. Сепак, литературата за епилепсија-асоцирани CNVs покажува дека и дупликациите можат да бидат високо патогени кога ја нарушуваат дозната рамнотежа на гени/мрежи, поради што едноставната категоризација „делеција = потешко“ не секогаш држи (Mefford et al., 2010; Monlong et al., 2018). Нашите податоци добро го рефлектираат ова: дел од дупликациите (на пр. 15q и одредени X-локуси) имаат изразен рефрактерен тек, што е очекувано кај дозно-сензитивни невросинаптички гени.

8.3.8. Статистички анализи: рекурентни локуси и рефрактерност – зошто „биолошки силно“ не секогаш станува „статистички значајно“

Фактот дека за 1q21.1, 2q24.3, 10q11.22, 14q11.2, 15q11 и 16p11.2 не се доби статистички значајна асоцијација со рефрактерност (χ^2 /Fisher, Cramer's V мал ефект) е интерпретабилен на два начина:

1. Ниска статистичка моќ: подгрупите се мали, а дел имаат нулти ќелии (на пр. 2q24.3), што ја ограничува чувствителноста на тестовите.
2. Вистинска фенотипска плуриваријабилност: ист CNV може да даде контролирана или резистентна епилепсија во зависност од (а) точниот breakpoints/генска содржина, (б) „second hit“ варијанти и (в) клинички фактори (возраст, тип на напади, развојна состојба).

Оттука, резултатот дека „присуството на поединечен рекурентен CNV локус не е независен предиктор“ е методолошки и концептуално разумен во рамки на CNV-епилепсијата.

8.3.9. Мултиваријантна регресија: полиморфни напади како независен предиктор за рефрактерност

Во двата мултиваријантни модели, полиморфните напади се единствениот стабилен независен предиктор за рефрактерен тек (високи OR со значајни p-вредности). Ова клинички е логично: повеќекратни типови на напади често сигнализираат поширока

мрежна дисфункција и енцефалопатски континуум, што во пракса се поврзува со потежок терапевтски исход. Во студии за детска фармакорезистентна епилепсија, повеќе клинички фактори (вклучително и повеќекратни типови на напади/комплексни синдромски презентации) се идентификуваат како ран индикатор за рефрактерност (Yilmaz et al., 2013). Дополнително, концептот на рефрактерна епилепсија како клинички исход е стандардизиран со ILAE консензус, што ја поддржува валидноста на бинарната дефиниција што ја користиме (Kwan et al., 2010).

Во исто време, отсуството на независен ефект на „микроделеција vs микродупликација“ во моделите ($p > 0.4$) уште еднаш сугерира дека типот на CNV сам по себе е прекумерно груб маркер, а вистинската предиктивна информација лежи во (1) конкретниот генски состав и (2) електроклиничката презентација.

9. КЛИНИЧКИ ИМПЛИКАЦИИ И ПЕРСОНАЛИЗИРАН ПРИСТАП

9.1. Клиничко значење на добиените резултати

Резултатите од оваа докторска дисертација имаат директни клинички импликации бидејќи ја поврзуваат цитогеномската дијагностика (CNVs), електроклиничкиот фенотип (тип на епилепсија/напади, ЕЕГ), неуроимицингот и терапевтскиот исход (рефрактерност/потреба од политерапија) во рамки на една клинички селектирана, реална терцијарна кохорта. Најважната порака е дека клиничката корист од CNV-наодот не е само „етиолошка етикета“, туку основа за ризик-стратификација, прогностичка проценка, рано насочување кон соодветни интервенции и генетско советување, односно за персонализирано менаџирање на пациентот.

9.2. Импликации за дијагностичката стратегија: од „еден тест“ кон фенотипски воден алгоритам

9.2.1. Рана цитогеномска дијагностика кај пациенти со невроразвојни нарушувања и/или епилепсија

Високиот товар на моторен дефицит, интелектуална попреченост и особено дизморфија во кохортата го потврдува терцијарниот, фенотипски контекст во кој цитогеномското тестирање е клинички оправдано и високо информативно. Во таа рамка, практична импликација е дека генетската евалуација треба да биде рана, особено кај деца со: (1) епилепсија со развоен застој или ИП, (2) синдромски фенотип (дизморфија +/- конгенитални аномалии), (3) рана возраст на напади (<1 година), (4) ЕЕГ со генерализирани избивања или хипсаритмија, и (5) рефрактерен тек или брза ескалација кон политерапија.

9.2.2. Дизморфијата како клинички маркер за CNV-позитивност

Бидејќи дизморфијата се издвојува како силен независен предиктор за присуство на CNVs, систематската дизморфолошка проценка добива улога на рационален клинички филтер кој ја зголемува веројатноста за релевантен цитогеномски наод. Практично: кај пациент со ИП, присуство на дизморфични карактеристики треба да го забрза упатувањето за агауCGH.

9.2.3. „Locus-based“ клиничка логика: интерпретацијата не смее да остане на ниво „делеција vs дупликација“

Отсуството на стабилни разлики во фенотипот според типот на CNV (делеција/дупликација/комбинирани) ја нагласува потребата клиничката интерпретација да биде фокусирана на: (1) конкретниот locus и критичните гени, (2) големината/границите

(breakpoints), (3) патогеност и позната пенетрантност, (4) можни „second hit“ варијанти и семејна сегрегација, а не на груба насока на малата хромозомска промена.

9.3. Импликации за ризик-стратификација и прогноза

Податоците овозможуваат практичен модел на рано препознавање пациенти со зголемен ризик за неповолен исход (рефрактерност), каде клучни сигнали се:

9.3.1. Електроклинички фенотип како најсилен клинички предиктор

Полиморфни напади и ЕЕГ фенотипите со дифузен/синдромски карактер (генерализирани избивања, а особено хипсаритмија) се издвојуваат како најјасни маркери за тежина. Ова клинички значи дека персонализацијата започнува од фенотипот, а генетскиот наод го дообјаснува ризикот и ја насочува етиолошката класификација.

9.3.2. Рана возраст на почеток/дијагноза како „црвено знаменце“

Ран почеток на напади (<1 година) и рана дијагноза се поврзани со потежок тек на ниво на целата кохорта. Во пракса, ова бара: (1) побрза дијагностичка обработка (ЕЕГ, MRI со протокол за епилепсија, генетика), (2) рано разгледување на специфични синдромски дијагнози (West/Dravet и сродни ДЕЕ фенотипови), (3) рана интервенција во развојното следење и рехабилитација.

9.3.3. Невроимџинг како комплементарен прогностички елемент

Абнормален MRI е поврзан со рефрактерност, но со помали ефекти од електроклиничките маркери. Клиничка импликација: MRI тој е комплементарен со генетиката. Кај пациент со нормален MRI, генетската етиологија останува високо веројатна; кај пациент со структурна лезија и рефрактерност, треба рано да се активира патека за евалуација во специјализиран центар (вклучително и предхируршка проценка кога е индицирана).

9.4. Импликации за терапевтско менаџирање: персонализиран клинички пат

9.4.1. Препознавање дека политерапијата е „маркер на тежина“, не причина

Силната врска меѓу политерапија и рефрактерност треба да се чита како клиничка последица на дефиницијата и практиката кај рефрактерна епилепсија, а не како причинско-последичен однос. Практична порака: по неуспех на два соодветно избрани лекови, треба да се премине кон структуриран план за рефрактерна епилепсија наместо да се продолжи со неструктурирана ескалација.

9.4.2. Рано насочување кон специфични синдромски третмани и итни протоколи

Во фенотипови што имплицираат West/инфантилни спазми (полиморфни напади + хипсаритмија), клиничката импликација е висок приоритет за итна синдромска терапија и минимизирање на дијагностичко одложување. Слично, кај Dravet-подобни фенотипови (ран дебит, карактеристичен клинички тек, конзистентен електрофизиолошки профил) персонализираниот пристап подразбира: (1) прецизна фенотипска класификација, (2) рационален избор на антисезурни лекови според синдромската рамка, (3) избегнување интервенции што можат да ја влошат контролата кај одредени синдроми (во согласност со важечките клинички водичи и локални протоколи).

9.4.3. Рано разгледување на нехемиска/интервенциска терапија кај високоризични пациенти

Кај пациенти со ран почеток, полиморфни напади, генерализиран ЕЕГ профил/хипсаритмија, структурни MRI абнормалности и/или висок генетски товар, персонализираното менаџирање вклучува рано разгледување на: (1) кетогена диета, (2) невромодулација (каде е достапна и индицирана), (3) хируршка евалуација кај фокални структурни лезии и соодветна електро-клиничка корелација; паралелно со интензивна неуроразвојна рехабилитација.

9.5. Импликации за генетско советување и семејно насочено менаџирање

CNV-наодот има значење што оди подалеку од пациентот:

9.5.1. Ризик за повторување и семејна сегрегација

Персонализираниот пристап подразбира дека секој клинички релевантен CNV треба да биде проследен со: (1) проценка дали варијантата е *de novo* или наследена (родителско тестирање кога е возможно), (2) интерпретација на варијабилна експресивност и непотполна пенетрантност, и (3) советување за ризик при следна бременост и опции за пренатална/преимплантациона дијагностика, во согласност со националните политики и етички рамки.

9.5.2. Плеиотропија и долгорочно следење

Рекурентните CNVs што се концентрираат на 14/15/16/22 хромозом во кохортата упатуваат на плеиотропни ризици (невроразвој, психијатриски коморбидитети, соматски манифестации зависно од синдромот). Затоа, CNV-дијагнозата треба да иницира структуриран план за долгорочно следење (невролог, клинички генетичар, развоен

педијатар, психијатар/психолог, логопед/ерготерапевт), а не да остане само лабораториски наод.

9.6. Практичен персонализиран модел за клиничка одлука: „геном + фенотип + исход“

Врз основа на добиените резултати може да се предложи применлив клинички модел:

1. Фенотипска стратификација при прв контакт

- Присуство на дизморфија/синдромски знаци,
- Интелектуална попреченост и моторен дефицит,
- Возраст на прв напад (<1 година),
- Тип на напади (особено полиморфни),
- ЕЕГ профил (генерализирани избивања/хипсаритмија),
- MRI на мозок абнормалности.

2. Паралелен дијагностички „брз пат“ за високоризичните

- arrayCGH ($\pm$ дополнителна молекуларна дијагностика според локалните протоколи),
- MRI на мозок со епилепсија-протокол,
- Повторуван/продолжен ЕЕГ мониторинг кога е индициран,
- Мултидисциплинарна проценка на невроразвој.

3. Терапевтска персонализација според синдромски/етиолошки класи

- Синдромски третман кога фенотипот го бара тоа,
- Рано препознавање на рефракерна епилепсија и структурирано менаџирање,
- Навремено насочување кон специјализиран центар (диета, хирургија, и невромодулација) кај високо ризични профили.

4. Генетско советување и семејна грижа

- Сегрегација, повторувачки ризик, долгорочни коморбидитети, психосоцијална поддршка.

9.7. Сумирана клиничка порака

Во терцијарна кохорта со висок товар на невроразвојни нарушувања, CNV-наодот и електроклиничката презентација се комплементарни компоненти на персонализираниот

пристап. Дизморфијата е практичен клинички маркер за повисока веројатност за CNV-позитивност (дијагностичка импликација), додека типот на напад и ЕЕГ фенотипот (особено полиморфни напади и хипсаритмија) се најсилни индикатори за тежина и рефрактерност (прогностичка и терапевтска импликација). Највисоката клиничка вредност се добива кога геномските податоци не се читаат изолирано, туку се интегрираат со фенотипот, MRI на мозок и терапевтскиот одговор во динамичен, индивидуализиран план на следење и лекување.

10. ЗАКЛУЧОЦИ

Врз основа на спроведената цитогеномска и клиничка анализа кај 404 испитаници, резултатите од ова истражување овозможуваат неколку јасни и научно/клинички релевантни заклучоци кои ја дефинираат улогата на малите хромозомски промени (CNVs) во невроразвојниот фенотип и епилепсијата, како и нивната прогностичка и транслациона вредност во терцијарен клинички контекст.

10.1. Заклучоци поврзани со кохортата и дијагностичкиот принос

Анализираната кохорта претставува клинички селектирана терцијарна популација со висок товар на невроразвојни нарушувања и синдромски фенотипови, што е клучен контекстуален фактор за интерпретацијата на сите статистички наоди.

Детекцијата на CNVs кај 80% од испитаниците укажува на висока дијагностичка збогатена структура на кохортата и ја потврдува практичната вредност на цитогеномската анализа (arrayCGH/FISH) кај пациенти со изразен невроразвоен и/или синдромски фенотип.

10.2. Заклучоци за типот и распределбата на CNVs

Микроделециите беа најзастапени во CNV-позитивната популација, што е конзистентно со клиничката практика и концептот на хаплоинсуфициенција како чест механизам за патогеност.

Не се утврди статистички значајна разлика во распределбата на типот на CNV (микроделеција/микродупликација/комбинирани варијации) меѓу главните студиски групи, што укажува дека грубата поделба според „насока“ на CNV не ја објаснува фенотипската варијабилност и дека клиничкиот ефект е пред сè локус- и ген-содржински детерминиран.

10.3. Заклучоци за односот CNVs–епилепсија

Статистички силната асоцијација помеѓу CNVs и епилепсија во вкупната анализа е во значаен степен условена од конструкцијата на групите и критериумите за вклучување, што претставува пример за дизајн-условена асоцијација во клинички селектирана популација.

Типот на CNV не се покажа како стабилен предиктор за присуство на епилепсија, што ја потврдува потребата од „locus-based“ интерпретативен пристап и избегнување на редукционистичка категоризација „делеција vs дупликација“.

10.4. Заклучоци за фенотипските карактеристики и предикторите за CNVs

Во кохортата беше демонстриран висок кумулативен товар на моторен дефицит, интелектуална попреченост и дизморфија, што ја потврдува клиничката тежина и комплексност на популацијата која се упатува на цитогеномска дијагностика и/или невролошка евалуација.

Дизморфијата се издвојува како најсилен независен клинички предиктор за присуство на CNVs, што има директна транслациона вредност за клиничка тријажа и рационализирање на индикацијата за генетско тестирање.

Полот не се покажа како релевантен стратификациски фактор за CNV-позитивност или за присуство/тип на епилепсија во рамките на анализираната кохорта.

10.5. Заклучоци за електроклиничкиот фенотип и терапевтскиот исход

Присуството на CNVs кај пациентите со епилепсија беше поврзано со потежок клинички фенотип, кој се одразува преку поголем ризик за рефрактерност, повисока зачестеност на синдромски/генерализирани форми и поголема потреба од политерапија.

Раната возраст на прв напад/дијагноза (<1 година) се поврза со рефрактерен тек на ниво на целата популација со епилепсија, што ја потврдува нејзината улога како клинички маркер за потенцијално посложен синдромски/етиолошки профил.

Типот на напад и ЕЕГ фенотипот се покажаа како најсилни клинички корелати на терапевтскиот исход: полиморфните напади и синдромските ЕЕГ патерни (вкл. хипсаритмија) беа концентрирани кај рефрактерната епилепсија и имаат висока прогностичка вредност во рамки на клиничкиот контекст на студијата.

Неуроимицингот, иако кај значаен дел од пациентите беше нормален, има комплементарна клиничка вредност; присуството на структурни абнормалности беше поврзано со зголемен ризик за рефрактерност, но со умерена јачина на ефект, што упатува на мултифакторска природа на терапевтскиот исход.

10.6. Заклучоци за генотип–фенотип корелациите

CNVs во кохортата покажаа широка геномска распределба, со издвојување на рекурентни региони (особено на хромозомите 14, 15, 16 и 22), што ја потврдува генетската хетерогеност на невроразвојните фенотипови и епилепсијата.

Во групата со епилепсија и CNVs, фенотипската експресија беше варијабилна и често плейотропна, при што ист локус може да биде поврзан со различни електроклинички презентации (фокална/генерализирана/синдромска), што е конзистентно со современите модели на варијабилна пенетрантност и експресивност.

Дескриптивните генотип–фенотип профили за одделни синдромски микроделеции и локуси (на пр. 4p, 15q11–q13, 2q24.3, 22q11.2) ја потврдуваат клиничката валидност на цитогеномските наоди и ја нагласуваат важноста на интерпретација според генска содржина и клинички фенотип, наместо според хромозом како широка категорија.

10.7. Севкупен заклучок и транслациона порака

Севкупно, ова истражување демонстрира дека клиничката вредност на CNVs кај пациенти со невроразвојни нарушувања и епилепсија е двојна: (а) етиолошка: преку дефинирање на генетска основа кај значаен дел од пациентите, и (б) клиничко-прогностичка: преку поврзување со потешки електроклинички фенотипови и поголем ризик за фармакорезистентност.

Најсоодветниот клинички модел за примена на добиените резултати е интегративен и персонализиран пристап кој ги комбинира цитогеномските податоци со електроклиничката презентација (тип на напад и тип на ЕЕГ наод), невроимицингот и развојниот профил, со цел рана ризик-стратификација, оптимизирано лекување и прецизно генетско советување.

11.ПРИДОНЕС НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Ова докторско истражување дава значаен научен и клинички придонес во областа на медицинската генетика, детската неврологија и епилептологијата, преку систематска анализа на малите хромозомски промени (CNVs) и нивната поврзаност со невроразвојните нарушувања и епилепсијата. Придонесот на трудот може да се разгледа во неколку комплементарни аспекти: научен, клинички и методолошки.

11.1. Научен придонес

Истражувањето придонесува кон подобро разбирање на генетската архитектура на невроразвојните нарушувања и епилепсијата преку детална анализа на дистрибуцијата и клиничкото значење на CNVs во една голема клиничка кохорта. Резултатите ја потврдуваат високата генетска хетерогеност на овие состојби и ја нагласуваат важноста на структурните геномски варијации како етиолошки фактор.

Особено значаен научен придонес претставува систематската генотип–фенотипска анализа, која покажува дека клиничката експресија на CNVs е комплексна и варијабилна и дека ист геномски регион може да биде поврзан со различни електроклинички фенотипови на епилепсија. Овој наод ја поддржува современата концепција за плејотропен ефект на рекурентните геномски варијации и придонесува кон подобро разбирање на механизмите кои ја определуваат фенотипската варијабилност кај пациентите.

Истражувањето дополнително ја потврдува улогата на одредени рекурентни геномски региони како потенцијални ризик-локуси за епилепсија и невроразвојни нарушувања, што е во согласност со современите геномски студии во оваа област.

11.2. Клинички придонес

Резултатите од истражувањето имаат значајни клинички импликации бидејќи ја нагласуваат важноста на раната генетска дијагностика кај пациенти со епилепсија и невроразвојни нарушувања. Детекцијата на CNVs овозможува подобро разбирање на етиологијата на болеста, појасна клиничка класификација и попрецизна прогностичка проценка.

Истражувањето покажува дека присуството на CNVs е поврзано со потежок електроклинички фенотип на епилепсија, со поголем ризик за фармакорезистентност и поголема потреба од комплексен терапевтски пристап. Овие резултати ја нагласуваат

вредноста на генетската анализа како дел од интегрираниот дијагностички алгоритам кај пациенти со рано започната или терапевтски резистентна епилепсија.

Дополнително, резултатите ја потенцираат важноста на систематската клиничка проценка, особено присуството на дизморфични карактеристики и невроразвојни нарушувања, како важни индикатори за генетска етиологија.

11.3. Методолошки придонес

Методолошката вредност на истражувањето произлегува од интегративниот пристап кој ги комбинира цитогеномските податоци со клиничките, електрофизиолошките и неуроимидинг карактеристиките на пациентите. Овој мултидимензионален пристап овозможува подлабока интерпретација на генотип–фенотипската корелација и придонесува кон развој на поцелосни модели за разбирање на комплексната етиологија на епилепсијата.

Истражувањето исто така покажува дека интерпретацијата на CNVs не треба да се базира исклучиво на типот на варијацијата (делеција или дупликација), туку пред сè на генската содржина, локусната специфичност и клиничкиот фенотип. Овој пристап е во согласност со современите принципи на прецизна медицина и геномска дијагностика.

11.4. Практичен придонес за персонализирана медицина

Резултатите од ова истражување придонесуваат кон развој на персонализиран пристап во дијагностиката и третманот на пациентите со епилепсија и невроразвојни нарушувања. Интеграцијата на генетските наоди со клиничките и електрофизиолошките карактеристики овозможува подобра ризик-стратификација на пациентите, поефикасно планирање на терапевтскиот пристап и попрецизно генетско советување на семејствата.

На тој начин, ова истражување придонесува кон подобрување на клиничкото менаџирање на овие пациенти и претставува основа за понатамошни геномски и клинички студии во областа на епилепсијата и невроразвојните нарушувања.

12. ПРЕПОРАКИ

Врз основа на резултатите од ова истражување и нивната клиничка интерпретација, можат да се формулираат неколку препораки кои имаат значење за дијагностичкиот пристап, клиничкото менаџирање на пациентите и идните научни истражувања во областа на невроразвојните нарушувања и епилепсијата.

12.1. Препораки за клиничка пракса

Рана генетска дијагностика кај пациенти со епилепсија и невроразвојни нарушувања

Кај пациенти со епилепсија придружена со интелектуална попреченост, развоен застој или дизморфични карактеристики, се препорачува рано вклучување на цитогеномска анализа (arrayCGH/CMA) како дел од иницијалниот дијагностички алгоритам.

Интегриран мултидисциплинарен пристап во дијагностиката

Дијагностичката проценка на пациентите со епилепсија треба да вклучува интеграција на клиничките податоци, генетските анализи, електроенцефалографските наоди и неуроимицинг карактеристиките, со цел подобро разбирање на етиологијата и оптимизирање на терапевтскиот пристап.

Рана идентификација на пациенти со ризик за рефрактерна епилепсија

Пациентите со ран почеток на епилепсија, полиморфни напади, синдромски електроклинички профили и генетски варијации треба да се сметаат за популација со потенцијално повисок ризик за фармакорезистентност и да бидат рано упатени во специјализирани центри за понатамошна евалуација.

Генетско советување на пациентите и нивните семејства

Идентификацијата на CNVs кај пациентите има значајни импликации за генетското советување, проценката на ризикот за повторување и планирањето на идни бремености. Затоа, генетското советување треба да биде составен дел од клиничкото менаџирање на пациентите со детектирани генетски варијации.

12.2. Препораки за развој на дијагностички алгоритми

Вклучување на генетската анализа како дел од стандардниот дијагностички алгоритам

Во клиничката практика се препорачува цитогеномската анализа да биде составен дел од дијагностичкиот алгоритам кај пациенти со епилепсија придружена со невроразвојни нарушувања или синдромски карактеристики.

Примена на принципите на персонализирана медицина

Дијагностичкиот и терапевтскиот пристап треба да биде индивидуализиран и да се базира на интеграција на генетските податоци, клиничките карактеристики и електроклиничкиот фенотип на пациентот.

12.3. Препораки за идни научни истражувања

Понатамошни геномски студии со поголеми кохорти

Потребни се дополнителни мултицентрични студии со поголем број пациенти со цел подобро разбирање на генотип–фенотипските корелации и улогата на различните CNV региони во етиологијата на епилепсијата.

Интеграција на нови геномски технологии

Во идните истражувања се препорачува комбинирање на цитогеномската анализа со други геномски технологии, како што се секвенционирање на егзом или цел геном, со цел идентификација на дополнителни генетски варијанти кои можат да влијаат врз клиничкиот фенотип.

Истражување на модификаторни генетски фактори

Понатамошните истражувања треба да се насочат кон испитување на можните модификаторни генетски фактори и нивното влијание врз варијабилната клиничка експресија на CNVs.

Долгорочни клинички студии за исходот на пациентите

Потребни се проспективни студии кои ќе го следат долгорочниот клинички тек на пациентите со CNVs и епилепсија со цел подобро разбирање на прогностичките фактори и оптимизирање на терапевтските стратегии.

13. НАСОКИ ЗА ПОНАТАМОШНИ ИСТРАЖУВАЊА

И покрај значајните резултати добиени во ова истражување, комплексната генетска архитектура на невроразвојните нарушувања и епилепсијата укажува дека постојат бројни отворени прашања кои бараат понатамошно научно истражување. Во таа насока, резултатите од оваа докторска дисертација претставуваат основа за развој на идни студии кои ќе придонесат кон подлабоко разбирање на генетските механизми на болеста и кон подобрување на клиничкиот менаџмент на пациентите.

13.1. Проширување на геномските анализи

Една од најважните насоки за идни истражувања е проширување на геномската анализа преку примена на напредни секвенциони технологии, како што се whole-exome sequencing (WES) и whole-genome sequencing (WGS). Иако цитогеномската анализа овозможува детекција на структурни варијации како што се CNVs, таа не ги детектира сите типови генетски варијанти кои можат да придонесат за развој на епилепсија. Интеграцијата на CNV анализата со секвенционирачки методи може да овозможи идентификација на дополнителни патогени варијанти и подобро разбирање на комплексната генетска етиологија на болеста.

13.2. Подетална анализа на генотип–фенотипските корелации

Понатамошните истражувања треба да се насочат кон подетална анализа на генотип–фенотипските корелации на ниво на конкретни геномски региони и гени. Бидејќи резултатите од оваа студија покажуваат дека ист CNV locus може да се манифестира со различни електроклинички фенотипови, потребни се студии кои ќе ги испитуваат факторите што влијаат врз варијабилната експресија на генетските варијации, вклучувајќи ја генската содржина на CNV регионот, модификаторните гени и епигенетските механизми.

13.3. Истражување на модификаторни генетски и средински фактори

Клиничката варијабилност забележана кај пациентите со ист тип на геномска варијација укажува на постоење на дополнителни генетски и средински фактори кои влијаат врз фенотипската експресија на болеста. Понатамошните истражувања треба да се насочат кон идентификација на овие модификаторни фактори и нивната улога во развојот и тежината на епилепсијата.

13.4. Мултицентрични и популациски студии

Бидејќи ова истражување е спроведено во рамки на клинички селектирана кохорта, идните студии треба да вклучуваат поголеми мултицентрични и популациски кохорти. Таквите студии ќе овозможат подобра проценка на вистинската фреквенција на CNVs во различни популации и ќе придонесат кон подобро разбирање на нивната улога во етиологијата на епилепсијата и невроразвојните нарушувања.

13.5. Долгорочно следење на пациентите

Идните истражувања треба да вклучуваат проспективни и лонгитудинални студии со цел следење на долгорочниот клинички тек на пациентите со CNVs. Ваквите студии ќе овозможат подобро разбирање на природната историја на болеста, прогностичките фактори и ефектот на различните терапевтски стратегии врз исходот на пациентите.

13.6. Развој на персонализирани терапевтски стратегии

Со оглед на зголеменото значење на генетската етиологија во епилепсијата, идните истражувања треба да се насочат кон развој на прецизна и персонализирана медицина, која ќе ги интегрира генетските податоци со клиничките карактеристики на пациентите. Подобро разбирање на молекуларните механизми на болеста може да придонесе кон развој на нови таргетирани терапевтски пристапи.

Завршна препорака

Севкупно, понатамошните истражувања во областа на генетиката на епилепсијата и невроразвојните нарушувања треба да се базираат на мултидисциплинарен пристап кој ги интегрира геномските технологии, клиничките податоци и долгорочното следење на пациентите. Таквиот пристап ќе придонесе кон подобро разбирање на патогенезата на болеста и кон подобрување на дијагностиката, терапијата и прогнозата кај пациентите со овие комплексни невролошки состојби.

14.ОГРАНИЧУВАЊА НА ИСТРАЖУВАЊЕТО

Иако ова истражување обезбедува значајни научни и клинички сознанија за улогата на малите хромозомски промени (CNVs) кај пациенти со невроразвојни нарушувања и епилепсија, интерпретацијата на резултатите треба да се разгледува во контекст на неколку методолошки и клинички ограничувања.

14.1. Клинички селектирана популација

Едно од главните ограничувања на студијата е фактот дека анализираната кохорта претставува клинички селектирана популација од терцијарен здравствен центар. Пациентите кои се упатуваат на генетска анализа најчесто имаат потежок клинички фенотип, често придружен со невроразвојни нарушувања, дизморфични карактеристики или терапевтски резистентна епилепсија. Поради тоа, зачестеноста на CNVs во оваа студија не може директно да се екстраполира на општата популација на пациенти со епилепсија.

14.2. Ограничувања поврзани со генетската методологија

Иако цитогеномската анализа со агауCGH претставува високо чувствителна метода за детекција на структурни геномски варијации, таа има одредени ограничувања. Оваа техника не овозможува детекција на мали нуклеотидни варијанти, точкасти мутации или некои балансирани хромозомски реаранжмани, кои исто така можат да имаат значајна улога во етиологијата на епилепсијата и невроразвојните нарушувања. Поради тоа, можно е дел од генетската етиологија кај некои пациенти да остане недетектирана.

14.3. Ограничена можност за функционална интерпретација на CNVs

Иако CNVs беа анализирани во однос на нивната геномска локализација и генска содржина, студијата не вклучува функционални молекуларни анализи кои би овозможиле директна проценка на биолошкото влијание на идентификуваните варијации. Затоа, каузалната врска помеѓу одредени CNVs и клиничкиот фенотип во некои случаи останува базирана на индиректни докази од литературата.

14.4. Ограничувања во генотип–фенотипската анализа

Генотип–фенотипската корелација во ова истражување е заснована на клиничка опсервација и статистичка анализа, но варијабилната експресивност и непотполната пенетрантност на многу CNVs претставуваат дополнителен предизвик за прецизна

интерпретација на нивната клиничка значајност. Покрај тоа, кај некои пациенти недостасуваат податоци за семејна сегрегација, што би можело да помогне во подобро разбирање на наследниот модел и патогеноста на варијациите.

Завршна напомена

И покрај наведените ограничувања, студијата претставува значаен придонес во разбирањето на улогата на CNVs во невроразвојните нарушувања и епилепсијата. Интеграцијата на генетските, клиничките и електрофизиолошките податоци овозможува подлабока интерпретација на генотип–фенотипските корелации и создава основа за идни истражувања со поширок методолошки пристап и поголеми кохорти на пациенти.

15. ЛІТЕРАТУРА

- 1 Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-482.
- 2 Aaberg KM, Gunnes N, Bakken IJ, Lund Sørås C, Berntsen A, Magnus P, et al. Incidence and prevalence of childhood epilepsy: a nationwide cohort study. *Pediatrics*. 2017;139(5):e20163908.
- 3 Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58(4):512-521.
- 4 Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development. *Lancet Neurol*. 2014;13:710-726.
- 5 Holmes GL. Effect of seizures on the developing brain and cognition. *Semin Pediatr Neurol*. 2016;23(2):120-126.
- 6 Scheffer IE, Liao J. Deciphering the concepts behind developmental and epileptic encephalopathy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2020;24:11-14.
- 7 Guerrini R, Conti V, Mantegazza M, Balestrini S, Galanopoulou AS, Benfenati F. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to phenotypic continuum. *Physiol Rev*. 2023;103(1):433-513.
- 8 Myers CT, Mefford HC. Advancing epilepsy genetics in the genomic era. *Genome Med*. 2015;7:91.
- 9 Coppola A, Cellini E, Stamberger H, Saarentaus E, Cetica V, Lal D, et al. Diagnostic implications of genetic copy number variation in epilepsy. *Epilepsia*. 2019;60(4):689-706.
- 10 Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the ILAE and the IBE. *Epilepsia*. 2005;46(4):470-472.
- 11 Pressler RM, Cilio MR, Mizrahi EM, Moshé SL, Nunes ML, Plouin P, et al. The ILAE classification of seizures and the epilepsies: modification for seizures in the neonate. *Epilepsia*. 2021;62(3):615-628.
- 12 Pressey JC, Mahadevan V, Khademullah CS, Dargaei Z, Chevrier J, Woodin MA. Chloride transporters controlling neuronal excitability. *Front Cell Neurosci*. 2023;17:1177845.
- 13 Raol YH. The role of KCC2 in hyperexcitability of the neonatal brain. *Front Mol Neurosci*. 2020;13:604465.
- 14 Chang YT, Lee IC, Tsai JD, et al. Genetic testing in children with developmental and epileptic encephalopathies. *Biomedicines*. 2023;11(3):743.
- 15 Eslamian M, Rashedi V, Rezaei N, et al. Prevalence of epilepsy in children and adolescents: a systematic review. *Iran J Child Neurol*. 2024;18(1):7-20.
- 16 Neligan A, Sander JW. The incidence and prevalence of epilepsy. In: *Handb Clin Neurol*. 2012;107:113-119.
- 17 Vikin T, Lossius MI, Brandlistuen RE, Chin RF, Aaberg KM, et al. Incidence of childhood and youth epilepsy: a population-based prospective cohort study utilizing current ILAE classifications. *Epilepsia*. 2025;66(3):776-789.
- 18 Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17(2):117-123.
- 19 Symonds JD, Zuberi SM, Stewart K, et al. Incidence and phenotypes of childhood-onset genetic epilepsies: a prospective population-based national cohort. *Brain*. 2019;142(8):2303-2318.
- 20 Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(4):522-530.

- 21 Baer S, Schalk A, Miguet M, Schaefer E, El Chehadeh S, Ginglinger E, et al. Copy number variation and epilepsy: state of the art in the era of high-throughput sequencing. *Pediatr Neurol.* 2024;159:16-25.
- 22 Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Hauser WA, Mathern G, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia.* 2010;51(6):1069-1077.
- 23 Löscher W, Potschka H, Sisodiya SM, Vezzani A. Drug resistance in epilepsy: clinical impact, potential mechanisms, and new innovative treatment options. *Pharmacol Rev.* 2020;72(3):606-638.
- 24 Sisodiya SM. Precision medicine and therapies of the future. *Epilepsia.* 2021;62(Suppl2):S90-S105.
- 25 Smith SJM. EEG in the diagnosis, classification, and management of patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2005;76(Suppl 2):ii2-ii7.
- 26 Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, Duchowny M, Harvey AS, Kuzniecky R, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(9):2147-2153.
- 27 Poduri A, Lowenstein D. Epilepsy genetics—past, present, and future. *Curr Opin Genet Dev.* 2011;21(3):325-332.
- 28 Helbig I, Heinzen EL, Mefford HC. Genetic literacy series: epilepsygenetics. *Epilepsia.* 2016;57(3):329-337.
- 29 Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia.* 2017;58(4):531-542.
- 30 Panayiotopoulos CP. The epilepsies: seizures, syndromes and management. Oxford:Bladon Medical Publishing; 2005.
- 31 Beniczky S, Aurlen H, Brøgger JC, Hirsch LJ, Schomer DL, Trinka E, et al. *Standardized computer-based organized reporting of EEG: SCORE.* *Epilepsia.* 2013;54(6):1112-1124.
- 32 Kandler RH, Pell MF. *Video-EEG monitoring in the diagnosis of epilepsy.* *Pract Neurol.* 2011;11(1):14-22.
- 33 Benbadis SR. *Video/EEG monitoring in the evaluation of seizures and spells.* *Continuum (Minneapolis).* 2016;22(1):145-158.
- 34 Tatum WO, Mani J, Jin K. *Minimum standards for recording routine EEG.* *Clin Neurophysiol Pract.* 2018;3:147-157.
- 35 Duncan JS, Winston GP, Koeppe MJ, Ourselin S. *Brain imaging in epilepsy.* *Lancet Neurol.* 2016;15:420-433.
- 36 Wirrell EC, Grinspan ZM, Knupp KG, Jiang Y, Hammeed B, Mytinger JR, et al. *Care delivery for children with epilepsy.* *Epilepsia.* 2020;61(5):879-891.
- 37 Pressler RM, Boylan GB, Marlow N, Blennow M, Chiron C, Cross JH, et al. *Neonatal seizures: the ILAE classification and recommendations for diagnosis and treatment.* *Epilepsia.* 2015;56(8):1185-1197.
- 38 Mizrahi EM, Kellaway P. *Diagnosis and management of neonatal seizures.* Lippincott Williams & Wilkins; 1998.
- 39 Ohtahara S, Yamatogi Y. *Epileptic encephalopathies in early infancy with suppression-burst.* *J Clin Neurophysiol.* 2003;20(6):398-407.
- 40 Glass HC, Shellhaas RA, Tsuchida TN, Chang T, Wusthoff CJ, Chu CJ, et al. *Seizures in preterm neonates: A multicenter observational cohort study.* *Pediatr Neurol.* 2017;72:19-24.
- 41 Helbig I, Tayoun AA. *Understanding genotypes and phenotypes in epileptic encephalopathies.* *Mol Syndromol.* 2016;7(4):172-181.

- 42 Panayiotopoulos CP. *Benign childhood focal epilepsies: assessment of established and newly recognized syndromes*. Brain. 2008;131(9):2264–2286.
- 43 Berkovic SF, Scheffer IE. *Genetics of the epilepsies*. Epilepsia. 2011;52(Suppl 1):11–14.
- 44 Perucca P, Mula M. *Antiepileptic drug effects on mood and behavior: molecular targets*. Epilepsy Behav. 2013;26(3):440–449.
- 45 Howell KB, Harvey AS, Archer JS. *Epileptic encephalopathy: use and misuse of a clinically and conceptually important concept*. Epilepsia. 2016;57(3):343–347.
- 46 Wei SH, Lee WT. *Comorbidity of childhood epilepsy*. J Formos Med Assoc. 2015;114(11):1031–1038.
- 47 Keezer MR, Sisodiya SM, Sander JW. *Comorbidities of epilepsy: current concepts and future perspectives*. Lancet Neurol. 2016;15(1):106–115.
- 48 Austin JK, Caplan R. *Behavioral and psychiatric comorbidities in pediatric epilepsy: toward an integrative model*. Epilepsia. 2007;48(9):1639–1651.
- 49 Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. *Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy*. Epilepsia. 2014;55(4):556–562.
- 50 Nickels KC, Zaccariello MJ, Hamiwka LD, Wirrell EC. *Cognitive and neurodevelopmental comorbidities in paediatric epilepsy*. Nat Rev Neurol. 2016;12:465–476.
- 51 Mulat H, Yegezew N, et al. *Co-morbidity of attention deficit hyperactivity disorder among children with epilepsy*. Sci Rep. 2021;11:18024.
- 52 Dunn DW, Austin JK, Harezlak J, Ambrosius WT. *ADHD and epilepsy in childhood*. Dev Med Child Neurol. 2003;45(1):50–54.
- 53 Caplan R, Siddarth P, Gurbani S, et al. *Language dysfunction in pediatric epilepsy*. Epilepsia. 2009;50(11):2397–2407.
- 54 Reilly C, Neville BGR. *Psychosocial and neuropsychological outcomes in childhood epilepsy*. Epilepsy Res. 2011;97(3):243–251.
- 55 Cross JH, Vargha-Khadem F, Neville BGR. *The impact of epilepsy on development and cognition*. Lancet Neurol. 2013;12(2):142–151.
- 56 Fastenau PS, Shen J, Dunn DW, Perkins SM, Hermann BP, Austin JK. *Neuropsychological status at seizure onset in children*. Neurology. 2009;73(7):526–534.
- 57 Hermann BP, Jones JE, Sheth R, et al. *Growing up with epilepsy: neuropsychological status*. Epilepsia. 2008;49(11):1847–1856.
- 58 Sundelin HEK, Larsson H, Lichtenstein P, Almqvist C, Hultman CM, Tomson T, et al. *Autism and epilepsy: a population-based nationwide cohort study*. Neurology. 2016;87(2):192–197.
- 59 Tuchman R, Rapin I. *Epilepsy in autism*. Lancet Neurol. 2002;1(6):352–358.
- 60 Myers KA, Johnstone DL, Dymant DA. *Epilepsy genetics: current knowledge, applications, and future directions*. Clin Genet. 2019;95(1):95–111.
- 61 Perucca P, Bahlo M, Berkovic SF. *The genetics of epilepsy*. Annu Rev Genomics Hum Genet. 2020;21:205–230.
- 62 Lal D, May P, Perez-Palma E, et al. *Gene burden and rare variant architecture in epilepsy*. Nat Genet. 2020;52(9):1057–1065.
- 63 International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. *Genetic determinants of common epilepsies: a meta-analysis*. Lancet Neurol. 2014;13(9):893–903.

- 64 Mefford HC, Muhle H, Ostertag P, et al. *Genome-wide copy number variation in epilepsy: novel susceptibility loci*. *Brain*. 2010;133(3):764–774.
- 65 Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. *Structural genomic variation in childhood epilepsies*. *Eur J Hum Genet*. 2014;22(7):896–901.
- 66 Olson HE, Shen Y, Poduri A, et al. *Clinical impact of copy number variation in epilepsy: a multicenter cohort study*. *Ann Neurol*. 2014;75(6):943–958.
- 67 Vlaskamp DRM, Shaw BJ, Burgess R, et al. *Copy number variation in children with epilepsy and neurodevelopmental disorders*. *Epilepsia Open*. 2017;2(2):244–254.
- 68 Mefford HC. *CNVs in epilepsy*. *Curr Genet Med Rep*. 2014;2:162–167.
- 69 Girirajan S, Campbell CD, Eichler EE. *Human copy number variation and complex genetic disease*. *Annu Rev Genet*. 2011;45:203–226.
- 70 Coe BP, Girirajan S, Eichler EE. *The genetic variability and commonality of neurodevelopmental disease*. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2012;160C(2):118–129.
- 71 Rosenfeld JA, Coe BP, Eichler EE, et al. *Estimates of penetrance for recurrent pathogenic copy-number variations*. *Genet Med*. 2013;15(6):478–481.
- 72 Niestroj LM, Helbig I, et al. *Epilepsy subtype-specific copy number burden observed in a genome-wide study*. *Brain*. 2020;143(7):2106–2118.
- 73 Montanucci L, Lewis-Smith D, Collins RL, et al. *Genome-wide identification and phenotypic characterization of seizure-associated CNVs*. *Nat Commun*. 2023;14(1):4392.
- 74 João S, Quental R, Pinto J, et al. *Impact of copy number variants in epilepsy plus neurodevelopment disorders*. *Seizure*. 2024;117:6–12.
- 75 Epi4K Consortium; Epilepsy Phenome/Genome Project. *Copy number variant analysis from exome data in epileptic encephalopathy*. *Ann Neurol*. 2015;78(2):323–328.
- 76 Carter NP. Methods and strategies for analyzing copy number variation using DNA microarrays. *Nat Genet*. 2007;39(Suppl):S16–S21.
- 77 Pinkel D, Albertson DG. Array comparative genomic hybridization and its applications in cancer. *Nat Genet*. 2005;37(Suppl):S11–S17.
- 78 Redon R et al. Global variation in copy number in the human genome. *Nature*. 2006;444(7118):444–454.
- 79 Miller DT et al. Consensus statement: chromosomal microarray is a first-tier clinical diagnostic test for individuals with developmental disabilities or congenital anomalies. *Am J Hum Genet*. 2010;86(5):749–764.
- 80 Girirajan S et al. Phenotypic heterogeneity of genomic disorders and rare copy-number variants. *N Engl J Med*. 2012;367(14):1321–1331.
- 81 South ST, Lee C, Lamb AN, Higgins AW, Kearney HM. ACMG standards and guidelines for constitutional cytogenomic microarray analysis. *Genet Med*. 2013;15(11):901–909.
- 82 Kearney HM et al. American College of Medical Genetics standards and guidelines for interpretation and reporting of postnatal constitutional copy number variants. *Genet Med*. 2011;13(7):680–685.
- 83 Wapner RJ et al. Chromosomal microarray versus karyotyping for prenatal diagnosis. *N Engl J Med*. 2012;367(23):2175–2184.
- 84 Riggs ER et al. Technical standards for the interpretation and reporting of constitutional copy-number variants. *Genet Med*. 2020;22(2):245–257.
- 85 Cooper GM et al. A copy number variation morbidity map of developmental delay. *Nat Genet*. 2011;43(9):838–846.

- 86 Richards S et al. Standards and guidelines for the interpretation of sequence variants. *Genet Med*. 2015;17(5):405–424.
- 87 Rehm HL et al. ClinGen — the Clinical Genome Resource. *N Engl J Med*. 2015;372(23):2235–2242.
- 88 Amendola LM et al. Performance of ACMG–AMP variant interpretation guidelines among nine laboratories. *Am J Hum Genet*. 2016;98(6):1067–1076.
- 89 Mefford HC, Helbig I, Mulley JC. Genetically determined epilepsies and structural genomic variation. *Nat Rev Neurol*. 2011;7(7):380–391.
- 90 Thibert RL, Larson AM, Hsieh DT, Raby AR, Thiele EA. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatr Neurol*. 2013;48(4):271–279.
- 91 Vendrame M, Loddenkemper T, Zarowski M, et al. Epilepsy in Prader–Willi syndrome. *Epilepsy Behav*. 2010;19(3):529–532.
- 92 Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, et al. Epilepsy in 22q11.2 deletion syndrome. *Epilepsia*. 2015;56(3):423–430.
- 93 Howell KB, Eggers S, Dalziel K, et al. A population-based cost-effectiveness study of early genetic testing in severe epilepsies. *Epilepsia*. 2018;59(6):1177–1187.
- 94 Olson HE, Poduri A, Pearl PL, et al. Copy number variation in epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 2014;75(6):943–958.
- 95 Møller RS, Larsen LH, Johannesen KM, et al. Gene panel testing in epileptic encephalopathies. *Epilepsia*. 2016;57(9):1402–1411.
- 96 Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies. *Epilepsia*. 2010;51(4):676–685.
- 97 Wirrell EC, Shellhaas RA, Joshi C, et al. How should children with West syndrome be efficiently and accurately investigated? *Epilepsia*. 2015;56(4):617–625.
- 98 Hancock EC, Osborne JP, Edwards SW. Treatment of infantile spasms. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;6:CD001770.
- 99 Marini C, Scheffer IE, Nabbout R, et al. SCN1A duplications and deletions in Dravet syndrome. *Neurology*. 2009;72(7):606–613.
- 100 Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. Prognostic factors in Dravet syndrome. *Neurology*. 2012;78(24):1913–1918.
- 101 Depienne C, Trouillard O, Bouteiller D, et al. Mutations and genomic rearrangements in SCN1A. *Hum Mutat*. 2009;30(6):E904–E914.
- 102 Guerrini R, Dravet C. The catastrophic epilepsies of childhood. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 5):5–8.
- 103 Myers KA, Scheffer IE, Berkovic SF. Genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Neurology*. 2018;90(8):364–371.
- 104 Lal D, Ruppert AK, Trucks H, et al. Rare CNVs in genetic generalized epilepsy. *Nat Commun*. 2015;6:8365.
- 105 Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, et al. Recurrent microdeletions at 15q13.3 in epilepsy. *Nat Genet*. 2009;41(2):160–162.
- 106 Heinzen EL, Radtke RA, Urban TJ, et al. Rare deletions at 16p13.11 predispose to epilepsy. *Nat Genet*. 2010;42(3):213–217.
- 107 Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy. *Neurology*. 2013;81(17):1507–1514.

- 108 Vlaskamp DRM, Callenbach PMC, Rump P, et al. CNVs in patients with epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57(5):e78–e82.
- 109 Addis L, Rosch RE, Valentin A, et al. Analysis of rare CNVs in focal epilepsy. *Epilepsia*. 2018;59(6):1155–1165.
- 110 Berg AT, Millichap JJ. The 2017 ILAE classification of seizure types. *Curr Opin Neurol*. 2019;32(2):146–152.
- 111 Thomas RH, Berkovic SF. The hidden genetics of epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2014;85(5):477–485.
- 112 Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. GRIN2A mutations in epilepsy-aphasia spectrum disorders. *Nat Genet*. 2013;45(9):1073–1076.
- 113 Myers CT, Stong N, Mountier EI, et al. De novo mutations in developmental epileptic encephalopathies. *Nat Genet*. 2018;50(5):730–736.
- 114 Epi4K Consortium. De novo mutations in epileptic encephalopathies. *Nature*. 2013;501(7466):217–221.
- 115 Saitsu H, Kato M, Mizuguchi T, et al. STXBP1 mutations in early infantile epileptic encephalopathy. *Nat Genet*. 2008;40(6):782–788.
- 116 Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, et al. Rare CNVs in infantile spasms. *Neurology*. 2011;76(16):1364–1369.
- 117 Howell KB, Freeman JL, Mackay MT, et al. Epileptic encephalopathy in infancy. *Epilepsia*. 2015;56(4):517–525.
- 118 Arzimanoglou A, French J, Blume WT, et al. Lennox–Gastaut syndrome. *Lancet*. 2009;371(9628):179–191.
- 119 Camfield PR, Camfield CS. Lennox–Gastaut syndrome. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 5):3–9.
- 120 Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in SCN1A. *Am J Hum Genet*. 2001;68(6):1327–1332.
- 121 Brunklaus A, Ellis R, Reavey E, et al. SCN1A-related epilepsies. *Brain*. 2014;137(8):2191–2206.
- 122 Marini C, Mei D, Temudo T, et al. SCN1A duplications and epilepsy phenotypes. *Neurology*. 2010;75(19):1739–1745.
- 123 Wolf NI, Bast T, Surtees R, et al. Wolf–Hirschhorn syndrome and epilepsy. *Epilepsia*. 2010;51(7):1231–1238.
- 124 Battaglia A, Carey JC, South ST, et al. Wolf–Hirschhorn syndrome. *Am J Med Genet C Semin Med Genet*. 2015;169(3):216–223.
- 125 Thiele EA. Epilepsy in Angelman syndrome. *Epilepsy Res*. 2012;100(3):247–252.
- 126 Vendrame M, Zarowski M, Loddenkemper T, et al. Clinical epilepsy in Prader–Willi syndrome. *Epilepsy Behav*. 2011;22(3):546–549.
- 127 Kao A, McDonald-McGinn DM, Zackai EH, et al. Epilepsy in 22q11.2 deletion syndrome. *J Child Neurol*. 2004;19(12):965–970.
- 128 Cheung ENM, George SR, Costain G, et al. Prevalence of epilepsy in 22q11.2 deletion syndrome. *Epilepsia*. 2014;55(7):1064–1071.
- 129 Watanabe K. Burst-suppression pattern in neonates. *Brain Dev*. 2006;28(6):337–342.
- 130 Lossius MI, Taubøll E, Mowinckel P, et al. Angelman syndrome: EEG findings. *Epilepsia*. 2002;43(2):155–161.
- 131 Prasad AN, Prasad C. Epilepsy in Angelman syndrome. *Pediatr Neurol*. 2012;47(3):163–170.
- 132 McDonald-McGinn DM, Sullivan KE. 22q11.2 deletion syndrome. *Lancet*. 2011;379(9831):1736–1747.

- 133 Verrotti A, Agostinelli S, Parisi P, et al. Cognitive impairment and EEG abnormalities in epilepsy. *Eur J Paediatr Neurol*. 2013;17(4):367–374.
- 134 Holmes GL. EEG abnormalities and neurodevelopment. *Clin EEG Neurosci*. 2014;45(2):135–140.
- 135 Loddenkemper T, Kothare SV. EEG patterns in epileptic encephalopathies. *J Clin Neurophysiol*. 2011;28(5):420–435.
- 136 Arzimanoglou A. EEG in Lennox–Gastaut syndrome. *Epileptic Disord*. 2018;20(S2):S25–S32.
- 137 Nickels KC, Wirrell EC. Electrical status epilepticus in sleep. *Semin Pediatr Neurol*. 2008;15(2):50–60.
- 138 Scheffer IE, Berkovic SF. Epilepsy syndromes and genotype–phenotype correlations. *Lancet Neurol*. 2014;13(7):710–726.
- 139 Conant KD, Finucane B, Cleary N, et al. 15q11–q13 duplication syndrome EEG beta signature. *Epilepsia*. 2014;55(3):e32–e36.
- 140 Guerrini R, Parrini E. Epilepsy in cortical malformations. *Lancet Neurol*. 2010;9(10):1031–1045.
- 141 Shinawi M, Liu P, Kang SHL, et al. Recurrent 16p11.2 CNVs. *N Engl J Med*. 2010;363(25):2463–2472.
- 142 Bast T, Bender A, Wolf NI, et al. EEG patterns in Wolf–Hirschhorn syndrome. *Epilepsia*. 2004;45(7):866–873.
- 143 Tassinari CA, Rubboli G, Volpi L, et al. Electrical status epilepticus in sleep. *Clin Neurophysiol*. 2000;111(Suppl 2):S94–S98.
- 144 Myers CT, Mefford HC. CNVs and EEG phenotypes. *Curr Opin Neurol*. 2016;29(2):162–168.
- 145 Møller RS, Dahl HA, Helbig I. Copy number variation in epilepsies. *Epilepsia*. 2015;56(2):211–218.
- 146 Pelc K, Boyd SG, Cheron G, et al. Epilepsy in Angelman syndrome. *Brain Dev*. 2008;30(8):447–454.
- 147 Olson HE, Kelly M, LaCoursiere CM, et al. Genetics and electroclinical phenotypes. *Ann Neurol*. 2017;82(3):419–431.
- 148 Pavone P, Striano P, Falsaperla R, et al. Infantile spasms and genetic causes. *Brain Dev*. 2014;36(7):527–536.
- 149 Kato M, Das S, Petras K, et al. Neonatal burst-suppression and genetics. *Neurology*. 2012;79(10):1025–1033.
- 150 Arzimanoglou A, French JA, Cross JH, et al. Lennox–Gastaut syndrome revisited. *Epilepsia*. 2009;50(Suppl 8):5–8.
- 151 Williams CA, Beaudet AL, Clayton-Smith J, et al. Angelman syndrome consensus criteria. *Am J Med Genet*. 2006;140A(5):413–418.
- 152 Butler MG. Prader–Willi syndrome. *Eur J Hum Genet*. 2011;19(1):12–21.
- 153 McDonald-McGinn DM, Emanuel BS, Zackai EH. 22q11.2 deletion syndrome. *GeneReviews*. 2015.
- 154 Lux AL, Osborne JP. A proposal for case definitions and outcome measures in West syndrome. *Epilepsia*. 2004;45(11):1416–1428.
- 155 Arzimanoglou A, Guerrini R, Aicardi J. *Aicardi’s Epilepsy in Children*. 4th ed. 2012.
- 156 Dravet C. The core Dravet syndrome phenotype. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 2):3–9.
- 157 Nabbout R, Chemaly N, Chipaux M, et al. SCN1A deletions and Dravet syndrome. *Neurology*. 2003;60(12):1961–1964.
- 158 Berg AT, Kelly MM. Defining intractability in childhood epilepsy. *Neurology*. 2006;67(2):S2–S7.
- 159 Cross JH, Nabbout R. Infantile spasms and Lennox–Gastaut evolution. *Epilepsia*. 2014;55(Suppl 4):S37–S43.
- 160 Brunklaus A, Zuberi SM. SCN1A-related epilepsies. *Epileptic Disord*. 2014;16(4):363–373.

- 161 Guerrini R. Dravet syndrome natural history. *Epilepsia*. 2012;53(Suppl 2):3–9.
- 162 Wirrell EC, Laux L, Donner E, et al. Optimizing the diagnosis and management of Dravet syndrome. *Epilepsia*. 2017;58(10):1802–1811.
- 163 Perucca P, Scheffer IE, Kiley M. The management of Dravet syndrome. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(2):159–166.
- 164 Scheffer IE, Nabbout R. The epileptic encephalopathies. *Lancet Neurol*. 2019;18(4):390–404.
- 165 Brodie MJ, Barry SJE, Bamagous GA, Norrie JD, Kwan P. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology*. 2012;78(20):1548–1554.
- 166 Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41(7):965–972.
- 167 Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304–317.
- 168 Neal EG, Chaffe H, Schwartz RH, et al. The ketogenic diet for the treatment of childhood epilepsy: a randomised controlled trial. *Lancet Neurol*. 2008;7(6):500–506.
- 169 Morris GL 3rd, Gloss D, Buchhalter J, et al. Evidence-based guideline update: Vagus nerve stimulation for the treatment of epilepsy. *Neurology*. 2013;81(16):1453–1459.
- 170 Devinsky O, Cross JH, Laux L, et al. Trial of cannabidiol for drug-resistant seizures in the Dravet syndrome. *N Engl J Med*. 2017;376(21):2011–2020.
- 171 Berg AT, Shinnar S. Cognitive and behavioral outcomes in childhood-onset epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology*. 1996;46(2):392–399.
- 172 Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, Shinnar S. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *N Engl J Med*. 1998;338(24):1715–1722.
- 173 Mefford HC, Yendle SC, Hsu C, Cook J, Geraghty E, McMahon JM, et al. Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Ann Neurol*. 2011;70(6):974–985.
- 174 Epi4K Consortium. The role of copy number variants in the genetic architecture of common familial epilepsies. *Epilepsia*. 2024;65(3):792–804.
- 175 Conant KD, Finucane B, Cleary N, Martin A, Muss C, Delaney S, et al. A survey of seizures and current treatments in 15q duplication syndrome. *Epilepsia*. 2014;55(3):396–402.
- 176 Whitney R, Nair A, McCready E, Keller AE, Adil IS, Aziz AS, et al. The spectrum of epilepsy in children with 15q13.3 microdeletion syndrome. *Seizure*. 2021;92:221–229.
- 177 Moufawad El Achkar C, Olson HE, Poduri A, Han M, Helbig I, et al. Clinical characteristics of seizures and epilepsy in individuals with recurrent deletions and duplications in the 16p11.2 region. *Neurol Genet*. 2022;8(5):e200018.
- 178 Zhao Q, et al. Advances in epilepsy associated with 16p11.2 microdeletion syndrome. *Clin Transl Discov*. 2025;5(5):e70088.
- 179 Jacquin C, Landais E, Jones K, et al. 1p36 deletion syndrome: review and mapping with further characterization of the phenotype, a new cohort of 86 patients. *Am J Med Genet A*. 2023;191(2):445–458.
- 180 Battaglia A, Hoyme HE, Dallapiccola B, Zackai EH, Hudgins L, McDonald-McGinn DM, et al. 1p36 deletion syndrome. In: Adam MP, Everman DB, Mirzaa GM, Pagon RA, Wallace SE, Bean LJH, Gripp KW, Amemiya A, editors. *GeneReviews®* [Internet]. Seattle (WA): University of Washington, Seattle; 1993–2023. 2013 May 16 [updated 2015 Oct 15].

- 181 Eaton CB, Thomas RH, Hamandi K, Payne GC, Kerr MP, Linden DEJ, Owen MJ, Murphy KC. Epilepsy and seizures in young people with 22q11.2 deletion syndrome: prevalence and links with other neurodevelopmental disorders. *Epilepsia*. 2019;60(4):818-829.
- 182 Wither RG, Borlot F, MacDonald A, Butcher NJ, Chow EWC, Bassett AS, Andrade DM. 22q11.2 deletion syndrome lowers seizure threshold in adult patients without epilepsy. *Epilepsia*. 2017;58(6):1095-1101.
- 183 Strehlow V, Swinkels MEM, Thomas RH, et al. Generalized epilepsy and myoclonic seizures in 22q11.2 deletion syndrome. *Mol Syndromol*. 2016;7(4):239-246.
- 184 Basanagoud M, Nune S, Fulton S, Dayyat E, Wheless JW. Epilepsy in 22q11.2 deletion syndrome: a case series and literature review. *Pediatr Neurol*. 2017;76:86-90.
- 185 Baer S, Schalk A, Miguet M, et al. Copy Number Variation and Epilepsy: State of the Art in the Era of High-Throughput Sequencing—A Multicenter Cohort Study. *Pediatr Neurol*. 2024;159:16-25.
- 186 Poeta L, Malacarne M, Padula A, et al. Further delineation of duplications of ARX locus detected in male patients with varying degrees of intellectual disability. *Int J Mol Sci*. 2022;23(6):3084.
- 187 Scalia B, et al. Aristaless-Related Homeobox (ARX): Epilepsy phenotypes beyond lissencephaly and brain malformations. *Neuropediatrics*. 2023.
- 188 Michaud JL, Lachance M, Hamdan FF, Carmant L, Lortie A, Diadori P, et al. The genetic landscape of infantile spasms. *Hum Mol Genet*. 2014;23(18):4846-4858.
- 189 Pavone P, Polizzi A, Marino SD, Corsello G, Falsaperla R, Marino S, et al. West syndrome: a comprehensive review. *Neurol Sci*. 2020;41(12):3547-3562.
- 190 Bernardini L, Novelli A, Zollino M. X-linked epilepsies: a narrative review (including ARX and neuronal migration disorders). *Genes (Basel)*. 2024;15(2):180.
- 191 Guerrini R, Conti V, Møller RS, et al. Developmental and epileptic encephalopathies: from genetic heterogeneity to precision medicine. *Physiol Rev*. 2022;102(3):1423-1478.
- 192 AlKalaf HY, AlHashem AM, AlSaleh NS, AlJohar NM, Abo Thneen AM, ElGhezal HM, et al. Epilepsy, neuropsychiatric phenotypes, neuroimaging findings, and genotype-neurophenotype correlation in 22q11.2 deletion syndrome. *Neurosciences (Riyadh)*. 2020;25(4):287-291.
- 193 Ikemoto S, Hamano SI, Hirata Y, Matsuura R, Koichihara R. Perampanel in lissencephaly-associated epilepsy (includes Miller–Dieker cases). *Epilepsy Behav Case Rep*. 2019;11:67-69.
- 194 George JM, Cherian CS, Thomas R, Sunnynchan S. Infantile spasms and developmental delay: A case of Miller–Dieker syndrome. *Indian Pediatr Case Rep*. 2023;3(4):225-228.
- 195 Cavirani B, et al. Genetic Epilepsies and Developmental Epileptic Encephalopathies with Early Onset: A Multicenter Study. *Int J Mol Sci*. 2024;25(2):1248.
- 196 Wang D, Li X, Jia S, Wang Y, Wang Z, Song X, Liu L. Copy number variants associated with epilepsy from gene expression microarrays. *J Clin Neurosci*. 2015;22(12):1907-1910.
- 197 Noh GJ, Jane Tavyev Asher Y, Graham JM Jr. Clinical review of genetic epileptic encephalopathies. *Eur J Med Genet*. 2012;55(5):281-298.
- 198 Curie A, Nazir T, Brun A, et al. The c.429_452 duplication of the ARX gene: a unique developmental-model of limb kinetic apraxia. *Orphanet J Rare Dis*. 2014;9:25.

16. ПРИЛОЗИ

16.1. Табели

Дополнителна Табела бр. 83 Целосен преглед на објавени електроклинички студии кај деца со варијанти на бројот на копии (CNVs)

Клучна студија (Автор, година)	Тип на студија	Епилептични фенотипови	ЕЕГ карактеристики
Helbig et al., 2009 – 15q13.3 deletion	Case–control студија	Апсенси, миоклонични, генерализирани тонично клонични	Генерализирани полишилец-бранови 3–5 Hz
Gillentine & Schaaf, 2015 – 15q13.3 review	Систематска ревија	ГТЕ спектар	Генерализирани шилец бран комплекси
Conant et al., 2014 – Dup15q	Кохортна студија	Миоклонични, LGS-like	Полишилец-бранови, δ – θ оспорување
Wheelwright et al., 2020 – Dup15q	Голема кохортна студија	Атипични апсенси, атонични напади	Генерализирани 2–3 Hz шилец бран комплекси
Shao et al., 2021 – 1p36 deletion	Ретроспективна кохортна студија	Инфантилни спазми, генерализирани тонично клонични напади, фокални напади	Хипсаритмија, мултифокални шилец бранови
D’Angelo et al., 2010 – 1p36	Case series	Инфантилни спазми	Хипсаритмија
Bernier et al., 2016 – 1q21.1	Кохортна студија	Фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Фронтални шилци
Howell et al., 2015 – 2q24.3 (SCN cluster)	Genotype–phenotype	Отахара, ДЕЕ	Супресија на основна активност, мултифокални избивања
Shimada et al., 2013 – 2q23.1	Case series	Миоклонични напади, тонични напади	Дифузни епилептиформни празнења
Le Meur et al., 2010 – MEF2C (5q14.3)	Case series	Инфантилни спазми, ДЕЕ	Хипсаритмија
Ballif et al., 2008 – 3q29 deletion	Case series	Фокални напади	Фронтотемпорални фокални избивања
Dhamija et al., 2016 – 6q22–q23 deletion	Cohort	Фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Фокални шилец бран комплекси
7q11.23 duplication – Morris et al., 2015	Case series	Инфантилни спазми	Хипсаритмија
Wilke et al., 2018 – 7q11.23	Review	LGS-like, инфантилни спазми	Генерализирано оспорување
Willemsen et al., 2012 – Kleefstra (9q34.3)	Кохортна студија	Мултифокални, генерализирани напади	Мултифокални избивања, дифузно оспорување
Xu et al., 2008 – WAGR (11p13)	Case report	Фокални напади	Задни фокални избивања
Heinzen et al., 2010 – 16p13.11	Case–control	Миоклонични напади, генерализирани тонично клонични напади	Генерализирани избивања
Mefford et al., 2010 – 16p13.11	Genetic association	ГТЕ, фокални напади	Генерализирани шилец бран комплекси
Zufferey et al., 2012 – 16p11.2 deletion	Кохортна студија	Фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Фокални/мултифокални избивања
Niarchou et al., 2019 – 16p11.2	Longitudinal	Фокални напади	Темпорални фокални избивања

Dobyns et al., 1993 – Miller–Dieker (17p13.3)	Classic cohort	Рана ДЕЕ	Супресија на основна активност со избивања
Moreno-De-Luca et al., 2010 – 17q12	Case series	Фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Темпорални промени
Cody et al., 2007 – 18q deletion	Phenotype review	Фокални напади	Дифузно оспорување
Verhoeven et al., 2010 – 22q11.2 deletion	Cohort	Фокални напади, генерализирани напади	Фокални шилци ± генерализација
Kato et al., 2007 – ARX (Xp21)	Multicenter cohort	West syndrome, DEE	Хипсаритмија, супресија на основна активност со избивања
Lugtenberg et al., 2009 – MECP2 duplication (Xq28)	Cohort	Миоклонични напади, тонични напади	Генерализирани избивања
Van Bon et al., 2010 – 15q24 microdeletion	Case series	Фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Фокални шилци
Finucane et al., 2016 – 1q21.1 recurrent CNV	Review + cohort	Фокални напади, генерализирани напади	Неспецифични фокални избивања
Ouyang et al., 2014 – 14q11.2 deletions	Case series	Фокални напади	Фронтални шилци
Rare Chromosome Disorder Group reports (multiple)	Aggregated case summaries	Инфантилни спазми, фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Разновидни епилептиформни абнорм.
Baker et al., 2021 – 3q27.3 deletion (DVL3 / Wnt pathway)	Case report	Фокални напади	Темпорални фокални
Mefford et al., 2007 – pathogenic microdeletions (multiple CNVs)	Landmark cohort	Инфантилни спазми, ГГЕ, ДЕЕ	Генерализирани и мултифокални избивања
Cooper et al., 2011 – CNV burden in epilepsy	Case–control (1000+ пациенти)	ГГЕ, фокални напади, ДЕЕ	Хетерогени – генерализирани, фокални, мултифокални шилец бранови
Symonds et al., 2017 – 2p16.3 NRXN1 deletions	Кохортна студија	Фокални напади, генерализирани тонично клонични напади	Фронталатерални фокални избивања
Stevenson et al., 2012 – 10q22–q23 deletion (BMPRI1A region)	Case report	Фокални напади	Фокални темпорални избивања
Hirose et al., 2020 – 8p23.1 duplication	Case series	Фокални напади	Окципитални фокални избивања
Shinawi et al., 2010 – 15q11.2 BP1–BP2 (Burnside–Butler)	Cohort	Фебрилни + афебрилни, фокални напади	Фокални и генерализирани избивања
Olson et al., 2014	Review + клиничка серија (терцијарен центар)	фокални, генерализирани резистентни напади	Генерализирани и фокални абнормалности;
Striano et al., 2012 (JAMA Neurology)	Case–control / анализа на ретки CNVs	“Epilepsy-plus” фенотипи, коморбидитети	Варијабилни EEG шеми кај ретки CNVs; генерализирани или фокални шилец бран комплекси
Bahi-Buisson et al., 2008	Кохорт / серија пациенти	Инфантилни спазми, рана епилепсија	Хипсаритмија, рани тешки EEG промени
Greco et al., 2018	Електроклинички review	Инфантилни спазми најчести; фармакорезистентна епилепсија	Хипсаритмија; мултифокални абнормалности

Verrotti et al., 2018	Клинички преглед	Инфантилни спазми, фокални/генерализирани напади	Хипсаритмија; варијабилни EEG кај пациенти без структурни промени
Arkilo et al., 2016 (Dup15q)	EEG-кохорт студија	Миоклонични, мултипни типови напади	Нарушена архитектура на спиење; ноќна хиперсинхронизација; полишилец-бранови
Conant et al., 2014 (Epilepsia, Dup15q)	Голема ретроспективна серија	Инфантилни спазми, миоклонични, тонично-клонични; фармакорезистентност	Полишилец-бранови; миоклонични празнења
Kirov et al., 2013 (15q13.3)	Проспективна кохорта	апсанси; варијабилни напади, понекогаш потешок фенотип	Полишилец-бран комплекси; генерализирани празнења
Whitney et al., 2021 (15q13.3)	Ретроспективна кохорта	апсанси; варијабилни форми, перзистентни епилепсии	Генерализирани шилец бранови, фокални празнења
Kessi et al., 2018 (Frontiers)	Клиничка серија на деца со ретки CNVs	Инфантилни спазми, фокални, генерализирани тонично клонични напади	Специфични EEG шеми зависно од CNV (1q43q44, 19q13.2 итн.)
Falsaperla et al., 2023 (IESS)	Видео-EEG анализа	Инфантилни спазми (IESS)	Типична хипсаритмија кај CNV-етиологии (1p36, др.)
Novel CNV studies, 2024 (IESS)	Нови секвенционирање-кохорти	Инфантилни спазми, рана ДЕЕ	Хипсаритмија, рани генерализирани избивања

CNV = варијанта на број на копии (*copy number variant*; микро-делеција/микро-дупликација); *EEG* = електроенцефалографија; *GGE/IGE* = генетска/идиопатска генерализирана епилепсија; *DEE* = развојна и епилептична енцефалопатија; *LGS* = Lennox–Gastaut синдром; *IESS* = *infantile epileptic spasms syndrome* (синдром на инфантилни епилептични спазми); *SCN* кластер = регион 2q24 со натриумски канални гени; *Hz* = херци (фреквенција).

Табелата ги сумира дизајнот на студијата, најчестите типови напади и типичните EEG образци при поединечни рекурентни CNVs/синдроми. Наведените EEG наоди се „типични“ за конкретната публикација/кохорта, но не се универзални за сите пациенти со истиот CNV (варијабилна пенетрантност и експресивност, ефект на возраста, терапија и коморбидитети). Кај Dup15q, „beta signature“ (нагласена β -ритмичност) е чест и клинички препознатлив електрофизиолошки фенотип во специјализирани серии.

Извор: Систематизација изработена врз основа на објавените студии наведени во табелата и релевантната литература од референтната листа на трудот (вкл. кохортни и case–control студии за CNV товар и фенотип во епилепсија, мултицентрични серии и систематски прегледи за CNV-асоцирана епилепсија и EEG фенотип; напр. Brain 2010 – genome-wide CNV in epilepsy; Ann Neurol 2014 – multicenter cohort CNV clinical impact; Epilepsia 2010/2017 – 15q13.3 и 16p13.11; Neurology 2016 и Epilepsia 2014/Seizure 2017 – Dup15q EEG; Brain/Genet Med/Nat Genet кохорти за рекурентни CNVs).

Дополнителна Табела бр. 84 Анализа на електроклиничките карактеристики кај групите на испитаници

	Група А	Група Б1	Група Б2	Вкупно	Chi square test	(P - value)*	Fishers exact test	Cramers V
	N = 107	N = 216	N = 81	N = 404				
Епилепсија	107		81	188				
Вид епилепсија								
Рефрактерна	54 (50.47%)		15 (18.52%)	69 (36.7%)	22.2553	0.000**	0.000	0.3282
Контролирана	53 (49.53%)		66 (81.48%)	119 (63.3%)				
Тип епилепсија								
Фокална	13 (12.1%)		32 (39.5%)	45 (23.9%)	20.1631	0.000*	0.000	0.3275
Генерализирана	82 (76.6%)		45 (55.6%)	127 (67.5%)				
Dravet sy	2 (1.9%)		0	2 (1.1%)				
West sy	10 (9.4%)		4 (4.9%)	14 (7.5%)				
Епилептичен напад	107	7	81	195				
Фокален	12 (11.2%)	2 (28.6%)	27 (33.3%)	41 (21.0%)	19.4945	0.001	0.000	0.2236
Генерализиран	55 (51.4%)	5 (71.4%)	39 (48.2%)	99 (50.8%)				
Полиморфни	40 (37.4%)	0	15 (18.5%)	55 (28.2%)				
ЕЕГ наод	107	46	81	234				
Фокални/мултифокални	37 (34.6%)	18 (39.1%)	50 (61.73%)	105 (44.87%)	81.6108	0.000**	0.000	0.4176
Генерализирани	59 (55.14%)	11 (23.91%)	26 (32.1%)	96 (41.03%)				
Хипсаритмија	10 (9.34%)	0 (0.00%)	4 (4.94%)	14 (5.98%)				
Уреден наод	1 (0.93%)	17 (36.96%)	1 (1.23%)	19 (8.12%)				
Неуроимидинг	107	121	81	309				
Уреден наод	65 (60.7%)	83 (68.6%)	57 (70.4%)	205 (66.3%)	2.3635	0.307	0.319	0.0875
Со абнормалности	42 (39.3%)	38 (31.4%)	24 (29.6%)	104 (33.7%)				
АЕТ	107		81	188				
Монотерапија	56 (52.3%)		64 (79%)	120 (63.8%)	14.2094	0.000**	0.000	-0.2749
Политерапија	51 (47.7%)		17 (21%)	68 (36.2%)				
Возраст на прв напад	107	9	81	197				
< 1 година	54 (50.5%)	2 (22.22%)	26 (32.1%)	82 (41.62%)	7.8625	0.020*	0.022	0.1998
>1 година	53 (49.5%)	7 (77.78%)	55 (67.9%)	115 (57.38%)				

*significant at 0.05 level, ** significant at 0.01 level

Дополнителна Табела бр. 85 Видови на мали хромозомски промени (CNVs) детектирани кај пациентите од Група А и Група Б1, прикажани поединечно за секој хромозом

Група А			Група Б1	
Х.бр.	Микроделеција (N)	Микродупликација (N)	Микроделеција (N)	Микродупликација (N)
1	del1q21.1 (3)	dup1p13.3 (1)	del1q21.1q21.2 (3)	dup1p36.33p36.32 (2)
	del1p12p11.2 (3)	dup1q21.2q23.1 (1)	del1p12p11.1 (1)	dup1p36.11 (1)
	del1p (1)	dup1q (1)	del1q21.1(3)	dup1p11.2 (2)
	del1q (2)	dup1p12p11.2 (1)	del1p36.31p36.23 (2)	dup1p36.33(2)
	del1q21.1q21.2 (1)	dup1q31 (1)	del1p34p35 (1)	dup1p36.21p36.13 (1)
	del1q22 (1)		del1p36 (1)	dup1p36.13 (1)
			del1p12p11.2 (1)	dup1p12p11.2 (1)
			del1q24.2q25.2 (1)	dup1q24.2q25.2 (1)
			del1p36.33p36.3 (1)	
			del1p13.1 (1)	
		del1q22 (1)		
2	del2q33.1q33.3 (1)	dup2q13 (2)	del2q21.1 (1)	dup2q13q14.1 (1)
	del2q24.3 (2)		del2q36.1 (1)	dup2q14qYq (1)
	del2p16.3 (1)		del2p16.3 (1)	dup2q13 (2)
	del2p21 (1)		del2q21.2 (1)	
	del2q22.1 (1)		del2p16.3 (1)	
3	del3q29 (1)	dup3p11.1 (2)	del3q (1)	dup3p26.1 (1)
	del3p25.3p25.2 (1)	dup3p26 (1)		dup3p26.3 (2)
				dup3p26.3p25.2 (1)
				dup3p25.2p24.1 (1)
				dup3q26.33q29 (1)
4	del4p15.33p15.2 (1)	dup4q25 (1)	del4q22.3q23 (1)	dup4q35.1q35.2 (1)
	del4q13.1 (1)	dup4q32.1 (1)	del4q28.2q28.3 (1)	dup4p16.1 (1)
	del4p (5)		del4q (1)	dup4q32.1q32.2 (1)
	del4q (1)		del4p (1)	
			del4q32.2q35.2 (1)	
			del4q13.2 (1)	
5	del5q (1)	dup5p15.33p13.3 (1)	del5q15q31.1 (1)	dup5q11.2 (1)
			del5q14.3q15 (1)	
			del5p (1)	
			del5q35.2q35,3 (1)	
6	del6p25.1 (1)	dup6p25.3p25.2 (1)	del6q13 (1)	dup6q13q14.1 (1)
	del6q22.1q22.31 (1)		del6q27 (3)	dup6p25.1 (1)
	del6p24.3p22.3 (1)		del6p25.3 (3)	dup6q11.1 (1)
	del6p25.3 (1)			
	del6q16.1 (1)			
7		dup7q31.1 (1)	del7q11.21(3)	dup7p21.3p11.2 (1)
		dup7q35 (1)	del7q11.23 (5)	dup7p15.3 (1)
			del7p22.1p15.3 (1)	dup7q31.33q36.3 (1)
			del7q35 (1)	dup7p11.2 (1)
			del7q21.2 (1)	dup7p22.1p21.3 (1)
			del7q36.1q36.2 (1)	
			del7q11.22 (1)	
8	del8q13.1 (1)	dup8p11.21p11.1 (1)	del8p23.3p23.2 (1)	dup8p23.1 (1)
	del8q13.3 (!)	dup8p23.3p23.2 (1)	del8p11.22 (1)	dup8p12q24.3 (1)
	del8q11 (1)		del8q24.23 (1)	dup8q24.3 (1)
	del8p23.3p23.1 (1)			dup8q22.3 (1)
9	Del9p24.3 (1)	dup9p23p13.3 (1)	del9p24.3p23 (1)	dup9p24.2 (1)
	del9p24.3p23 (2)	dup9q34.13q34.3 (1)	del9q22.3 (1)	dup9p24.3p13.1 (1)
	del9q31.1 (3)		del9q (1)	

	del9p24.3p24.2(		del9q31.1 (1)	
			del9p21.1 (1)	
			del9p24.3 (1)	
10	del10q11.22 (2)	dup10q22.2q23.1 (1)	del10q11.22 (3)	dup10q26.3 (1)
	del10q26.12q26.3 (1)	dup10q11.22 (1)	del10q26.3 (2)	dup10q11.22 (5)
	del10q26.3 (1)	dup10p13 (1)	del10p (1)	dup10q25.3q26.3 (1)
		dup10q25.3 (1)		dup10q11.21 (1)
				dup10p12.32p12.31 (1)
11		dup11p11.2 (1)	del11p15.5 (1)	dup11q25 (1)
		dup11p11.12q11 (1)	del11p11.2p11.12 (1)	dup11q11q12.1 (1)
		dup11q11 (1)	del11p14.1p12 (1)	dup11p11.2 (11)
		dup10q11.22 (2)		
12	del12p13.31 (1)	dup12p13.33p13.31 (1)	del12q23.2 (1)	dup12p12.3 (2)
			del12q24.31q24.32 (1)	dup12p13.33q12 (1)
			del12q23.1 (1)	
			del12q12q13.11 (1)	
13		dup13q12.11q12.12 (1)		dup13q11q34 (1)
				dup13q (1)
14	del14q11.2 (11)	dup14q32.33(7)	del14q11.2(15)	dup14q32.33 (20)
	del14q32.33 (1)		del14q12 (1)	dup14q11 (1)
	del14q11 (1)			
15	del15q11.2q13 (1)	dup15q26.2q26.3 (1)	del15q11.2q13.1 (4)	dup15q22.2 (1)
	del15q11.2q13.1 (2)	dup15q11.2q13.3 (1)	del15q13.2q13.3 (1)	dup15q13.3x3 (1)
	del15q24.1 (1)	dup15q13.3(2)	del15q26.2q26.3 (1)	dup15q11.2 (1)
	del15q11-13 (1)	dup15q11.2-13.1 (1)	del15q11.2 (6)	
		dup15q11.2 (1)	del15q13.3q14 (1)	
			del15q21.1q21.3 (1)	
			del15q26.2 (1)	
			del15q14 (1)	
			del15q25.2q25.3 (1)	
			del15q13.2q13.3 (1)	
16	del16p11.2 (4)	dup16q22.2q24.3 (1)	del16p11.2 (12)	dup16p11.2 (9)
	del16p13.11 (1)	dup16p11.2 (3)	del16p (1)	dup16q23.1 (1)
	del16p13.3 (1)		del16p13.2 (1)	dup16q (1)
	del16q24.3 (1)			
17	del17q11.23 (1)	dup17p11.2q11.1 (1)	del17p11.2(2)	dup17q21.31 (3)
	del17p11.2 (1)	dup17q21.31 (1)	del17q11.23 (6)	dup17q (1)
			del17q21.31 (1)	dup17q25 (1)
			del17p12 (1)	
18	del18p (1)	dup18p11.32p11.21 (1)	del18q22.3q23 (1)	dup18q21.2q21.31 (1)
			del18p11.32p11.21(2)	dup18p22.3q23 (1)
			del18q12.2 (1)	dup18p11.32p11.21 (2)
			del18q21.2 (1)	dup18p11.31p11.23 (2)
19	del19p13.13p13.12 (1)		del19p (1)	dup19p13.3 (1)
				dup19p12 (1)
				dup19p11q11 (1)
20	del20p11.1q11.1 (1)			
	del20q11.23q12 (1)			
21	del21q22.3 (1)			dup21q22.12 (1)
22	del22q11.21 (4)	dup22q11.21q12.3 (1)	del22q11.21 (17)	dup22q11.22 (3)
		dup22q11.1 (1)	del22q13.31 (1)	dup22q11.23 (1)

X			del22q11.22 (1)	dup22q11.1q11.21 (2)
				dup22q11.21q12.3 (1)
				dup22q11.21 (1)
	delXp22.12 (1)	dupXp11.22q11.1 (1)	delXq21.33q28 (1)	dupXq26.3q28 (2)
	delXp21.3 (1)	dupXp22.33q28 (1)	delXp22.33 (1)	dupXp22.33p11.23 (1)
	delXq22.3q26.3 (1)	dupXp11.23 (1)	delXp22.31 (2)	dupXp11.23q28 (1)
		dupXp22.33 (1)	delXp22.33q28 (1)	dupXp22.33p21.3 (1)
		dupXp11.22q13.3 (1)	delXp22.33p11.21 (1)	dupXp22.33q28 (2)
		dupXq26.3q28 (1)	delXp21.3 (1)	dupXp22.33p22.32 (1)
				dupXq21.33x4 (1)
				dupXp22.33q21.32 (1)
				dupXq28 (1)
				dupXp22.33p22.31 (1)
				dupXq11.223q11.23 (1)
				dupXp22.33p22.2 (1)
Y				dupXq25 (1)
				dupXq21.1q26.3 (1)
				dupXq13.2q21.1 (1)
				dupXq25 (1)
		dupYq11.223 (1)	delYq11.223q11.23 (1)	dupYq11.223q11.23 (4)
		dupYp11.22 (1)	delYq11.223 (1)	dupYq11.223 (1)
		dupYq11.223q11.23 (1)	delYq11.22q11.23 (1)	dupYq11.23 (1)
		dupYq11.221 (1)		

Табелата ги прикажува сите детектирани микроделеции и микродупликации кај пациентите од Група А и Група Б1, распоредени по хромозом. Во заграда е прикажан бројот на пациенти кај кои е детектирана соодветната CNV. CNVs се наведени според цитогенетската номенклатура (ISCN). del – микроделеција; dup – микродупликација; x3/x4 – повеќекратна копија (copy number gain); X.бр. – број на хромозом. N – број на детектирана промена. Табелата има дескриптивен карактер и служи за детална геномска карактеризација на испитуваната популација.

Дополнителна Табела бр. 86 Анализа на електроклиничките карактеристики кај мали хромозомски промени прикажан за секој хромозом поединечно

Хромозомски број	Вид епилепсија		Тип епилепсија				Епилептичен напад			ЕЕГ наод			
	Рефрактерна	Контролирана	Фокална	Генерализирана	Dravet Sy	Wets Sy	Фокален	Генерализиран	Полиморфни	Фокални/мултифокални	Генерализирани	Хипсаритмија	Нормален
1	8 (50%)	8 (50%)	3 (18.7%)	12 (75%)		1 (6.3%)	3 (18.7%)	6 (37.5%)	7 (43.8%)	8 (50%)	6 (37.5%)	1 (6.2%)	1 (6.2%)
2	5 (62.5%)	3 (37.5%)	1 (12.5%)	5 (62.5%)	2 (25%)		1 (12.5%)	4 (50%)	3 (37.5%)	4 (50%)	4 (50%)		
3	1 (20%)	4 (80%)		5 (100%)				4 (80%)	1 (20%)	4 (80%)	1 (20%)		
4	5 (50%)	5 (50%)	2 (20%)	6 (60%)		2 (20%)	2 (20%)	3 (30%)	5 (50%)	3 (30%)	5 (50%)	2 (20%)	
5		2 (100%)		2 (100%)				2 (100%)			1 (100%)		
6	4 (66.7%)	2 (33.3%)	1 (16.7%)	3 (50%)		2 (33.3%)		1 (16.7%)	5 (83.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	2 (33.3%)	
7		2 (100%)		2 (100%)				2 (100%)		1 (50%)	1 (50%)		
8	3 (50%)	3 (50%)		6 (100%)				3 (50%)	3 (50%)	1 (16.7%)	5 (83.3%)		
9	6 (66.7%)	3 (33.3%)		9 (100%)				8 (88.9%)	1 (11.2%)	5 (55.6%)	4 (44.4%)		
10	4 (40%)	6 (60%)	3 (33.3%)	7 (66.7%)			3 (30%)	4 (40%)	3 (30%)	4 (40%)	5 (50%)	1 (10%)	
11	1 (33.3%)	2 (66.7%)		3 (100%)				2 (66.7%)	1 (33.3%)	1 (33.3%)	2 (66.7%)		
12	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)			1 (50%)	1 (50%)		2 (100%)			
13	1 (100%)		1 (100%)				1 (100%)			1 (100%)			
14	12(57.1%)	9 (42.9%)	4 (19.1%)	15 (71.4%)		2 (9.5%)	3 (14.3%)	8 (38.1%)	10 (47.6%)	7 (30.3%)	12 (57.1%)	2 (9.5%)	
15	8 (72.7%)	3 (27.3%)	1 (10%)	9 (90%)			1 (9.1%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	4 (36.4%)	6 (54.5%)	1 (9.1%)	
16	5 (45.5%)	6 (54.5%)	2 (18.2%)	7 (63.6%)		2 (18.2%)	2 (18.2%)	5 (45.4%)	4 (36.4%)	4 (36.4%)	5 (45.4%)	2 (18.2%)	
17	2 (50%)	2 (50%)		4 (100%)				2 (50%)	2 (50%)		3 (75%)	1 (25%)	
18	2 (100%)			1 (50%)		1 (50%)		1 (50%)	1 (50%)		1 (50%)	1 (50%)	
19	1 (100%)			1 (100%)				1 (100%)			1 (100%)		
20	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)	1 (50%)			1 (50%)	1 (50%)		1 (50%)	1 (50%)		
21	1 (100%)			1 (100%)				1 (100%)			1 (100%)		
22	1 (14.3%)	6 (85.7%)		7 (100%)				6 (85.7%)	1 (14.3%)	3 (42.9%)	4 (57.1%)		
X	5 (55.6%)	4 (44.4%)		8 (88.9%)		1 (11.1%)		5 (55.6%)	4 (44.4%)	2 (22.2%)	6 (66.7%)	1 (11.1%)	
Y	3 (60%)	2 (40%)	1 (20%)	3 (60%)		1 (20%)	1 (20%)	2 (40%)	2 (40%)	3 (60%)	1 (20%)	1 (20%)	
Σ	80 (52%)	74 (48%)	21 (13.8%)	117 (77%)	2 (1.3%)	12 (7.9%)	19 (12.3%)	76 (49.4%)	59 (38.3%)	60(39.2%)	77 (50.3%)	15 (9.8%)	1 (0.7%)
Pearson chi2(23) = 20.1716			Pearson chi2(69) = 82.0012 p = 0.136				Pearson chi2(46) = 48.4340			Pearson chi2(69) = 44.4726 p = 0.990			
p = 0.632 Cramér's V = 0.3619			Cramér's V = 0.4241				p = 0.375 Cramér's V = 0.3966			Cramér's V = 0.3113			
Fisher's exact = 0.703										Fisher's exact = 0.912			

