

LATVIJAS UNIVERSITĀTE

MEDICĪNAS FAKULTĀTE



NORMUNDS SŪNA

PROMOCIJAS DARBS

KOMORBIDITĀTE UN RISKA FAKTORI EPILEPSIJAS UN AKŪTU SIMPTOMĀTISKU KRAMPJU LĒKMJU GADĪJUMĀ

Zinātnes doktora grāda (Ph.D) iegūšanai
Medicīnas un veselības zinātnēs, Klīniskās medicīnas nozarē,
Neiroloģijas apakšnozarē

Rīga, 2023

Promocijas darbs izstrādāts laika posmā no 2014. gada līdz 2021. gadam Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē, SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā.

Darbs sastāv no ievada, nodaļām, literatūras saraksta, 8 pielikumiem.

Darba forma: disertācija Medicīnas un veselības zinātnēs, Klīniskās medicīnas nozarē, Neiroloģijas apakšnozarē.

Darba zinātniskie vadītāji : Dr. med, asociētais profesors, Valdis Folkmanis, Latvijas Universitāte,
Medicīnas Fakultāte
Dr. med, profesors, Egils Vītols, Rīgas Stradiņa universitāte.

Darba recenzenti:

- 1) *Ināra Logina, Dr.med., prof., Rīgas Stradiņa Universitāte*
- 2) *Kaspars Auslands, Dr.med., asoc.prof., Rīgas Stradiņa Universitāte*
- 3) *Sulev Haldre, Ph.D, asoc.prof., Department of Neurology and Neurosurgery, University of Tartu, Estonia; Neurology Clinic, Tartu University Hospital, Tartu, Estonia.*

Promocijas darba aizstāvēšana notiks Latvijas Universitātes Medicīnas un veselības zinātņu promocijas padomes atklātā sēdē 2023. gada 12. maijā Latvijas Universitātes Akadēmiskā centra Zinātņu mājā, 401.auditorijā, Jelgavas ielā 3.

Ar promocijas darbu un tā kopsavilkumu var iepazīties Latvijas Universitātes Bibliotēkā Rīgā, Kalpaka bulvārī 4.

LU Medicīnas un veselības zinātņu nozaru promocijas

padomes priekšsēdētājs _____ / *Dr.med. Valdis Pīrāgs/*

promocijas padomes sekretāre _____ / *Dr.biol. Līga Plakane/*

© Latvijas Universitāte, 2023

© *Normunds Sūna*, 2023

Anotācija

Epilepsija ir viena no biežākajām hroniskajām neiroloģiskajām slimībām, pasaulē ar to slimo vairāk nekā 65 miljoni iedzīvotāju. Ar jēdzienu *epilepsija* definē galvas smadzeņu slimību, ko raksturo pastāvīga predispozīcija attīstīties epilepsijas lēkmēm, kā arī ar šo slimību saistītās neirobioloģiskās, kognitīvās, psiholoģiskās un sociālās sekas. Epilepsija ir saistīta ar aizspriedumiem pret cilvēkiem ar šo slimību, kā arī epilepsijas pacientiem piemīt tieši šai slimībai unikāli riski, piemēram, pēkšņa negaidīta (netraumatiska) nāve epilepsijas laikā, daudz biežāka pēkšņa kardiāla nāve, salīdzinot ar vispārējo populāciju, un biežāka praktiski visu blakusslimību sastopamība.

Farmakoterapija nav spējusi atrisināt medikamentu rezistentas epilepsijas problēmu, 30-40% pacientu nav iespējams panākt lēkmju kontroli, epilepsijas ķirurģija Latvijā ir tās pirmsākumos. Tupretī ar epilepsijas lēkmēm saistīto risku un tādu aspektu kā blakusslimību, sociālo un psiholoģisko aspektu risināšana ir iespējama.

Darbs sastāv no četriem tematiski saistītiem pētījumiem, kuros izpētīti epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās sastopamie slimību un to aprūpes aspekti.

Pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā divos pētījumos tika noskaidrots, ka pretēji praksei Rietumvalstīs Latvijā ārsti neinformē pacientus par epilepsijas negatīviem aspektiem, kas ir pretrunā darbā izpētītajām Latvijas pacientu vēlmēm. Risku nezināšana mazina līdzestību terapijai, kas ir viens no biežiem epilepsijas sliktas kontroles iemesliem, sliktā lēkmju kontrole palielina risku nomirt.

Depresijas un pārmērīgas alkohola lietošanas pazīmju pētījumā tika noskaidrots, ka epilepsijas pacientiem, kuriem ir arī alkohola atcelšanas lēkmes, divām trešdaļām indivīdu vēro depresijas pazīmes, kas pamatotu uzskatīt alkohola lietošanu epilepsijas populācijā par indikatoru depresijas skrīningam.

Blakusslimību un riska faktoru pētījumā tika iekļauti 1215 pacienti, kuri ārstējušies stacionārā no 2006. līdz 2014. gadam pēc pirmreizējām, epilepsijas vai akūtām simptomātiskām (provocētām) lēkmēm. Tika noskaidrota atkārtotu lēkmju, klīnisko un paraklīnisko parametru nozīme turpmāku lēkmju attīstībai stacionāra etapā, delīrija attīstībai stacionāra etapā, kā arī nāvei vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra. Tika izpētīti elektrokardiogrāfiskie parametri, kuri saistīti ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra epilepsijas pacientiem.

Augstākminēto faktoru noskaidrošana ļauj individualizēt medicīnisko aprūpi pacientiem ar indentificētajiem riskiem, piemēram, pacientus, ar palielinātu risku atkārtotām lēkmēm, stacionēt, intensificēt uzraudzību un terapiju, pacientiem ar delīrija risku nodrošināt delīrija profilaktisku terapiju, pacientus ar kardiāliem riskiem motivēt konsultēt pie kardiologa. Promocijas darba rezultāti ļauj izprast, kā uzlabot epilepsijas pacientu aprūpi arī ārpus lēkmju konteksta.

Saturs

Darbā lietotie saīsinājumi.....	11
Ievads	14
Tēmas aktualitāte	14
Pētījuma novitāte.....	18
Darba mērķis un uzdevumi	19
Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes.....	20
Personīgais ieguldījums	21
Ētikas komitejas atļaujas	21
1. Literatūras apskats.....	22
1.1. Epilepsijas aspekti promocijas darbā.....	22
1.1.1 Epilepsijas epidemioloģija.....	22
1.1.2. Epilepsijas lēkmes un epilepsijas definīcijas	24
1.1.3. Epilepsijas lēkmju tipu klasifikācija	25
1.1.4. Epilepsijas tipu klasifikācija un epilepsijas sindroma jēdziens	27
1.2. Alkohola pārmērīgas lietošanas aspekti promocijas darbā.....	28
1.2.1. Alkohola pārmērīga lietošana un atcelšanas sindroms	28
1.2.2. Ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes	30
1.2.3. Delīrijs, tā diagnostiskie kritēriji un tipi	32
1.2.4. Alkohola atcelšanas sindroma aprūpes raksturojums	34
1.3. Veselības stāvokļa raksturojums promocijas darbā apskatītajām populācijām	36
1.3.1. Epilepsijas pacientiem sastopamās komorbīdās slimības.....	36
1.3.2. Pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm sastopamās komorbīdās slimības	39
1.3.3. Mirstība epilepsijas gadījumā	40
1.3.4. Mirstība ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju gadījumā	43
1.3.5. Pēkšņa negaidīta nāve epilepsijas laikā jeb SUDEP.....	43
1.3.5.1. SUDEP riska faktori	45
1.3.5.2. Patogēnētiskie mehānismi pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā attīstībai.....	46
1.3.5.3. SUDEP prevencijas pasākumi un situācija Latvijā.....	48
1.4. Padziļināts apraksts par pētījumā apskatītajām slimību grupām - Psiatriskas komorbiditātes epilepsijas pacientiem.....	49
1.4.1. Depresija epilepsijas gadījumā	50

1.4.1.1. Depresiju ietekmējoši faktori.....	52
1.4.1.2. Depresijas vērtēšanas skalas	53
1.4.1.3. Depresijas sasitība ar epilepsijas lēkmi laika ziņā	55
1.4.1.4. Periiktāla un iktāla depresija.....	55
1.4.1.5. Interiktāla depresija.....	57
1.4.2. Trauksme epilepsijas gadījumā.....	57
1.4.3. Suicidalitāte epilepsijas gadījumā.....	59
1.5. Padziļināts apraksts par pētījumā apskatītajām slimību grupām – Kardiālas komorbiditātes	63
1.5.1. Brugada sindroms	63
1.5.2. Agrīnas repolarizācijas sindroms.....	66
1.5.2.1. Agrīnas repolarizācijas atrades risks atkarībā no lokalizācijas EKG un morfoloģiskās ainas	70
1.5.3. Garā QT sindroms.....	72
1.5.4. Īsā QT sindroms.....	78
1.5.5. Nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas.....	80
1.6. Epilepsijas pacientiem sastopamās kardiālās patoloģijas un to klīniskais nozīmīgums	84
1.6.1. Autonomās nervu sistēmas izmaiņu nozīme lēkmes un starplēkmju periodā	84
1.6.2. Medikamentozās terapija un autonoma disfunkcija.....	85
1.6.3. Citi kardiālas disfunkcijas iemesli – kardiāla fibroze un sekundāras kanalopātijas	86
1.6.4. Kardiāla autonoma disfunkcija un SUDEP	87
1.6.4.1. Kardiālā funkcija SUDEP brīdī	88
1.6.5. Epilepsija un kardiālas nāves risks	89
1.6.6. Iedzimtas kanalopātijas un kardiāla patoloģija epilepsijas populācijā	90
1.7. Elektrokardiogrammas parametri epilepsijas populācijā.....	92
1.7.1. Iktālas elektrokardiogrāfiskas izmaiņas.....	92
1.7.2. Interiktālas elektrokardiogrāfiskas izmaiņas	94
1.7.3. Pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri.....	95
1.8. Atkārtotu krampju lēkmju riska aspekti iepriekš veiktos pētījumos	97
1.8.1. Lēkmju rekurences risks un tā nozīmīgums.	97
1.8.2. Akūtas simptomātiskas lēkmes un rekurences risks	99
1.8.3. Sērijveida lēkmes	101

1.9. Rekurences un slimības norises komplikāciju biežums un riska marķieri iepriekš veiktos pētījumos	102
1.9.1. Rekurence epilepsija pacientiem- īsā laika periodā ambulatori.....	102
1.9.2. Pirmreizējas lēkmes rekurences risks 24 stundu laikā uzņemšanas nodaļā	103
1.9.3. Lēkmju rekurence 24 stundu laikā uzņemšanas nodaļā pēc stacionēšanas ar lēkmēm.....	103
1.9.4. Lēkmju risks alkohola atcelšanas sindroma laikā.....	105
1.9.5. Atkārtotu lēkmju risks pēc notikušas alkohola provocētas lēkmes	106
1.10. Delīrija riska aspekti iepriekš veiktos pētījumos.....	107
1.10.1. Delīrija risks alkohola atcelšanas sindroma gadījumā.....	107
1.10.2. Delirium tremens risks pēc alkohola atcelšanas lēkmēm	110
2. Materiāls un metodes.	111
2.1 Pētījuma uzbūve.	111
2.2. Pētījuma pirmais etaps - SUDEP I pētījums.....	111
2.2.1 Pētījuma veids.....	111
2.2.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji.	112
2.2.3. Izmeklēšanas metodes.....	112
2.2.4. Datu statistiskā apstrāde.....	113
2.2.5. Rezultāti - SUDEP I pētījums	113
2.2.5.1 Faktori, kas ietekmē ārstu zināšanas par SUDEP	116
2.2.6. Diskusija – SUDEP I pētījums.....	116
2.2.7. Secinājumi – SUDEP I pētījums.....	117
2.3. Pētījuma pirmais etaps - SUDEP II pētījums	118
2.3.1 Pētījuma veids.....	118
2.3.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji.....	118
2.3.3. Izmeklēšanas metodes.....	118
2.3.4. Datu statistiskā apstrāde.....	119
2.3.5. Rezultāti - SUDEP II pētījums.....	119
2.3.5.1. Vēlme tikt informētiem par epilepsijas aspektiem.	120
2.3.5.2. Informētība par SUDEP	121
2.3.5.3. Informētības par SUDEP ietekme.....	122
2.3.5.4. Epilepsijas negatīvo aspektu uztveres atšķirības atkarībā no pacientu vecuma, dzimuma, izglītības un nodarbinātības	122
2.3.6. Diskusija - SUDEP II pētījums.....	123
2.3.7. Secinājumi – SUDEP II pētījums	125

2.4. Pētījuma otrais etaps – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	125
2.4.1 Pētījuma veids	125
2.4.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji	126
2.4.3. Izmeklēšanas metodes.....	127
2.4.4. Datu statistiskā analīze.....	129
2.4.5. Rezultāti - Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	130
2.4.5.1. Demogrāfiskie dati.....	130
2.4.5.2. Alkohola lietošanas paradumi.....	130
2.4.5.3. Medicīniskās aprūpes raksturojums.....	131
2.4.5.4. Pacientu emocionālais noskaņojums	132
2.4.5.5. Alkohola lietošanas raksturojums	132
2.4.5.6. Depresijas pazīmju raksturojums.....	133
2.4.5.7. Datu analīzes rezultāti.....	136
2.4.6. Diskusija - Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums	138
2.4.7. Secinājumi - Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums.....	141
2.5. Pētījuma trešais etaps – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem.	142
2.5.1 Pētījuma veids.....	142
2.5.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji	142
2.5.2.1. Pētījuma pacientu grupas	143
2.5.3. Izmeklēšanas metodes.....	144
2.5.3.1. Epilepsijas diagnostiskie kritēriji.....	144
2.5.3.2. Akūtu simptomātisku krampju lēkmju etioloģiskā klasifikācija un kritēriji	144
2.5.3.3. Sērijveida lēkmju kritērijs.....	146
2.5.3.4. Reģistrētie klīniskie un paraklīniskie parametri	146
2.5.4 Datu statistiskā analīze.....	148
2.5.5. Rezultāti – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem	149
2.5.5.1. Pētījuma pacientu grupas	150
2.5.5.2. Pacientu nodarbinātība.....	154
2.5.5.3. Atkārtotas lēkmes	155
2.5.5.4. Delīrijs un pacienta vispārējais stāvoklis.....	156

2.5.5.5. Radioloģiskās izmaiņas galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā	158
2.5.5.6. Mirstība pētījuma populācijā	158
2.5.5.7. Vispārējās populācijas pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri pētījuma pacientiem	160
2.5.5.8. Papildus EKG parametri, kas tika iekļauti izpētei	161
2.5.5.9. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas grupa	161
2.5.5.11. EKG parametru saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas subpopulācija bez nozīmīgām blakusslimībām	164
2.5.5.12. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – pirmreizēju lēkmju grupa	166
2.5.5.13. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – alkohola atcelšanas lēkmju grupa	167
2.5.5.14. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar mirstību vēlinā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra	169
2.5.5.15. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra īstermiņa prognostiskā nozīme....	171
2.5.5.16. Atkārtotu lēkmju riska faktori laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanās.....	173
2.5.5.17. Atkārtotas lēkmes stacionāra periodā pirmajās 24 stundās riska faktori	176
2.5.5.18. Atkārtotu lēkmju saistība ar delīrija un hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā	179
2.5.5.19. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar delīrija attīstību stacionārā	180
2.5.5.20. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā	184
2.5.5.21. Pētījumā noskaidroto riska faktoru apkopojums.	188
2.5.5.22. Pretepilepsijas terapijas raksturojums pētāmajā epilepsijas pacientu populācijā.....	190
2.5.5.23. Pretepilepsijas medikamentu saistība ar delīrija attīstību epilepsijas grupā	191
2.5.5.24. Benzodiazepīnu terapijas raksturojums komplikēta alkohola abstinences sindroma ārstēšanā pētījuma pacientiem	192
2.5.5.25. Benzodiazepīnu terapijas efektivitātes raksturojums delīrija profilaksē pētījuma populācijā pacientiem ar komplikētu alkohola abstinences sindromu	193
2.5.5.26. Blakusslimību rakturojums pētījuma populācijās.....	193
2.5.6. Diskusija – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem	197

2.5.6.1. Pētījuma grupu raksturojums	197
2.5.6.2. Ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes	199
2.5.6.3. Atkārtotas lēkmes	201
2.5.6.4. Delīrijs	202
2.5.6.5. Klīnisko faktoru nozīme delīrija attīstībā	203
2.5.6.6. Mirstība	205
2.5.6.7. Kardiālas nāves populācijā riska marķieri	205
2.5.6.8. Klīniskie faktori un mirstība	208
2.5.6.9. Atkārtotu lēkmju prognostiskā nozīme	209
2.5.6.10. Klīnisko faktoru nozīme atkārtotu lēkmju attīstībā	212
2.5.6.11. Medikamentozās terapijas nozīme un komorbiditātes	212
2.5.7. Secinājumi – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem	214
2.6. Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas	215
Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu	217
Izmantotās literatūras saraksts	219
Pateicības	268
Pielikumi	269

Darbā lietotie saīsinājumi

AD	Autosomāli dominants
AIAT	Alanīnaminotransferāze
ALSG	Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupa
APA	angl. American Psychiatric Association latv. Amerikas Psihiatru asociācija
AsAT	Aspartātaminotransferāze
ASV	Amerikas Savienotās Valstis
ATF	Adenozīntrifosfatāze
AUDIT	angl. Alcohol Use Disorders Identification Test latv. Alkohola lietošanas traucējumu identifikācijas tests
BDI-II	angl. <i>Beck Depression Inventory II</i> latv. Beka depresijas aptauja-II
Ca	Ļaundabīgs audzējs
CAGE	angl. CAGE Alcohol Questionnaire latv. CAGE alkohola aptauja
CES-D	angl. Center for Epidemiology Studies-Depression Scale latv. Epidemioloģisko pētījumu centra depresijas skala
CI	angl. Confidence interval latv. Ticamības intervāls
CIWA-Ar	angl. Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol-Revised latv. Klīniskā institūta alkohola atcelšanas novērtējuma atjaunotā skala
CNS	Centrālā nervu sistēma
CT	angl. Computed tomography latv. Datortomogrāfija
DSM	angl. Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders latv. Psihisko traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgrāmata
EEG	Elektroencefalogramma
EHRA	angl. European Heart Rhythm Association latv. Eiropas Sirds ritma asociācija
EKG	Elektrokardiogramma
EPG	Epilepsijas pacientu grupa
FAST	angl. Fast Alcohol Screening Test latv. Ātrais alkohola skrīninga tests
FIR.S.T	angl. First Seizure Trial Group latv. Pirmās lēkmes pētījumu grupa
GERS	Gastroezofageālā atvīļņa slimība
GGT	Gamma-glutamīltransferāze
HADS	angl. Hospital Anxiety and Depression Scale latv. Slimnīcas trauksmes un depresijas skala

HAM-D	angl. Hamilton Depression Rating Scale latv. Hamiltona depresijas skala
HIV	angl. Human Immunodeficiency Virus infection latv. Cilvēka imūndeficīta vīrusa infekcija
HR	angl. Hazard ratio latv. Draudu attiecība
IBE	angl. International Bureau for <i>Epilepsy</i> latv. Starptautiskais epilepsijas birojs
ILAE	angl. International League Against Epilepsy latv. Starptautiskā pretepilepsijas līga
LQT	angl. Long QT (interval) latv. garais QT (intervāls)
LEU	leikocīti
MCV	angl. Mean corpuscular volume latv. Vidējais eritrocītu tilpums
MESS	angl. Multicentre trial for Early Epilepsy and Single Seizures latv. Multicentru agrīnas epilepsijas un vienas lēkmes pētījums
MRI	Magnētiskās rezonanses izmeklējums
NICE	angl. National Institute for Health and Care Excellence latv. Nacionālais veselības un aprūpes izcilības institūts
NNDIE	angl. <i>The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy</i> latv. Neiroloģisko slimību depresijas uzskaites skala epilepsijas pacientiem
NST-T	Nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas
OR	angl. Odds ratio latv. Izredžu attiecība
PAWSS	angl. Prediction of Alcohol Withdrawal Severity Scale latv. Alkohola atcelšanas smaguma paredzēšanas skala
PLT	angl. Platelets latv. Trombocīti
PR	angl. Prevalence ratio latv. Prevalences attiecība
PVO	Pasaules veselības organizācija
QOLIE-89	angl. Quality of Life in Epilepsy Inventory-89 latv. Dzīves kvalitātes aptauja epilepsijas pacientiem-89
RBC	angl. Red blood cells latv. Eritrocīti
RR	angl. Risk ratio latv. Riska attiecība
SAH	Subarahnoidāla hemorāģija
SCN	angl. Voltage-gated sodium channel

	latv. Lādiņa atkarīgais nātrija kanāls
SD	Standartnovirze
SSK-10	Starptautiskā slimību klasifikācija, 10. izdevums
SMR	angl. Standardized mortality rate latv. Standartizētais mirstības koeficients
SPECT	angl. Single-photon emission computed tomography latv. Viena fotona emisijas datortomogrāfija
SPKC	Slimību profilakses un kontroles centrs
SpO ₂	Skābekļa piesātinājums asinīs
ST-T	ST segments un T vilnis
SUDEP	angl. Sudden unexpected death in epilepsy latv. Pēkšņa negaidīta nāve epilepsijas laikā
TA	lat. <i>Tensio arterialis</i> latv. Asins spiediens
TdP	<i>Torsades de pointes</i>
USG	Ultrasonogrāfija
WHO	angl. World Health Organisation latv. Pasaules veselības organizācija
WPW	angl. Wolf-Parkinson-White latv. Volfs-Parkinsons-Vaits

Ievads

Tēmas aktualitāte

Epilepsija skar vairāk nekā 65 miljonus pasaules iedzīvotāju, un tā ir viena no biežākajām hroniskajām centrālās nervu sistēmas (CNS) slimībām (Ngugi et al., 2010). Epilepsijas augsto prevalenci nosaka tās biežā komorbiditāte ar citām neiroloģiskām, somatiskām un psihiskām slimībām. Epilepsijas pacientiem ir vērojama vidēji 2 līdz 3 reizes augstāka priekšlaicīga mirstība nekā vispārējā populācijā (Tomson, 2000), ko saista ar palielinātu nelaimes gadījumu risku, depresijas un suicīdu biežumu, blakus slimībām, kā arī ar *status epilepticus* un pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindroma (SUDEP) risku (Lin & Benbadis, 2009). SUDEP tiek uzskatīts par iemeslu nāvei 2-18% epilepsijas pacientu atkarībā no apskatītās epilepsijas populācijas, pie kam lēkmju kontroles efektivitātei esot galvenajam riska aspektam (Langan et al., 2005; Hesdorffer et al., 2011).

No visiem epilepsijas pacientiem apmēram 70% sasniedz ilgtermiņa remisiju (lēkmju brīvība vismaz 5 gadus, kas turpinās ar vai bez medikamentu lietošanas) (Annegers et al., 1979). Pārējiem pacientiem vēro medikamentu rezistentu epilepsiju, kad pretepilepsijas medikamentu efektivitāte ir daļēja vai tās nav nemaz (Herman, 2010), tādējādi saglabājoties visiem ar lēkmēm saistītajiem riskiem. Šādi pacienti ir potenciāli kandidāti epilepsijas ķirurģijai vai *nervus vagus* (klejotājnerva) stimulatora implantācijai. Šī brīža Latvijas situāciju pieaugušu epilepsijas pacientu aprūpē raksturo kandidātu atlasīšanas iespējas epilepsijas ķirurģijai un nosūtīšana operatīvai terapijai ārvalstīs. Reālais ķirurģiski ārstētu pacientu skaits ir ļoti mazs pretstatā kopējai ar medikamentu rezistentu epilepsiju slimojošu cilvēku populācijai. Bērnu epileptoloģijā situācija ir labāka, pēdējos gados tiek veiktas arvien vairāk epilepsijas ķirurģijas operācijas, gadījumos, kad to tehniski ir bijis iespējams nodrošināt, izmantojot Latvijā pieejamās medicīniskās tehnoloģijas. Ar farmakoterapiju mūsdienu epileptoloģijā nav iespējams atrisināt medikamentu rezistentas slimības problēmu un attiecīgi- ar neatrisinātu slimību saistītos riskus. Turpretī ar epilepsijas lēkmēm saistīto risku un tādu aspektu kā blakusslimību, sociālo, psiholoģisko un līdzestības aspektu risināšana ir iespējama, tāpēc tiem pievēršos promocijas darba izstrādē.

Epilepsijas pamatjēdziens ietver neprovocētu lēkmju pastāvēšanu slimības gadījumā (Fisher et al., 2014a). Praktiskajam pielietojumam un klīniskos pētījumos

lēkmes, kas atkārtojas vairākas reizes 24 stundu laikā, tiek rekomendēts uzskatīt par vienu lēkmi, jo tām piemīt tāds pats risks vēlīnām atkārtotām lēkmēm kā atsevišķai lēkmei (ILAE, 1993; Kho et al., 2006). Lēkmju atkārtotāšanās iespēja ilgtermiņā ir labi izpētīta un tā ir fundamentāls pamats epilepsijas diagnozei.

Promocijas darba pētījumā apskatu atkārtotu lēkmju īsā laika periodā (24 stundās) prognostisko nozīmi īstermiņa, jo šādu lēkmju klīniskais nozīmīgums nav izpētīts ārpus ilgtermiņa rekurences koncepta. Literatūrā tiek uzrādīti dati par pārlieku daudzām, t.i. nepamatotām, hospitalizācijām epilepsijas gadījumā, vienlaikus uzsverot precīzu prehospitālās aprūpes protokolu trūkumu, un šādu aprūpes protokolu prezentēšanas gadījumā nosakot, ka tikai pacienti ar vienu pašlimitējošu lēkmi ir droši aprūpējami ambulatori (Galizia & Faulkner, 2018; Iyer et al., 2012). Nav precīzi zināms, vai īsā laika periodā konstatētajām atkārtotām lēkmēm ir cita prognostiska vērtība īstermiņā (piemēram, lēkmju rekurencei nākamajās dienās stacionārā vai komplikācijām kā, piemēram, delīrijam), salīdzinot ar izpētītiem un zināmajiem riska faktoriem atkārtotām lēkmēm vēlīnā periodā, tāpēc šos jautājumus aktualizēju promocijas darbā. Šāda izpēte veikta gan epilepsijas, gan akūtu simptomātisku lēkmju pacientiem.

Epilepsijas pacientiem sastopamo blakus slimību izpēte ir otrs promocijas pētījuma virziens. Epilepsijas gadījumā, salīdzinot ar vispārējo populāciju, ir palielināta prevalence vairumam blakus slimību: kardiovaskulārām (t.sk. arteriālai hipertensijai), endokrinoloģiskām, respiratorām, reimatoloģiskām slimībām, sāpju sindromiem, cerebrālam infarktā un onkoloģiskām slimībām (CDC, 2013), kas izskaidrojams gan ar patoģenētiski saistītiem mehānismiem, gan bidirekcionālu kauzālu saistību (Seidenberg et al., 2009). Minēto blakus slimību prevalence Latvijas populācijā ir augsta, bet to komorbiditāte ar epilepsiju Latvijā nav izpētīta, tāpēc epilepsijas blakus slimību izpēte Latvijā ir aktualizēta promocijas darbā.

Biežākie palielinātas mirstības iemesli epilepsijas gadījumā ir pneimonija (standartizētais mirstības koeficients jeb SMR — 6,6), cerebrovaskulārā slimība (SMR — 2,9), malignas neoplāzijas (SMR — 2,6) (Neligan et al., 2011), kardiovaskulārās slimības (SMR — 3,1), gastrointestinālās slimības (SMR — 5,1), intoksikācija un traumas (SMR — 5,6) (L Nilsson et al., 1997), turklāt lielākais *standartizētā* mirstības koeficienta pieaugums ir vērojams pirmajos 5 līdz 10 gados kopš epilepsijas diagnozes noteikšanas (Tomson, 2000). Palielināta mirstība epilepsijas gadījumā saglabājas arī pēc stabilas slimības remisijas (lēkmju neesamība vairāk kā 5 gadus, t.sk. pēc

medikamentu atcelšanas) (Neligan et al., 2011). Mirstība epilepsijas gadījumā Latvijā iepriekš pētīta epidemioloģiska pētījuma ietvaros, bet nav sīkāk analizēta to ietekmējošo faktoru aspektā (Macāne, 2008).

Nozīmīga daļa nāves gadījumu epilepsijas pacientiem ir negaidītas (Ficker et al., 1998) un bieži ir saistīta ar pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu. Tāpēc promocijas pētījumā aktualizēju arī nepieciešamību informēt pacientus un ārstus par SUDEP sindromu, atsevišķā darba sadaļā veicot esošās prakses analīzi Latvijā, noskaidrojot pacientu zināšanas un attieksmi pret informēšanu par epilepsijas negatīvajiem aspektiem un SUDEP, tādējādi spējot precizēt, kā uzlabot pacientu aprūpi un līdzestību terapijai, to balstot pacientu izteiktajās vēlmēs.

Par vienu no SUDEP sindroma iemesliem tiek uzskatīta pēkšņa kardiāla nāve (Nashef, 1997), lai gan lēkmes ierosināta kardiāla aritmija šobrīd netiek uzskatīta par vadošo SUDEP patoģenētisko mehānismu.

Promocijas darbā veltīta īpaša uzmanība atsevišķiem kardiālu slimību aspektiem. Epilepsijas saistību ar kardioloģiskā slimībām var raksturot ar nesenu definētu, t.s. epileptiskas sirds konceptu. Ar to izprot sirds un koronāro asinsvadu bojājumu hroniskas epilepsijas gadījumā, ko nosaka atkārtotas paaugstināta kateholamīnu līmeņa un hipoksēmijas epizodes, kas rada elektrisku un mehānisku sirds disfunkciju (Verrier et al., 2020). Kardiovaskulāra slimība ir vadošais mirstības iemesls pasaulē (Roth et al., 2017). Pēkšņa kardiāla nāve ir starp vadošajiem nāves iemesliem vispārējā populācijā, sevišķi jauniem vīriešiem; tiek uzskatīts, ka tai ir nozīme 12-18% gadījumu no kopējās mirstības (Dahlberg, 1990; Sotoodehnia et al., 2001; Stecker et al., 2014). Lai gan kardiovaskulārās mirstības rādītāji ir ievērojami mazinājušies pēdējās desmitgadēs, tādējādi samazinot arī mirstību no pēkšņas kardiālas nāves, tomēr pēkšņas kardiālas nāves īpatsvars kopējā kardiālo patoloģiju noteiktajā mirstībā ir tikai pieaudzis (Adabag et al., 2010; Benjamin et al., 2019). Populācijas pētījumu dati liecina, ka epilepsija ir asociēta ar trīskārtīgi palielinātu risku pēkšņai kardiālai nāvei, neatkarīgi no tradicionālajiem kardiālajiem riska faktoriem. Pie tam 92% gadījumu pirms pēkšņas sirds apstāšanās nav bijusi vērojama epilepsijas lēkme (Bardai et al., 2012a).

Epilepsijas pacientiem tahiaritmijas, bradiaritmijas un asistolija tiek bieži novērotas pirmslēkmes, lēkmes un pēclēkmes periodā, bet nav zināms, vai šādai atradnei ir vēra ņemama prognostiska nozīme (Velagapudi et al., 2012). Sākotnējos pētījumos tika akcentēts, ka epilepsijas pacientiem nozīmīgas kardiālās aritmijas nav

biežākas nekā populācijā (Keilson et al., 1987) un, ka rutīnas elektrokardiogrammai (EKG) ir zema diagnostiskā vērtība epilepsijas pacientiem bez kardiāliem simptomiem (Drake et al., 1993). Interese par kardiālām aritmijām ir mainījusies kopš ilgtermiņa video-elektroencefalogrammas pētījumu piedāvātajām iespējām un iegūtiem datiem, ka ap 10% lēkmju pavada potenciāli dzīvībai bīstamas elektrokardiogrammas izmaiņas (Opherk et al., 2002), kā arī epilepsijas pacientiem ar EKG cilpas rakstītāju ilgtermiņa pētījumā 16% pacientu tika atklāti potenciāli fatāli sirds ritma traucējumi kādas no lēkmēm laikā (Rugg-Gunn et al., 2004). Lai gan kopējais lēkmju īpatsvars, kurus pavada potenciāli bīstamas izmaiņas kardiogrammā, ir neliels, ja tiek aplūkoti individuāli pacienti tādā aspektā, ka cilvēkiem ar epilepsiju lēkmju skaits ilgā laika periodā ir nozīmīgs, jāizprot, ka lielai daļai pacientu kāda no lēkmēm ir bīstama tieši no kardioloģiskā aspekta. Palielinoties pierādījumu bāzei no ilgtermiņa video-elektroencefalogrāfijas monitorēšanas laikā reģistrētiem SUDEP gadījumiem, kad notiek elektrokardiogrammas vienlaicīgs pieraksts, tika secināts, ka aritmogēna nāve kā SUDEP mehānisms ir reta (Dasheiff & Dickinson, 1986; Ryvlin et al., 2013); tas savukārt vairoja turpmāku pētniecisku interesi par kardiālu nāvi epilepsijas pacientiem ārpus SUDEP koncepta.

Pētījumos, kas veikti par elektrokardiogrammas izmaiņām epilepsijas populācijā, galvenokārt tikuši apskatīti elektrokardiogrammas vispārējie raksturielumi (sirdsdarbības frekvence, ritms, PR intervāls, QRS, QTc intervāls) (Dogan et al., 2010a; Drake et al., 1993; Kishk et al., 2018a; Krishnan & Krishnamurthy, 2013a; Ramadan et al., 2013), un pārsvarā analīze veikta par kambaru repolarizācijas fāzi (QT intervālu), uzrādot pretrunīgus rezultātus. Pēkšņas kardiāla nāves EKG riska marķieru prevalence ir palielināta epilepsijas gadījumā (Lamberts et al., 2015a), bet šādas atradnes asociācija ar mirstību epilepsijas populācijā nav izpētīta. Nav izpētīta arī rutīnas elektrokardiogrammas rādītāju prognostiskā nozīme, lai gan šo pētījumu autori izdara secinājums, ka aprakstīto izmaiņu nozīme epilepsijas pacientiem ir jāpēta, kas pamato šādu pētījumu nepieciešamību un aktualitāti. Pēkšņas kardiālas nāves EKG riska marķieru un EKG parametru izpēte vēlīnas mirstības pēc izrakstīšanās no stacionāra aspektā ir viena no promocijas darba novitātēm.

Otra klīnisko sindromu grupa, kura apskatīta darbā ir akūtas simptomātiskas lēkmes. Epilepsija un akūtas simptomātiskas krampju lēkmes (provocētas lēkmes) ir atšķirīgi klīniskie stāvokļi ar dažādu etioloģiju, norisi un prognozi. Tās tiek definētas kā klīniskas lēkmes, kas attīstās dokumentēta sistēmiska traucējuma brīdī vai laika ziņā

nesena galvas smadzeņu bojājuma rezultātā (Beghi et al., 2010). Īstermiņa mirstība pacientiem ar akūta strukturāla smadzeņu bojājuma izraisītām krampju lēkmēm ir plaši izpētīta dažādām nozoloģijām (cerebrāls infarkts, traumatisks smadzeņu bojājums, CNS infekcija), aprakstot 30 dienu mirstību līdz pat 21,4% (95% ticamības intervāls (CI) = 16.9–26.9%) gadījumu (Hesdorffer et al., 2009), tāpēc šīs akūtās nozoloģijas nav apskatītas promocijas darbā, šādu pacientu grupu ar akūtu strukturālu CNS bojājumu analīze radītu neprecīzu vērtējumu par mirstību ilgtermiņā. Savukārt slimības prognoze pēc akūtas simptomātiskas lēkmes pacientiem bez strukturāla galvas smadzeņu bojājuma ir daļēji apzināta atsevišķos pētījumos, aprakstot augstu mirstību alkohola provocētu lēkmju pacientiem (Pieninkeroinen et al., 1992), kā arī ir pētīts delīrija risks pēc alkohola atcelšanas lēkmēm (Kim et al., 2015b) un atkārtotu lēkmju risks ambulatorajā etapā pēc alkohola atcelšanas lēkmes (Rathlev et al., 2000). Akūtā perioda klīnisko un paraklīnisko parametru izpēte ļautu papildus apzināt to prognostisko nozīmi stacionēšanas periodā un ilgtermiņā. Tāpēc tieši akūtajā stacionēšanas periodā reģistrējamo parametru nozīme slimības prognozes aspektā pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm ir viena no promocijas darba aktualitātēm.

Akūtu simptomātisku lēkmju grupā jau datu vākšanas sākumā tika pamanīta sakarība, ka ar alkohola atcelšanas lēkmēm stacionētiem pacientiem praktiski netiek uzstādīta alkohola atkarības diagnoze, kā arī netika rekomendēts vērsties pēc specializētas palīdzības pie narkologa, lai gan zināms, ka ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes tiek definētas kā lēkmes, kas parasti attīstās hroniskas alkohola atkarības apstākļos (Rathlev et al., 2006). Tā kā minētā populācija kopumā ir neietekmēta no psihiatriskās un narkoloģiskās ārstēšanas aspekta, viena no pētījuma sadaļām tika veltīta ar alkohola lietošanu saistīto veselības traucējumu, t.sk. depresijas pazīmju un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju objektivizēšanai pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm.

Pētījuma novitāte

Promocijas darba novitāti raksturo sekojošais: 1) epilepsijas lēkmju rekurence ir labi izpētīta tieši ilgtermiņa prognozes aspektā, bet pētījumi nav tikuši detalizēti vērsti uz atkārtotu lēkmju īstermiņa prognostisko vērtību, tāpēc darbā ir izpētīta atkārtotu lēkmju prognostiskā nozīme stacionēšanas periodā. 2) Jaunākajos pētījumos minēts, ka

populācijā sastopamie pēkšņas kardiālas nāves elektrokardiogrāfiskie riska marķieru prevalence epilepsijas pacientiem ir biežāka nekā populācijā, un izdarīti secinājumi, ka šo izmaiņu nozīme kardiālas nāves aspektā epilepsijas pacientiem ir jāpēta, tāpēc promocijas darbā ir noskaidrota elektrokardiografisko parametru asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc stacionēšanas epizodes. 3) Ņemot vērā literatūrā aprakstītās ģeogrāfiskās un etniskās atšķirības ārstu praksē informēt pacientus par negatīvas prognozes risku, esošās informēšanas prakses, kā arī pašu pacientu vēlmes tikt informētiem izpēte Latvijā iepriekš nav tikusi veikta. Informētība un pacientu vēlmju izzināšana ir pamats terapijas līdzestībai, kas savukārt epilepsijas gadījumā ir tieši saistīta ar lēkmju kontroli, tā savukārt- ar slimības prognozi. 4) Epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēkmju pacientiem sastopamās blakusslimības Latvijā iepriekš nav bijušas izpētītas; 5) klīniskie un paraklīniskie parametri intrahospitālās prognozes aspektā pasaulē ir izpētīti daļēji, promocijas darba rezultāti papildina zināšanas par intrahospitālo prognozi epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēkmju gadījumā.

Promocijas pētījuma rezultāti ļauj uzlabot zināšanas par epilepsijas īstermiņa prognozi, kardioloģisko izmaiņu prognostisko nozīmīgumu epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēkmju pacientiem, kā arī ļauj noskaidrot Latvijā akūti stacionētiem pacientiem ar krampju lēkmēm sastopamās blakusslimības un pielietoto aprūpes taktiku ar mērķi to optimizēt.

Darba mērķis un uzdevumi

Darba mērķis ir izpētīt pacientiem ar epilepsijas lēkmi(-ēm) un akūtu simptomātisku krampju lēkmi(-ēm), un pacientiem ar pirmreizēju lēkmi akūtajā stacionēšanās periodā konstatējamo klīnisko un paraklīnisko parametru saistību ar īstermiņa slimības prognozi (atkārtotām lēkmēm stacionārā un delīriju stacionārā) un mirstību vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, noskaidrot sastopamās blakusslimības šajās grupās un šo pacientu grupu aprūpes raksturlielumus.

Darba mērķa sasniegšanai ir formulēti sekojoši darba uzdevumi:

1. Veikt epilepsijas, akūtu simptomātisku un pirmreizēju krampju lēkmju pacientu, kuri hospitalizēti pēc bilaterālas toniski-kloniskas krampju lēkmes(-ēm), atlasi atbilstoši pētījuma iekļaušanas kritērijiem.

2. Reģistrēt no pacientu medicīniskajām kartēm akūtajā stacionēšanas periodā konstatējamus klīniskos un paraklīniskos parametrus un datus par zināmajām blakusslimībām un pielietoto terapiju.
3. Veikt padziļinātu izpēti par depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmēm pacientiem ar lēkmēm, kas saistītas ar alkohola lietošanu;
4. Papildus veikt epilepsijas aprūpē iesaistīto ārstu aptauju par informēšanas praksi par iespējamu epilepsijas negatīvu prognozi, t.sk., pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu; un izpētīt epilepsijas pacientu attieksmi pret informēšanu par slimības norises sliktu prognozi (t.sk., iespējamu nāvi), šos uzdevumus realizējot ar pacientu aptaujas starpniecību.
5. Noskaidrot blakusslimību sastopamību pētījuma grupās.
6. Analizēt akūtajā stacionēšanas periodā konstatējamo klīnisko un paraklīnisko parametru saistību ar lēkmju atkārotšanos stacionēšanas periodā, nopietnām komplikācijām stacionārā (delīrijs) un mirstību vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra.
7. Analizēt akūtu simptomātisku krampju lēkmju grupā akūtajā stacionēšanas periodā pielietotās ārstēšanas ietekmi uz nozīmīgām komplikācijām stacionārā (delīrijs).
8. Vērtēt pētījumu rezultātu iespējamo praktisko nozīmi pacientu aprūpes uzlabošanā.

Aizstāvēšanai izvirzītās hipotēzes

1. Stacionēšanas brīdī konstatējamie klīniskie un paraklīniskie parametri epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēkmju pacientiem ir saistīti īstermiņa prognozi: a) lēkmju rekurenci stacionēšanas periodā, b) delīrija attīstību stacionēšanas periodā un c) mirstību ilgtermiņā.
2. Riska faktori lēkmju rekurencei stacionēšanās periodā atšķiras no klasiskiem ilgtermiņa riska faktoriem vēlīnām neprovocētām lēkmēm.
3. Pētījuma rezultāti uzrādīs sastopamās blakusslimības pacientiem, kas tiek hospitalizēti pēc epilepsijas lēkmēm un pēc akūtām simptomātiskām krampju lēkmēm Latvijā un šo grupu pacientu aprūpes īpatnības Latvijā, konstatētās sakarības ļaus spriest par aprūpes uzlabošanas iespējām.

Promocijas darba veikšanas laiks un vieta

Promocijas darbs tika veikts no 2014. līdz 2021. gadam:

1. SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” arhīvā;
2. SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā;
3. SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca” stacionāra „Gaiļezers” Ambulatorajā nodaļā;
4. Latvijas Universitātes Medicīnas fakultātē;
5. Ārstu aptaujas veidā Latvijas Neurologu biedrības sēdē 30.01.2015.
6. Dati no Latvijas iedzīvotāju nāves cēnoņu datu bāzes tika iegūti 2017. gada 16. augustā.

Personīgais ieguldījums

Personiskais ieguldījums ietver sekojošo: pētījuma idejas, plāna izstrādāšana, saskaņošana Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejā, datu reģistrācija no medicīniskajām kartēm Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas arhīvā, ārstu un pacientu aptauja, pētījuma datu analīze, interpretācija, tēžu, publikāciju un promocijas darba rakstīšana.

Ētikas komitejas atļaujas

Pētījums ir apstiprināts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejā, tā atsevišķo daļu veikšanai saņemtas atļaujas: atzinums Nr.12-A/14 no 04.19.2014. (1. pielikums), Nr 55/2015 - 04.06.2015 (4. pielikums), Nr 131/2015-07.01.2016. (8. pielikums).

1. Literatūras apskats

1.1. Epilepsijas aspekti promocijas darbā

1.1.1 Epilepsijas epidemioloģija

Epidemioloģiskie dati par epilepsiju pieejami no plašiem metaanalīzes pētījumiem, kā arī zināmi epidemioloģiskie raksturlielumi dažādos reģionos. Aktīvas epilepsijas prevalence, dzīves laika epilepsijas prevalence, kā arī incidence ir augstāka valstīs ar zemu un vidēju ienākumu līmeni (Fiest et al., 2017), to izsakot atbilstoši Pasaules Bankas klasifikācijai (Pasaules Banka, 2017). Epilepsijas prevalence ir augstāka valstīs ar ierobežotu pieeju medicīniskajai aprūpei, un valstīs ar specifiskiem vides riskiem, piem., parazitārām infekcijām kā neurocisticerkoze. Incidence un prevalence netiek precīzi novērtēta valstīs, kurās šī slimība ir izteikti stigmatizēta, kā arī ja pastāv negatīva attieksme pret epilepsijas pacientiem, vai ir specifiski kulturāli uzskati par epilepsijas cēloni, jo epilepsijas simptomi tiek slēpti un diagnoze netiek uzstādīta (Banerjee et al., 2009).

Par aktīvu epilepsiju uzskata tos gadījumus, kas atbilst epilepsijas diagnostiskajiem kritērijiem, un kam pēdējo 5 gadu laikā ir bijusi vismaz 1 lēkme. Dzīves laika prevalences izvērtēšanā iekļauj visus pacientus, kuriem izvērtēšanas brīdī ir epilepsijas diagnozes anamnēze, neatkarīgi no laika pēc pēdējās lēkmes vai pretepilepsijas līdzekļu lietošanas (Banerjee et al., 2009). Valstīs ar augstu ienākumu līmeni epilepsijas incidencei ir sekojošs sadalījums atkarībā no vecuma: tai ir tendence būt augstākai bērnu vecumā un jaunībā, stabilai pieaugušo vecumā un palielināties ar vecumu (virs 60-70 gadiem) (Forsgren et al., 1996; Hauser et al., 1993; Olafsson et al., 2005). Iemesls augstākai epilepsijas incidencei bērniem ir vecuma atkarīgi epilepsijas sindromi, perinatāls CNS bojājums, bet vecāka gadagājuma cilvēkiem- tādu slimību, kas skar CNS prevalences pieaugums, piem., cerebrovaskulāras slimības, CNS audzēji un neurodeģeneratīvas slimības kā, piemēram, Alcheimera slimība (Olafsson & Hauser, 1999).

Pasaulē aktīvas epilepsijas prevalence ir 6.38 uz 1000 iedzīvotājiem (95% CI 5.57–7.30), mediānā prevalence 5.40 uz 1000 iedzīvotājiem (p25–p75, 3.90–9.99). Dzīves laika epilepsijas prevalence ir 7.60 uz 1000 iedzīvotājiem (95% CI 6.17–9.38), mediānā dzīves laika prevalence- 7.06 uz 1000 iedzīvotājiem (p25–p75, 4.74–11.23). Kumulatīvā incidence epilepsijai ir 67.77 uz 100000 iedzīvotāju (95% CI 56.69–

81.03), mediānā kumulatīvā incidence ir 65.61 uz 100000 iedzīvotāju (p25–p75, 48.00–81.00) (Fiest et al., 2017). Pētījumos no Eiropas epilepsijas incidence vidēji ir 50-55 gadījumi uz 100000. Bērniem un jauniešiem zem 20 gadu vecuma incidence ir 70 uz 100000, pieaugušajiem vecumā no 20 – 64 gadiem 30 uz 100000, bet pēc 65 gadu vecuma- 100 uz 100000. Aktīvas epilepsijas prevalence Eiropā ir no 3.3 līdz 7.8 uz 1000 iedzīvotājiem (Forsgren et al., 2005). Pētījumos no Latvijai tuvām valstīm uzrādīti sekojoši dati: aktīvas epilepsijas prevalence pieaugušajiem Igaunijā ir 5.3 uz 1000 iedzīvotājiem (95% CI 4.8-5.8) (Õun et al., 2003a), Lietuvā bērniem- 4.3 uz 1000 (95% CI 3.8-4.7) (Endziniene et al., 1997), Zviedrijā pieaugušajiem- 5.5 uz 1000 (95% CI 5.1–5.9) (Forsgren, 1992), Somijā pieaugušajiem- 6.3 uz 1000 (95% CI 6.1–6.5) (Keränen et al., 1989)(Keränen et al., 1989). Epilepsijas ikgadējā incidence pieaugušajiem Igaunijā ir 35.4 uz 100000 iedzīvotāju (95% CI 27.7–43.1) (Õun et al., 2003b), Zviedrijā pieaugušajiem- 56 uz 100000 (95% CI 41-70), iekļaujot arī pacientus ar pirmo lēkmi, bet provocētām lēkmēm incidence 20 uz 100000 (95% CI 11-29) (Forsgren et al., 1996), Somijā vecumā virs 16 gadiem 24 uz 100000 iedzīvotāju (95% CI 16-32) (Keränen et al., 1989). Latvijā veiktajā pētījumā tika noskaidrota vidējā ikgadējā epilepsijas incidence pieaugušajiem Rīgā 43 uz 100 000 iedzīvotāju (Macāne, 2008).

Prevalences pētījumos, kur ietvertas visas vecuma grupas, biežāk aprakstītās lēkmju grupas ir fokālas lēkmes vai fokāls epilepsijas veids (tips) 33-65% gadījumu, ģeneralizētas lēkmes 17-60% gadījumu un neklasificētas lēkmes 2-8% gadījumu (Granieri et al., 1983; Joensen, 1986; Maremmanni et al., 1991; Olafsson & Hauser, 1999). Pētījumos, kur izmantoti strikti sindromoloģiskie diagnostiskie kritēriji, idiopātiski ģeneralizēti epilepsijas sindromi tika atklāti 14% gadījumu (Olafsson et al., 2005). Arī incidences pētījumos biežāk aprakstītais ir fokāls lēkmju tips vai epilepsijas veids (pētījumā ietverot arī fokāla sākuma lēkmes ar pāreju bilaterālās toniski-kloniskās lēkmēs), šāda tipa epilepsiju satopamībai variējot no 51-64% gadījumu (Joensen, 1986; Loiseau et al., 1990; Sander et al., 1990). Izņēmums ir viens pētījums, kurā apraksta 31% fokālu lēkmju, tomēr pētījumā tikai ceturtdaļai pacientu bija pieejams elektroencefalogrammas (EEG) apraksts lēkmju tipa identifikācijai (Olafsson et al., 1996).

Epidemioloģiskajos pētījumos, kas apraksta epilepsijas etioloģiju populācijā, iemesls tiek identificēts 39-65% gadījumu (Granieri et al., 1983; Olafsson et al., 2005; Sokka et al., 2017). Biežākie identificētie iemesli epilepsijai ir cerebrovaskulāra

slimība 11%-15% gadījumu, tumors 6% un perinatāls CNS bojājums 8% gadījumu (Hauser et al., 1993; Olafsson & Hauser, 1999), savukārt bērniem līdz 29% gadījumu epilepsijai tiek identificēts strukturāls iemesls, bet 32% gadījumu- ģenētisks vai iespējami ģenētisks iemesls (Sokka et al., 2017).

Kopumā ap 40 līdz 50% populācijas ar aktīvu epilepsiju bijuši lēkmju brīvi pēdējā gada laikā, 20 līdz 30% pacientu novēro līdz 1 lēkmei mēnesī, un 20 līdz 30% pacientu attīstās vairāk nekā 1 lēkme mēnesī (Forsgren et al., 2005).

1.1.2. Epilepsijas lēkmes un epilepsijas definīcijas

Starptautiskās pretepilepsijas līgas (ILAE) un Starptautiskā epilepsijas biroja (IBE) darba grupa 2005. gadā precizēja epilepsijas un epilepsijas lēkmes konceptuālās definīcijas. Ar jēdzienu *epilepsijas lēkme* izprot pārejošu pazīmju un/vai simptomu izpausmi, kuras iemesls ir patoloģiska pārmērīga vai sinhrona neironālā aktivitāte galvas smadzenēs. Ar jēdzienu *epilepsija* izprot galvas smadzeņu slimību, ko raksturo pastāvīga predispozīcija attīstīties epilepsijas lēkmēm, kā arī ar šo slimību saistītās neirobioloģiskās, kognitīvās, psiholoģiskās un sociālās sekas. Epilepsijas definīcija paredz vismaz vienas epileptiskas lēkmes esamību (Fisher et al., 2005). Konceptuālās definīcijas skaidro epilepsijas būtību, bet pielietošanai klīniskajā praksē ir pieņemta operatīvā jeb praktiskā epilepsijas definīcija.

Praktiskā epilepsijas definīcija tika precizēta 2014. gadā, un atbilstoši tai epilepsiju raksturo jebkurš no minētajiem stāvokļiem: a) vismaz 2 neprovocētas (vai refleksu) lēkmes, kas attīstās ar >24 stundu starplaiku; b) viena neprovocēta (vai refleksu) lēkme, ja iespējamība nākamo lēkmju attīstībai ir vienāda ar vispārējo atkārtotās risku (vismaz 60%) pēc divām neprovocētām lēkmēm nākamajos 10 gados; c) epilepsijas sindroma diagnoze (Fisher et al., 2014a). Aktuālajā definīcijā ir precizēti kritēriji, kad epilepsijas diagnozi var noteikt arī pēc 1 neprovocētas lēkmes, ja risks pēc vienas lēkmes atbilst riskam pēc divām neprovocētām lēkmēm. Šāds risks piemīt vienai neprovocētai lēkmei vēlīnā periodā pēc galvas smadzeņu bojājuma dēļ cerebrāla infarkta, CNS infekcijas vai atsevišķiem galvas smadzeņu traumu veidiem (Hesdorffer et al., 2009).

1.1.3. Epilepsijas lēkmju tipu klasifikācija

Lēkmju tipu klasifikācija ir precizēta 2017. gadā (Fisher et al., 2017), un šī klasifikācija ir praktiska (operatīva), tā ir veidota, pamatojoties uz ILAE 1981. lēkmju klasifikāciju (ILAE, 1981) un tās 2010. gada papildinājumu (Berg et al., 2010). 1981. gada klasifikācija un tās 2010. gada papildinājums joprojām tiek plaši izmantots klīniskajā praksē, taču jaunā klasifikācija ir papildināta atbilstoši šī brīža zināšanām epileptoloģijā, lai gan konceptuāli nemaina iepriekšējo klasifikāciju fundamentālo būtību.

Lēkmju klasifikācijas pamats ir precizēt, vai lēkmes sākums ir fokāls, ģeneralizēts vai arī lēkmes sākuma veids ir nezināms. Ar jēdzienu *fokāls lēkmju tips* izprot epileptisku aktivitāti galvas smadzenēs, kas sākas vienā smadzeņu puslodē lokalizētos neironālajos tīklos. Šie neironālie tīkli var būt diskreti lokalizēti vai plašāk izplatīti pa puslodi. Katram individuālam pacientam piemītošam lēkmju tipam lēkmes sākuma zona ir konstanta no lēkmes uz lēkmi, un tai ir savs vairāk raksturīgais izplatības “ceļš” (neironālais tīkls) galvas smadzenēs. Epileptiskā aktivitāte var izplatīties arī uz otru galvas smadzeņu puslodi. Vienam indivīdam var būt vairāki lēkmju tipi, kā arī vairāki neironālie tīkli. Ar jēdzienu *ģeneralizēts lēkmju tips* izprot epileptisko aktivitāti galvas smadzenēs, kas arī sākas kādā konkrētā smadzeņu zonā, bet bilaterāli abās smadzeņu puslodēs lokalizētos neironālajos tīklos, lēkmes izplatības laikā tos strauji pārņemot (Berg et al., 2010).

Lēkmju klasifikācijas sarežģītības līmenis ir brīvprātīgs, un tas ir atkararīgs no klasifikācijas lietotāja klīniskās pieredzes un mērķiem. Piemēram, klasifikācija var būt vienkārša, aprobežojoties ar jēdzieniem fokāla vai ģeneralizēta lēkme, vai klasificēt var padziļināti, piemēram, fokāla autonoma lēkme.

Uzsverot galvenās izmaiņas jaunajā klasifikācijā, tās ir sekojošas: parciālas lēkmes tiek pārdēvētas par fokālām. Fokālas lēkmes tiek iedalītas atbilstoši apziņas traucējumu esamībai vai neesamībai. Ar terminu *apziņas traucējumi* izprot izmainītu (traucētu) izpratni vai atbildi, vai atmiņu, vai samaņu, kā arī jebkuru šo simptomu kombināciju. Ja apziņas pakāpe nav zināma, to klasificē kā lēkmi bez datiem par apziņu. Fokāla lēkme bez apziņas traucējumiem aizstāj 1981. gada klasifikācijā lietoto terminu *vienkārša parciāla lēkme*. Fokāla lēkme ar apziņas traucējumiem atbilst 1981. gada klasifikācijā lietotajam terminam *kompleksa parciāla lēkme*. Minētie 1981. gada klasifikācijas jēdzieni tiek atcelti. Lēkmes tips *fokāla ar pāreju bilaterāli toniski-*

kloniskā lēkmē atbilst iepriekš lietotajam terminam *parciāla lēkme ar sekundāru ģeneralizāciju*.

Jaunajā klasifikācijā termins *ģeneralizēts* tiek lietots tikai tiem lēkmju tiptiem, kas jau sākotnēji ir ģeneralizēti. 1981. gada klasifikācijā ietvertais sekundāri ģeneralizēto lēkmju veids ir aizstāts ar *bilaterāli toniski-klonisku*, tātad terminu *ģeneralizēts* vairs neizanto nevienā aprakstīšanas posmā tādām lēkmēm, kas sākas fokāli.

Ģeneralizētās lēkmes iedala motorās un absansu lēkmēs. Tiek pievienoti jauni ģeneralizētu lēkmju tipi: absansi ar plakstiņu miokloniju, miokloniski absansi, miokloniski-atonisks, kloniski-toniski-klonisks tips, epileptiski spazmi.

Par fokālu lēkmju tiptiem tiek atzīts arī tonisks, klonisks, atonisks, mioklonisks un epileptiski spazmi, kā arī šiem lēkmju tiptiem ir bilaterāli varianti.

Nezināma sākuma lēkmes nav atsevišķs lēkmju tips, bet gan klasifikatora sadaļa, kurā iekļaujamas lēkmes, kuru sākums nav zināms vai redzēts. Neklasificētas lēkmes sadaļā tiek iekļautas tādas, kurām nav zināms sākums, nav zināma motorisku (kustību) vai nemotorisku simptomu esamība, kā arī nav zināma apziņas traucējumu pakāpe.

Tiek atcelti tādi termini kā *diskognitīvs, vienkāršs parciāls, kompleks parciāls, psihs, sekundāri ģeneralizēts*. (1. tabula) (Fisher et al., 2017).

1. tabula. ILAE lēkmju tipu klasifikācija – 2017 (Fisher et al., 2017)		
Fokālas lēkmes	Ģeneralizētas lēkmes	Nezināma sākuma lēkmes
Motoriska lēkme automātisms atoniska kloniska epileptisks spazms hiperkinētiska miokloniska toniska Nemotoriska lēkme autonoma sastinguma kognitīva emocionāla sensora	Motoriska lēkme toniski-kloniska kloniska toniska miokloniska kloniski-toniski-kloniska miokloniski-atoniska atoniska epileptisks spazms Absansu lēkme tipiska atipiska miokloniska plakstiņu mioklonija	Motoriska lēkme toniski-kloniska epileptisks spazms Nemotoriska lēkme sastinguma bez apziņas traucēj. ar apziņas traucēj. bez datiem par apziņu
bez apziņas traucēj. ar apziņas traucēj. bez datiem par apziņu		
ar pāreju bilaterāli toniski-kloniskā		Neklasificēta

1.1.4. Epilepsijas tipu klasifikācija un epilepsijas sindroma jēdziens

Hronoloģiski pēdējās izmaiņas epilepsijas tipu un sindromu klasifikācijā tika veiktas 1989. gadā (ILAE, 1989), 2010. (Berg et al., 2010) un 2017. gadā (Scheffer et al., 2017), pēdējās arī tādēļ, lai atbilstu jaunajai 2017. gada lēkmju tipu klasifikācijai. 2017. gada klasifikācijā epilepsijas tipi tiek iedalīti kā a) ģeneralizēta tipa epilepsija, b) fokāla tipa epilepsija, c) nezināma tipa epilepsija, un ir ieviests jauns epilepsija tips - d) kombinēta ģeneralizēta un fokāla tipa epilepsija.

Epilepsijas tipa diagnostikas principi paliek nemainīgi, tie ietver lēkmju tipa atpazīšanu, ko atbalsta EEG un attēldiagnostikas dati. Nezināma tipa epilepsijas diagnozi uzstāda, ja ir noskaidrots, ka pacientam ir epilepsija, bet ar pieejamajām diagnostiskajām metodēm nav noskaidrots, vai tā ir fokāla vai ģeneralizēta tipa. 1989. gada klasifikācijā lietotie termini (idiopātiska epilepsija, simptomātiska epilepsija un kriptogēna epilepsija) joprojām tiek izmantoti klīniskajā praksē. Lai gan tie tika mainīti 2010. gada klasifikācijas papildinājumā, 2017. gada epilepsijas tipu klasifikācijā tie atbilst jau minētajiem: ģeneralizēta tipa epilepsija, fokāla tipa epilepsija, nezināma tipa epilepsija. Atbilstoši etioloģijai tiek izdalīta strukturāla, ģenētiska, infekcioza, metabola, imūna un nezināma etioloģija (ILAE, 1989; Scheffer et al., 2017).

Līdzīgi kā jaunā lēkmju tipu klasifikācija, arī epilepsijas tipu klasifikācija pieļauj dažādus diagnostiskās precizitātes līmeņus. Zemākais diagnostiskais līmenis var noslēgties ar lēkmju tipa klasifikāciju, gadījumā, ja nav pieejama elektroencefalogrāfijas, attēldiagnostikas vai video dati par lēkmi. Augstāks diagnostiskais līmenis var noslēgties ar epilepsijas tipa precizēšanu, vai, ja tas iespējams, ar epilepsijas sindroma diagnostiku (Scheffer et al., 2017). Ar jēdzienu *epilepsijas sindroms* izprot epilepsijas pazīmju un simptomu kopumu, kas parasti norit vienlaicīgi. Epilepsijas sindroms dažreiz tiek saukts arī par elektroklīnisko sindromu, jo ietver ne tikai klīniskos simptomus un pazīmes (piem., anamnēze, lēkmju tips, rekurences veids, neiroloģiskās un psiholoģiskās pazīmes), bet arī specifiskus instrumentālās diagnostikas datus (EEG, attēldiagnostika) (ILAE, 1985). Daudziem no aprakstītajiem epilepsijas sindromiem parasti ir savs raksturīgs sākuma un remisijas vecums, lēkmju ierosinātājfaktori, diennakts variācijas un dažreiz arī prognoze (ILAE, 1989). Lai gan kopumā ir atpazīti vairāki desmiti epilepsijas sindromu (Berg et al., 2010; Covanis, 2012; ILAE, 1989), promocijas darba mērķu sasniegšanai ir pietiekams

epilepsijas tipu klasifikācijas diagnostiskais līmenis, tāpēc specifiski epilepsijas sindromi netiek iztirzāti.

1.2. Alkohola pārmērīgas lietošanas aspekti promocijas darbā

1.2.1. Alkohola pārmērīga lietošana un atcelšanas sindroms

Pārmērīga alkohola lietošana ir vispārīgs termins, ko attiecina uz jebkuru ar alkohola lietošanu saistītu riska līmeni, sākot no riskantas (bīstamas) dzeršanas līdz pat alkohola atkarībai (Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC), 2015).

Tiek lēsts, ka 76.3 miljoni pasaules iedzīvotāju tiek klasificēti kā pārmērīgi alkohola lietotāji (Jesse et al., 2017). Alkohola atkarības problēma Eiropā ir aktuāla, ar to slimo 3.4% populācijas, jeb 14.6 miljoni iedzīvotāju (Wittchen et al., 2011). Atbilstoši Pasaules Veselības organizācijas (PVO) datiem, tiek lēsts ka pasaulē apmēram 3.3 miljoni cilvēku ik gadu iet bojā dēļ pārmērīgas alkohola lietošanas (WHO, 2017). Pārmērīgas alkohola lietošanas izraisītās sekas veselībai rada nopietnu slogu medicīnas sistēmai, jo no visiem hospitalizētajiem pacientiem apmēram 20% tiek vērota alkohola atkarība (Powell & McInness, 1994), tās prevalencei sasniedzot pat 40%, ja tiek analizēti uzņemšanas nodaļas pacienti (Conigrave et al., 1991). No pacientiem, kuri uzņemšanas nodaļā tiek hospitalizēti pēc krampju lēkmēm, 20-40% gadījumu tās ir saistītas ar alkohola lietošanu (Rathlev et al., 1994). Biežā alkohola atcelšanas lēkmju sastopamība uzņemšanas nodaļā ir izskaidrojama ar faktu, ka ar alkohola lietošanu saistītās lēkmes tiek definētas kā tādas akūtas simptomātiskas lēkmes, kas attīstās alkohola atkarīgiem indivīdiem (Rathlev et al., 2006), bet kopējais alkohola atkarīgo indivīdu skaits uzņemšanas nodaļā veido būtisku daļu no visiem pacientiem. Ar alkohola lietošanu saistītās lēkmes ir viena no smagi noritoša alkohola atcelšanas sindroma izpausmēm. Alkohola atcelšanas sindroma prevalence vispārējā populācijā ir zema, piemēram, Amerikas Savienotajās Valstīs (ASV) tā ir zemāka nekā 5% (Caetano et al., 1998), bet no hospitalizētajiem indivīdiem apmēram 8% tiek novērots alkohola atcelšanas sindroms kā pārmērīgas alkohola lietošanas radīta komplikācija (Perry, 2014).

Atbilstoši Psihisko traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgrāmatai, tās 5. versijai (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition (DSM-V)*), alkohola atcelšanas sindroms tiek definēts kā klīniskais stāvoklis, kas raksturojas ar

simptomiem pēc alkohola lietošanas pārtraukšanas vai alkohola patēriņa strauja samazinājuma pēc izteikta un ilgstoša alkohola patēriņa. Diagnostiskajiem kritērijiem ir nepieciešami 2 vai vairāki no sekojošiem simptomiem: veģetatīvās nervu sistēmas hiperaktivitāte (piem., svīšana, pulsa frekvence virs 100 x min), pastiprināta roku trīce, bezmiegs, psihomotors uzbudinājums, trauksme, slikta dūša vai vemšana un retos gadījumos- ģeneralizētas krampju lēkmes, pārejošas redzes, dzirdes vai taktīlas halucinācijas (APA, 2013). Alkohola atcelšanas sindroms parasti sākas 6 līdz 24 stundas pēc alkohola lietošanas pārtraukšanas (vai samazinājuma) un parasti ilgst 2 līdz 7 dienas. Klīniski tas var izpausties ar neizteiktiem simptomiem, tomēr norise var būt arī ar smagu vispārējo stāvokli un dzīvībai bīstamiem simptomiem. Viegls alkohola atcelšanas sindroms var sākties jau 6 stundas pēc alkohola patēriņa ierobežojuma, savu izteiktības maksimumu sasniedzot pēc 24-36 stundām, un parasti ilgst līdz 48 stundām. Klīniski tas raksturojas ar neizteiktiem veģetatīvās nervu sistēmas disfunkcijas simptomiem kā trauksme, slikta dūša, anoreksija, tremors, tahikardija; ar miega traucējumiem bezmiega vai krāsainu sapņu veidā, hipertensiju un hiperrefleksiju (Turner et al., 1989). Smagi noritošs alkohola atcelšanas sindroms parasti sākas 24 stundas pēc alkohola lietošanas pārtraukšanas, sasniedzot simptomu maksimālu izteiktību pēc apmēram 50 stundām, un dažreiz ilgstot pat līdz 5 dienām. Trauksme šādos gadījumos ir izteikta, no papildus simptomiem pieminama aizkaitināmība, bezmiegs, hipertensija, tremors, paaugstināta ķermeņa temperatūra, hiperrefleksija, redzes un dzirdes halucinācijas, krampju lēkmes un delīrijs (Adinoff et al., 1988). Pēc akūtā alkohola atcelšanas sindroma perioda zemas intensitātes trauksme, bezmiegs un veģetatīvās nervu sistēmas disfunkcija var saglabāties 3 līdz 6 mēnešus ilgi (APA, 2013).

Alkohola atcelšanas sindroma klīniskā norise ir smaga 5-20% pacientu. Par alkohola atcelšanas sindroma nozīmīgākajām komplikācijām tiek uzskatītas alkohola atcelšanas lēkmes un *delirium tremens*, pēdējam no nosauktajiem neārstēšanas gadījumā sasniedzot 15 līdz 20% mirstību (Griffin et al., 1993). Ar pareizu ārstniecības taktiku mirstība ir zemāka par 1% (Mainerova et al., 2015). Alkohola atcelšanas sindroma gadījumā lēkmes attīstās 6-15% pacientu, bet *delirium tremens* 4-15% pacientu (Mennecier et al., 2008). Delīriju alkohola atcelšanas sindroma kontekstā dēvē par *delirium tremens* (Morandi et al., 2008). To raksturo izteikts hiperadrenerģisks stāvoklis, uzmanības un apziņas traucējumi, trīce, drudzis, midriāze, inkontinence, izteikts apjukums un šausminošas vizuālas halucinācijas. *Delirium*

tremens reti kad attīstās agrāk par trešo abstinences dienu, un kopumā, ņemot vērā pieejamo ārstēšanu, to mūsdienās novēro reti (Adinoff et al., 1988; Seitz, 1951; Turner et al., 1989).

1.2.2. Ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes

Ziņojumos no pētījumiem tiek uzrādīts, ka apmēram viena trešdaļa pacientu, kuri tiek hospitalizēti pēc akūtām krampju lēkmēm, tās ir attīstījušās pēc nenesas pārmērīgas alkohola lietošanas (Bråthen, 2003). Krampju lēkmju aspektā izšķir dažādus jēdzienus. Jēdziens *ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes* ir apvienojošs termins un attiecināms uz visām lēkmēm, kas asociētas ar alkohola lietošanu, t.i. gan *alkohola atcelšanas lēkmes*, kas attīstās pēc alkohola patēriņa samazinājuma/atcelšanas, gan *alkohola provocētas lēkmes*, kas attīstās etanola toksiskas iedarbības uz galvas smadzenēm apstākļos (Victor & Brausch, 1967). Alkohola atcelšanas lēkmes var attīstīties gan viegla alkohola atcelšanas sindroma laikā, gan arī smaga alkohola atcelšanas sindroma un *delirium tremens* laikā (Adinoff et al., 1988; Turner et al., 1989), lēkmju biežums korelē ar lietotā alkohola daudzumu (Lechtenberg & Worner, 1992). Retos gadījumos alkohola atcelšanas lēkmes var attīstīties arī tad, kad netiek novērotas citas alkohola atcelšanas sindroma pazīmes (Rathlev et al., 2000). Tā kā alkohola atcelšanas lēkmes ir smaga alkohola atcelšanas sindroma viena no pazīmēm, šādu lēkmju pastāvēšana ir izteikts riska faktors *delirium tremens* attīstībai. 30% pacientu ar alkohola atcelšanas lēkmēm attīstās *delirium tremens* (Victor & Brausch, 1967). Parasti alkohola atcelšanas lēkmes sākas laika periodā no 6 līdz 48 stundām pēc pēdējās alkohola lietošanas, un daļai pacientu atkārtojas vairākas lēkmes pēc kārtas (ILAE, 1993).

Atbilstoši pētījumu ziņojumiem, 13-24% pacientu ar alkohola atcelšanas lēkmēm tās ir vairākas pēc kārtas (D'Onofrio et al., 1999), citos ziņojumos uzrādīts, ka apmēram 30% pacientu pēc lēkmes, kas saistāma ar alkohola lietošanu, piedzīvo atkārtotu lēkmi uzņemšanas nodaļā (D'Onofrio et al., 1999). Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju gadījumā *status epilepticus* attīstās reti, to novēro tikai 4% gadījumu (Victor & Brausch, 1967). Apmēram 50% pacientu ar alkohola lietošanu saistītās lēkmes attīstās dēļ jau pastāvošiem krampju lēkmju riska faktoriem, piemēram, dēļ jau esošas epilepsijas, strukturāla galvas smadzeņu bojājuma traumas vai cerebrāla infarkta

rezultātā vai dēļ citu atkarību veicinošu vielu lietošanas (Rathlev et al., 2002). Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju esamība pacientam ir indikators sliktai veselības stāvokļa dinamikas prognozei, jo šai pacientu grupai mirstība ir apmēram 4 reizes lielāka nekā populācijā. Slikto prognozi skaidro nevis ar lēkmju izraisītiem riskiem vai *status epilepticus*, bet galvenokārt ar hroniska alkoholisma komplikācijām un *delirium tremens* (Bråthen et al., 1999). Arī epilepsijas prevalence alkohola atkarīgu personu vidū ir vismaz 3 reizes augstāka nekā populācijā (Chan, 1985).

Alkohola atcelšanas lēkmju terapija tiek nodrošināta vienlaicīgi ar alkohola atcelšanas sindroma ārstēšanu un profilaksi, jo pamatterapijā pielietotie benzodiazepīni ir efektīvi arī kā pretkrampju līdzekļi. Pretepilepsijas medikamenti netiek rekomendēti kā alternatīvi līdzekļi benzodiazepīniem alkohola atcelšanas sindroma ārstēšanai (Minozzi et al., 2010). Karbamazepīnam, okskarbazepīnam un nātrija valproātam var būt pozitīva ietekme uz alkohola atcelšanas sindroma simptomiem, bet to efektivitāte salīdzinājumā ar benzodiazepīniem nav noteikta vai arī pieejamie dati par to efektivitāti ir nepārliecinoši (Barrons & Roberts, 2010). Dati par jaunāko pretepilepsijas līdzekļu kā lamotrigīns, topiramāts, gabapentīns, tiagabīns un vigabatrīns efektivitāti ir nepietiekami vai arī to efektivitāte ir zemāka par benzodiazepīniem piemītošo.

Latvijā tradicionāli ar alkohola lietošanu saistītās krampju lēkmes tiek ārstētas neirologa uzraudzībā, lai gan diagnoze pēc Starptautiskās slimību klasifikācijas (SSK-10) atbilst psihiatra/narkologa kompetencei. Šāda prakse nav pretrunā ar citās valstīs novēroto (McKeon et al., 2008), bet nav skaidrs, vai šāda prakse veicina pacientu ar alkohola atkarību nokļūšanu uz konsultāciju pie narkologa ar mērķi saņemt specializētu ārstēšanu. Pacienti ar izteiktiem alkohola intoksikācijas simptomiem bieži sākotnēji tiek stacionēti toksikoloģijas intensīvās terapijas nodaļā, bet pēc tam pārvesti aprūpei uz neiroloģijas nodaļu. Apzinot situāciju Latvijas universitātes slimnīcās, kurās tiek uzņemti pacienti no Rīgas un tuvējām administratīvajām teritorijām, tādējādi aptverot ļoti lielu daļu no Latvijas iedzīvotāju populācijas, ir noskaidrots, ka alkohola atcelšanas sindroma izvērtēšanas skalas netiek pielietotas. Minēto iemeslu dēļ promocijas darbā ir izvēlēts vērtēt arī esošās alkohola lietošanas radīto komplikāciju (lēkmes, delīrijs) aprūpi intrahospitāli un tās efektivitāti.

1.2.3. Delīrijs, tā diagnostiskie kritēriji un tipi

Ar delīrija jēdzienu izprot kompleksu neiropsihiatrisku sindromu, ko raksturo plaša spektra kognitīvi un ar uzvedību saistīti simptomi, un ko izraisa akūta vispārēja smadzeņu disfunkcija fizikālas slimības gadījumā; tas ir bieži sastopams medicīnas un aprūpes iestādēs (Lipowski, 1987; Neufeld & Thomas, 2013). Alkohola delīrijs un abstinences stāvoklis ar delīriju izpaužas ar akūtu aptumšotas apziņas stāvokli, kura galvenie klīniskie simptomi ir neskaidra apziņa, apjukums un dezorientācija laikā un telpā. Delīrijs ir asociēts ar palielinātu slimības slogu un mirstību (O'Keefe, 1999). Delīrija pacientam novēro izmainītu uztveri, uzmanību, atmiņu un domāšanu (Stirna et al., 2018). Psihiskā stāvokļa izvērtējumā var atklāt izmainītu izturēšanos ar uzbudinājumu, eiforiju, vai gluži pretēji- noslēgtību un kavējumu.

Literatūrā tiek aprakstīti delīrija prodromālie simptomi, kas ļauj agrīni atpazīt delīrija pacientus, šie simptomi ir: nemiers, trauksme, miega traucējumi un aizkaitināmība (Stagno et al., 2004).

Tabulā uzrādīti delīrija diagnostiskie kritēriji (APA, 2013):

2. tabula. Delīrija diagnostiskie kritēriji, atbilstoši DSM-5
A. Traucēta uzmanība (t.i. samazināta spēja pievērst, fokusēt, noturēt vai pārslēgt uzmanību) un traucēta orientācija telpā;
B. Traucējums attīstās īsā laika periodā (parasti stundu līdz dažu dienu laikā), ko raksturo akūtas izmaiņas no izejas stāvokļa uzmanības un orientācijas, un ir tendence fluktuēt smagumā dienas laikā;
C. Papildus domāšanas (kognitīvi) traucējumi (t.i. atmiņas traucējumi, dezorientācija, valodas, vizuāli telpiskās spējas un uztvere).
D. Kritērijos A un C aprakstītie traucējumi nav labāk izskaidrojami ar iepriekš bijušo, attīstījušos vai attīstošos neirokognitīvu traucējumu un nav simptoms smagam nomoda stāvokļa traucējumam, kā, piemēram, komai.
E. Ir pierādījumi no anamnēzes, fiziskās vai laboratorās izmeklēšanas datiem, ka traucējumi ir tiešas fizioloģiskas sekas citam medicīniskam stāvoklim, vielu intoksikācijai vai atcelšanai (t.i. vielu vai medikamentu), vai toksīnu ietekmei vai dēļ kombinētas etioloģijas.

Domāšanas (kognitīvi) traucējumi ir viens no galvenajiem delīrija simptomiem. Domāšanas traucējumu trīs galvenie aspekti- percepcija, spriešana un atmiņa delīrija gadījumā ir izmainīti, tāpēc šādus traucējumus dēvē arī par globāliem kognitīviem traucējumiem. Normālam domāšanas procesam ir nepieciešama informācijas uztvere, apstrāde, aizture, atgūšana no atmiņas un pielietošana, šo procesu traucējums izpaužas ar apjukumu un delīrija gadījumā tā izpausmju smagums var variēt no viegla līdz

izteiktam. Kognitīvo traucējumu izteiktība fluktuē diennakts laikā (Lipowski, 1967). Delīrija pacients vienmēr ir vismaz nedaudz dezorientēts laikā un izteiktākos delīrija gadījumos arī telpā un personībā (piem., nepazīstamus cilvēkus identificē kā pazīstamus), bet praktiski nekad nezaudē spēju identificēt sevi. Tāpat pacientam ir traucēta uzmanība un nomoda pakāpe. Viena no uzmanības komponentēm- piesardzība var būt samazināta vai pastiprināta, bet spēja selektīvi noturēt uzmanību vienmēr ir samazināta (Lipowski, 1987). Nomoda pakāpe saistāma ar traucētu miega-nomoda ciklu un tipiski nomods ir samazināts dienas laikā un patoloģiski pastiprināts nakti, raksturīgs ir arī fragmentārs miegs (Simon & Cahan, 1963). Valoda un neverbālā uzvedība var būt nomākta līdz katatonam vai letarģiskam stāvoklim vai arī izpausties ar bezmērķīgu aktivitāti un vokalizāciju (Chédru & Geschwind, 1972). No emocionāliem simptomiem var vērot depresiju, apātiju, bailes vai dusmas (Kennedy, 1959).

Delīrijs atkarībā no modas stāvokļa traucējumu un psihomotorās uzvedības klīniskās manifestācijas laikā tiek iedalīts hiperaktīvā, hipoaktīvā un jaukta tipa delīrijā (APA, 1999; Lipowski, 1983), šādu dalījumu sākotnēji ieviesis autors Lipowsky. Jaukta tipa delīrija gadījumā tiek vēroti simptomi no abiem delīrija apakštipiem. Lai gan klasiski delīrijs pazīstams dēļ tā hiperaktīvās formas izpausmēm, uzsverams, ka trīs ceturtdaļas delīriju noris hipoaktīvas vai jaukta tipa formas veidā (Liptzin & Levkoff, 1992). Neatkarīgi no iedalījuma, visas šīs klīniskās formas tiek uzskatītas par delīriju. Delīrija riska faktoru izpētei šajā promocijas darbā tiek atsevišķi analizēts delīrijs kopumā (hiperaktīvs, hipoaktīvs, jaukts) un atsevišķi apskatīts hiperaktīvs delīrijs, lai noskaidrotu, vai hiperaktīvai formai ir cita prognostiska nozīme. Hipoaktīvs delīrijs parasti dominē dienas laikā, tāpēc tā identifikācija var būt apgrūtināta ārsta apskates laikā. Pie tam, hipoaktīvs delīrijs ir ar sliktāku prognozi, lielāku mirstību (O'Keeffe, 1999). Delīrija tips ir saistāms arī ar tā etioloģiju. Tādi delīrija gadījumi, kas novēroti pacientiem ar metaboliem traucējumiem vai orgānu sistēmu mazspējas gadījumā, parasti ir hipoaktīvi, bet delīrija gadījumi dēļ intoksikācija vai vielu atcelšanas parasti ir hiperaktīvi (Meagher, 2009).

No patofizioloģijas viedokļa hiperaktīva delīrija gadījumā novēro antiholīnērgisku aktivitāti, ir palielināta dopamīnērgiska aktivitāte, serotonīnērgiska un noradrenergiska aktivitāte, bet samazināta gamma-aminosviestskābes aktivitāte. Turpretī hipoaktīva delīrija gadījumā ir pastiprināta holīnērgiska aktivitāte, samazināta

dopamīnērgiska aktivitāte, seratonīnērgiska aktivitāte, bet pastiprināta gamma-aminosviestskābes aktivitāte (Meagher et al., 2000).

Tabulā uzrādītas delīrija hiperaktīvas un hipoaktīvas formas simptomi (Liptzin & Levkoff, 1992):

3. tabula. Hiperaktīva un hipoaktīva delīrija simptomi	
Hiperaktīvs delīrijs	Hipoaktīvs delīrijs
Pārmērīga piesardzība	Neuzmanība
Nemiers	Samazināta modrība
Ātra un skaļa runa	Reta vai lēna runa
Aizkaitināmība	Letarģija
Kaujniecisks noskaņojums	Palēninātas kustības
Nepacietība	Bezmērķīgs skatiens
Lamāšanās	Apātija
Dziedāšana	
Smiešanās	
Nesadarbošanās	
Eiforija	
Dusmas	
Klejošana	
Viegla nobiedējamība	
Ātras kustības	
Satraucamība	
Saraustīta domāšana	
Nakts murgi	
Uzmācīgas domas	

1.2.4. Alkohola atcelšanas sindroma aprūpes raksturojums

Ar alkohola atcelšanas sindroma pacientu aprūpi visbiežāk nodarbojas narkologi, psihiatri, neirologi un dažādas specializācijas terapeiti atkarībā no nodaļas, kurā tiek stacionēts pacients ar alkohola lietošanas radītiem veselības traucējumiem. Akūta slimība var būt par iemeslu alkohola lietošanas pārtraukšanai, kas sekundāri izraisa atcelšanas sindroma attīstību, pacientam jau atrodoties stacionārā (McKeon et al., 2008). Visbiežāk alkohola atcelšanas sindroma simptomi ir neizteikti, tāpēc tiem nav nepieciešama specifiska aprūpe. Klīniskajā praksē tiek rekomendētas dažādas diagnostiskās skalas alkohola atkarības skrīningam, kā piemēram Alkohola lietošanas traucējumu identifikācijas tests (*Alcohol Use Disorders Identification Test (AUDIT)*) (Babor et al., 2001), ar kuru identificē tādus alkohola lietošanas paradums, kuri atbilst iepriekš aprakstītajam pārmērīgas alkohola lietošanas jēdzienam. Kā arī tiek pielietotas īsas skrīninga skalas, lai izvērtēšana ar to palīdzību būtu veicama īsā laika periodā,

piemēram, uzņemšanas nodaļā- Ātrais alkohola skrīninga tests (*Fast Alcohol Screening Test* (FAST)) (Jones, 2011) vai CAGE alkohola aptauja (*CAGE Alcohol Questionnaire*) (Williams, 2014).

Diagnostiskās skalas alkohola atcelšanas sindroma smaguma izvērtēšanai pacientiem ar jau noritošu abstinences sindromu tiek pielietotas jau vairākas desmitgades. Viena no plašāk pielietotajām ir Klīniskā institūta alkohola atcelšanas novērtējuma atjaunotā skala (Clinical Institute Withdrawal Assessment for Alcohol– Revised (CIWA-Ar)), kuras iepriekšējā versija tika izstrādāta jau 1981. gadā (Shaw et al., 1981). Šī skala ir ātri un vienkārši lietojama, to var pielietot arī apmācīts vidējais medicīniskais personāls (Williams et al., 2001). Ar CIWA-Ar diagnostiskās skalas palīdzību (Sullivan et al., 1989) izvērtē alkohola atcelšanas sindroma smagumu, monitorē atcelšanas sindroma ārstēšanas efektivitāti, kā arī tajā ir iekļautas rekomendācijas par terapijas izvēli. Skala sastāv no 10 izvērtēšanas punktiem, ar kuru palīdzību nosaka alkohola atcelšanas sindroma dažādu pazīmju smagumu, katru novērtējot ar balļu skaitu (sliktu dūšu vai vemšanu, trīci, paroksizmālu svīšanu, trauksmi, uzbudinājumu, taktīlos (jušanas) traucējumus, dzirdes un redzes traucējumus, t.sk, halucinācijas, galvassāpes, orientāciju. Ja vērtējums >9, tiek ordinēti benzodiazepīni un izvērtēšana tiek atkārtota ik 1 stundu, līdz vērtējums <10, pēc kā izvērtēšana tiek veikta ik 8 stundas, un tiek pārtraukta, kad vērtējums ir <6 četros mērījumos pēc kārtas. Benzodiazepīni tiek ordinēti katrā vērtēšanas reizē, kamēr vērtējums kļūst <9, nepārsniedzot maksimālās rekomendētās medikamenta devas. Antipsihotiskie līdzekļi (neiroleptiķi) netiek rekomendēti rutīnas medikamentozajā terapijā, jo tie ir asociēti ar palielinātu mirstību dēļ kardiālām aritmijām un pazemina lēkmju sliekšni, tādējādi palielinot lēkmju risku. Antipsihotiskos līdzekļus alkohola atcelšanas sindroma terapijā rekomendē tikai tad, ja ārstēšana ar benzodiazepīniem nav bijusi efektīva (Perry, 2014).

Tomēr tikai 2015. gadā ir izstrādāta jauna skala (PAWSS, Alkohola atcelšanas smaguma paredzēšanas skala), kas palīdz paredzēt smaga alkohola atcelšanas sindroma attīstības risku pirms tas ir sācies (Maldonado et al., 2015), šādā veidā nodrošinot jau profilaktiskas ārstēšanas iespējas, atšķirībā no CIWA-Ar, ar kuru nosaka simptomu smagumu pacientiem ar jau attīstījušos (noritošu) alkohola atcelšanas sindromu. *Delirium tremens* ir grūti ārstējams, kad tas jau ir attīstījies, tāpēc alkohola atcelšanas sindroma gadījumā galvenais ārstēšanas uzsvars tiek veltīts smagi noritoša abstinences

sindroma un t.sk. delīrija profilaktiskai ārstēšanai (Guthrie, 1989). Tieši šādam nolūkam ir noderīga PAWSS diagnostiskā skala.

1.3. Veselības stāvokļa raksturojums promocijas darbā apskatītajām populācijām

1.3.1. Epilepsijas pacientiem sastopamās komorbīdās slimības

Dažādas somatiskas un psihiatriskas blakusslimības pacientiem ar epilepsiju ir sastopamas 2 līdz 5 reizes biežāk nekā cilvēkiem bez epilepsijas (Téllez-Zenteno et al., 2005). Ar komorbiditātes jēdzienu tiek definēta vienlaicīga vairāk kā vienas slimības kopā pastāvēšana vienam indivīdam. Šis jēdziens sākotnēji tika lietots, lai apzīmētu līdzās pastāvošas slimības klīniskajos pētījumos (Feinstein, 1970). Cilvēkam ar epilepsiju citas saslimšanas var sākties pirms epilepsijas, vienlaicīgi ar vai attīstīties pēc epilepsijas diagnozes uzstādīšanas (Gaitatzis et al., 2004). Epilepsijas pacientiem blakus slimības palielina nepieciešamību pēc medicīniskās aprūpes (konsultācijām) vairākas reizes, salīdzinot ar šīs pašas slimības pacientiem bez epilepsijas. Komorbiditātes samazina dzīves kvalitāti, kā arī palielina mirstību (Gijssen et al., 2001). Komorbiditāšu atpazīšana ir ļoti nozīmīga, jo divas trešdaļas priekšlaicīgas nāves gadījumu epilepsijas pacientiem ir saistītas tieši ar blakus saslimšanām, parasti ar tādu, kas rodas pēc epilepsijas diagnozes uzstādīšanas, un nav tiešs iemesls epilepsijai par sevi (Gaitatzis et al., 2004; Gaitatzis & Sander, 2004). Slimības, kas izraisa epilepsiju, tiek dēvētas par cēloņa (kauzālajām) komorbiditātēm, piemēram, cerebrāls infarkts un galvas smadzeņu audzējs. Seku (rezultējošām) komorbiditātes, attīstās kā sekas lēkmēm vai medikamentu lietošanai, piemēram, epilepsijas izraisīti miega vai reproduktīvi traucējumi (Eriksson, 2011; Pennell, 2009). Ir arī slimības ar bidirekcionāli palielinātu attīstības risku, jo palielina viena otras risku, piemēram, šāda saistība ir demencei un migrēnai epilepsijas gadījumā (Breteler et al., 1995; Duchowny & Bourgeois, 2003).

Komorbidido slimību veids un prevalence epilepsijas gadījumā ir atkarīgs no vecuma. Komorbiditāšu prevalence ir augstāka jebkurā vecuma grupā, bet dažādu slimību sadalījums pa vecuma grupām ir tāds pats kā populācijā (Téllez-Zenteno et al., 2005). Daži pētījumi ļauj secināt, ka vairums pacientu ar komorbiditātēm nesaņem optimālu medicīnisko palīdzību, vai arī komorbiditātes epilepsijas gadījumā netiek pietiekami diagnosticētas (Kahn et al., 2007). Tomēr ir arī pretēji pētījumu rezultāti,

uzrādot, ka indivīdiem ar multiplām komorbiditātēm ir labāka medicīniskā aprūpe kā indivīdiem bez šīm komorbiditātēm (Min et al., 2007).

No populācijas pētījumu un gadījumu kontroles pētījumu rezultātiem zināms, ka epilepsijas pacientiem ir biežāka migrēna, tās kumulatīvā incidence līdz 40 gadu vecumam ir 24% (riska attiecība (RR)=2.4; 95% CI=2.02 - 2.89) (Ottman & Lipton, 1994). Pacientiem, kuri tiek nosūtīti uz terciārās aprūpes epilepsijas centru, migrēnu konstatē 26.3% gadījumu, tensijas tipa galvassāpes 19.1% gadījumu, citas primāras galvassāpes 3.1% gadījumu (Mainieri et al., 2015). Pētījumu rezultāti, kas ataino terciārās aprūpes iestādes vai pacientus ar medikamentu rezistentu epilepsiju vislabāk atbilst mana darbā apskatītajai epilepsijas pacientu populācijai. Galvassāpes kā lēkmes klīniskā izpausme ir reta pacientiem ar epilepsiju- 0,7 līdz 0,8% pacientu (Kim et al., 2016; Mainieri et al., 2015). Epilepsijas pacientiem ir biežāk sastopamas vaskulāras slimības (cerebrāls infarkts anamnēzē- 8.1% (izredžu attiecība (OR)=3.3; 95% CI=1.3-8.5), kreisā kambara hipertrofija- 6.3% (OR=1.5; 95% CI=0.5-4.4), miokarda infarkts anamnēzē- 7.9% (OR=1.4; 95% CI 0.5-3.5), perifēro artēriju slimība- 22.8% (OR=1.6; 95% CI=0.8-3.0), hiperholosterinēmija ar kopējo holesterīnu > 6,5 mmol/l- 6.8% (OR=1.1; 95% CI=0.9-1.3), galvas trauma anamnēzē- 28.1% (OR=2.7; 95% CI=1.6-4.7), meningīts anamnēzē- 3.2% (OR=4.6; 95% CI=1.1-19.7) (Li et al., 1997). Citu pētījumu rezultātos nav uzrādīta nozīmīgi palielināta incidence tādām slimībām kā arteriālā hipertensija (OR=1.1; 95% CI=0.5-2.5), gadījumos, ja netiek konstatētas vaskulāras izmaiņas galvas smadzenēs attēldiagnostiski (Shapiro et al., 1990). Pētījumu rezultāti neuzrāda arī asociāciju starp hipertensiju un pirmo neprovocēto lēkmi, ko konstatēja 27% pētījumā apsekoto pārstāvju (OR=0.98; 95% CI=0.62-1.5), bet cita hipertensijas sekundāra pazīme- kreisā kambara hipertrofija tika konstatēta 10% pacientu ar epilepsiju (OR=1.8; 95% CI=0.87-3.7) (Hesdorffer et al., 1996). Skaidrojums šādai sakarībai ir kreisā kambara hipertrofijas attīstība ilgstošas hipertensijas apstākļos, kas rada tajā skaitā arī cerebrovaskulāru slimību un ar šāda mehānisma palīdzību palielina epilepsijas risku. Epilepsijas gadījumā biežāk konstatē arī demenci ar prevalenci no 8.1-17.5% (Forsgren et al., 1996; Pugh et al., 2009), (prevalences attiecība (PR)= 6.35; 96% CI=5.5-7.3) (Gaitatzis et al., 2004), kamēr vispārējā populācijā virs 60 gadu vecuma demenci novēro 5-7% indivīdu (Prince et al., 2013). Epilepsijas pacientiem ir biežāki lūzumi: gūžas kakliņa lūzuma incidence ir 7.1/1000 pacientu gadiem (PR= 2.3; 95% CI=1.5-3.3), distāla apakšdelma lūzuma

incidence ir 4.0/1000 pacientu gadiem (PR=1.6; 95% CI=0.9-2.5), mugurkaula skriemeļu lūzumu izncidence ir 7.6/1000 pacientu gadiem (Annegers et al., 1989).

Pirmā plaša mēroga vispārējās populācijas pētījuma rezultāti par epilepsijas komorbiditātēm tika publicēti 2004. gadā Lielbritānijā. Kopumā 41% cilvēku ar epilepsiju bija ar diagnosticētu psihiatrisku saslimšanu pētījuma periodā. Prevalences attiecība epilepsijas grupā visām psihiatriskajām slimībām, izņemot obsesīvi kompulsīvus traucējumus un histēriju vecumā virs 64 gadiem, bija 4-6 reizes augstāka nekā populācijā. Šizofrēnija skāra mazāk nekā 1% no pacientiem (Gaitatzis et al., 2004). Visbiežākās somatiskās blakus slimības pacientiem ar epilepsiju bija lūzumi-10% (PR=2.2; 95% CI=2.0-2.4), no citām slimībām ar palielinātu prevalences attiecību atzīmējamās: hroniska sirds mazspēja (PR 1.7; 95% CI=1.4-1.9), pneimonija (PR=3.2; 95% CI=2.7-3.7), hemorāģisks infarkts (PR 10.6; 95% CI=6.5-17). Cilvēkiem ar epilepsiju ļaundabīgi smadzeņu audzēji tika konstatēti 55 reizes biežāk, bet meningeomas 31 reizi biežāk nekā populācijā. Visas pētījumā iekļautās somatiskās slimības, izņemot osteoartrītu, reimatoīdo artrītu, ekzēmu un plaušu emfizēmu, bija biežākas epilepsijas pacientiem (Gaitatzis et al., 2004). Citos pētījumos publicēti dati, kas uzrāda palielinātu prevalences attiecību hroniskam bronhītam (PR=2.9; 95% CI=2.0-4.0), kuņģa vai divpadsmit pirkstu zarnas čūlai (PR=2.5; 95% CI=2.0-3.2), vairogdziedzera slimībām (PR=1.6; 95% CI=1.3-2.1), muguras sāpēm (PR=1.5; 95% CI=1.3-1.7), cukura diabētam (PR=1.6; 95% CI=1.2-2.0), kataraktai (PR=2.4; 95% CI=1.9-2.9), bet ne glaukomi (PR=1.1; 95% CI=0.6-1.9) (Téllez-Zenteno et al., 2005). Pētījumā, kurā aptauja tika veikta ar vēstulju starpniecību, tika reģistrēta palielināta prevalences attiecība arī fibromialģijai (PR=2.0; 95% CI=1.7-2.3), astmai (PR=1.3; 95% CI=1.1-1.4), artrītam (PR=2.3; 95% CI=1.7-3.0), audzējiem kopumā (PR=2.4; 95% CI=1.7-3.4) (Ottman et al., 2011). Vienā no relatīvi jaunākajiem pētījumiem epilepsijas komorbiditāšu aprakstīšanai ir veikta salīdzināšana par blakus slimību prevalenci pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu lūzumiem, pieņemot tos par citādi vispārējo populāciju reprezentējošiem indivīdiem. Pētījumā veikta rezultātu korekcija pēc vecuma, etniskās piederības, dzimuma, apdrošināšanas statusa, mortalitātes un komorbīdo stāvokļu skaita, aprēķinot izredžu attiecību katrai slimībai. Epilepsijas gadījumā biežāk kā indivīdiem ar apakšējās ekstremitātes lūzumu tika konstatētas somatiskās slimības: cerebrāls infarkts (OR=4,2; 95% CI=4,06-4,34), migrēna (OR=3,37; 95% CI=3,23-3,52), redzes traucējumi (OR=2,47; 95% CI=2,28-2,68), parkinsona slimība (OR=2,45; 95% CI=2,2-2,73), multiplā skleroze (OR=2,25; 95%

CI=1,98-2,54), HIV/AIDS (OR=2,17; 95% CI=1,91-2,45), kardiovaskulāras slimības (OR=1,97; 95% CI=1,92-2,03), anēmija (OR=1,91; 95% CI=1,86-1,96), bet retāk tika konstatēta osteoporoze (OR=0,87; 95% CI=0,83-0,91) (Selassie et al., 2014a).

1.3.2. Pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm sastopamās komorbīdās slimības

Eiropa ir reģions ar lielāko alkohola patēriņa īpatsvaru pasaulē (WHO, 2017). Alkohola pārmērīga lietošana izraisa vairāk nekā 200 slimības, tajā skaitā psihiatriskas, somatiskas slimības un traumas (Rehm et al., 2010).

Alkohols var provocēt krampju lēkmes akūtas intoksikācijas vai abstinences laikā pacientiem ar alkohola atkarību (Rathlev et al., 2006), kā arī pacientiem ar epilepsiju, bet bez alkohola atkarības anamnēzē, tāpēc pacientu grupa, kurā tiek reģistrētas ar alkohola lietošanu saistītās lēkmes, ir neviendabīga. Šādos apstākļos dati nav tieši attiecināmi uz citos pētījumos iegūtajiem, jo tie pārsvarā ir veikti ar pacientiem ar alkohola atkarību vai abstinences sindromu, un šie pētījumi nav specifiski vērsti uz pacientiem ar provocētām lēkmēm, kādi ir pacienti manā promocijas darbā. Precizējot, pacienti, kam ir ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes pārstāv tikai daļu no visiem pacientiem ar alkohola atkarību vai abstinences sindromu, kam lēkmes ir alkohola atkarības viena no komplikācijām. Tāpēc uzskaitītās komorbiditātes vairāk ataino jautājuma aktualitāti, bet nav izmantojamas tiešai datu salīdzināšanai.

Komorbiditātes alkohola lietojošiem indivīdiem un it sevišķi alkohola atkarīgām personām ir asociētas ar lietotā alkohola devu, un risks veselības traucējumiem pieaug, lietojot alkoholu lielos daudzumos (Hasin et al., 2007). Pacientiem ar alkohola atkarību par augstu ilgtermiņa risku nopietniem veselības traucējumiem tiek uzskatīta alkohola vidējā dienas deva virs 60 gramiem vīriešiem un virs 40 gramiem sievietēm (Rehm, 2016). Alkohola kaitējoša lietošana ne tikai palielina morbiditāti, bet arī risku priekšlaicīgai nāvei (Roerecke & Rehm, 2013). Biežāk konstatētās slimības alkohola atkarīgiem pacientiem ir: trauksme 47.7%, miega traucējumi 43.7%, depresija 43.1%, aknu slimība 38.4%, pankreatīts vai kuņģa čūla/gastrīts 32.2%, kardiovaskulāra slimība 19.4%, adipozitāte 17.4%, neiropātija 13.3%, cukura diabēts 13.2% (Odlaug et al., 2015). Populācijas pētījumā Dānijā, kurā tika izmantoti reģistra dati tika iegūti rezultāti, kas salīdzināti ar populācijas indivīdiem, un secināts, ka pacientiem ar

alkohola atkarību ir biežāka: demence (vīriešiem, draudu attiecība (HR): 2.0; 95% CI: 1.6-2.3; sievietēm, HR: 2.4; 95% CI: 1.8-3.2) cerebrāls infarkts (vīriešiem, HR: 2.3; 95% CI: 2.1-2.5; sievietēm, HR: 3.3; 95% CI: 2.8-3.7), psoriāze (vīriešiem, HR: 4.3; 95% CI: 3.5-5.2; sievietēm, HR: 5.4; 95% CI: 3.7-7.8), tuberkuloze (vīriešiem, HR: 5.5 95% CI: 4.7-6.5; sievietēm, 8.6; 95% CI: 6.0-12), krūts audzējs (vīriešiem HR: 3.3; 95% CI: 1.6-7.0; sievietēm, HR: 1.3 95% CI: 1.1-1.6) (Holst et al., 2017).

Populācijas pētījumos uzrādītas biežākas psihiatriskas slimības: garastāvokļa traucējumi (OR=3.6), depresija (OR=3.9), bipolāri traucējumi (OR=6.3), trauksme (OR=2.6), panika (OR=1.7), pēctraumatiskā stresa sindroms (OR=2.2) (Kessler et al., 1996), šizofrēnija (Regier et al., 1990).

1.3.3. Mirstība epilepsijas gadījumā

Epilepsijas mortalitātes pētījumos ļoti svarīgi ir izprast populāciju, kurā apraksta mirstību, jo ziņojumi no specializētām epilepsijas klīnikām uzrāda datus par smagi noritošiem epilepsijas gadījumiem, bet pētījumi vispārējā populācijā ietver arī epilepsijas pacientus ar ļoti labu lēkmju kontroli, kuriem, lietojot medikamentus, nav lēkmju, pie kam šādi pacienti kopējā ar epilepsiju slimojošu cilvēku populācijā ir vairākumā. Šādi populācijas pētījumu dati (par šķietami mazāku mirstību) ir lietderīgi pacientu atbalstam, motivēšanai ārstēties, tomēr jāatceras, ka apmēram trešdaļai pacientu ir medikamentu rezistenta epilepsija, kas saistīta ar palielinātu mirstību, un parasti aprūpes modifikācija ir nepieciešama tieši šai pacientu daļai dēļ nozīmīgajiem saistītajiem riskiem (Forsgren et al., 2005). Dēļ epilepsijas specifiskās norises, salīdzinot ar citām slimībām (slikta prognoze, ja iemesls ir galvas smadzeņu strukturāls bojājums, piemēram, audzējs, turpretī- tendence iestāties remisijai un laba prognoze, ja lēkmes tiek labi kontrolētas), prognozes nolūkos vislabāk izmantojami pirmreizēji diagnosticētas epilepsijas gadījumu incidences pētījumi. Šādi pētījumu iekļauj daudzus pacientus ar viegli noritošu epilepsiju, turpretī prevalences pētījumi pārsvarā iekļauj pacientus ar smagāk noritošu epilepsiju, jo lielākā daļa gadījumu ar viegli noritošu slimību būs remisijā. Mortalitāti bieži raksturo ar standartizēto mortalitātes koeficientu (SMR), kas uzrāda attiecību starp pētījuma kopā novērotajiem un paredzamajiem nāves gadījumiem, tomēr šis rādītājs nav salīdzināms starp populācijām ar dažādu vecuma

sadalījumu (Decouflé et al., 1980), tāpēc pētījumu salīdzināšana vienam ar otru var būt neprecīza.

Populācijas pētījumos uzrādīti sekojoši epilepsijas mirstības koeficienti: Lielbritānijā populācijas incidences pētījumā pēc mediāni 6.9 gadiem apsekotiem pacientiem SMR bija 3.0 (95% CI=2.5–3.7), pie kam pirmajā gadā pēc epilepsijas diagnozes noteikšanas SMR bija 5.1 (95% CI=3.8-6.5), pēc 3 gadiem SMR bija 2.5 (95% CI=1.5-3.9), un SMR bija 1.3 (95% CI=0.7-2.0) pēc 5 gadiem. Atbilstoši biežākajiem nāves iemesliem SMR bija sekojoši: pneimonijai 7.2 (95% CI=4.6-10.8), audzējam SMR bija 3.5 (95% CI=2.5-4.7), cerebrālam infarktā SMR bija 3.7 (95% CI=2.4-5.4). Idiopātiskas epilepsijas gadījumā SMR ir 1.6 (95% CI=1.0-2.4), vēlīnas simptomātiskas epilepsijas gadījumā SMR ir 4.3 (95% CI=3.3-5.5), akūtas simptomātiskas epilepsijas gadījumā SMR ir 2.9 (95% CI=1.7-4.5) (Cockerell et al., 1994a). Prospektīvā incidences pētījumā no Lielbritānijas, kas bija pagarināta perioda novērojums iepriekš veiktajam pētījumam, tika aprakstīts SMR 3.0 (95% CI=2.5-3.7). Mediānais novērošanas ilgums bija 11.8 gadi. Biežākie iemesli mirstībai bija pneimonija (SMR=10.3; 95% CI=6.1-16), audzēji (SMR=4.8; 95% CI=3.4-6.4), audzēji, neskaitot primāros CNS audzējus (SMR 3.4; 95% CI=3.4-6.4), cerebrovaskulāras slimības (SMR=3.7; 95% CI=2.4-5.4). Pacientiem ar akūtām simptomātiskām lēkmēm SMR bija 3.0 (95% CI=2.0-4.3), vēlīnai simptomātiskai epilepsijai SMR bija 3.7 (95% CI=2.9-4.6), epilepsijai dēļ kongenitāliem traucējumiem SMR bija 25 (95% CI=5.1-73.1), bet pacientiem ar idiopātisku epilepsiju SMR bija 1.3 (95% CI=0.9-1.9) (Annegers et al., 1984).

Amerikas Savienotajās Valstīs veiktā incidences pētījumā, kurā pacientu apsekošanas periods bija 29 gadi, SMR bija 2.3 (95% CI=1.9-2.6). Pirmajos 2 gados pēc diagnozes noteikšanas SMR bija 3.8 (95% CI=2.8-5.0), turpmāk rādītājam samazinoties un, periodā no 10 līdz 19 gadiem pēc diagnozes noteikšanas neatšķiroties no vispārējā populācijā novērotā. Periodā no 20-29 gadiem pēc diagnozes noteikšanas SMR rādītājs atkal bija palielināts. SMR idiopātiskas epilepsijas gadījumā bija 1.8 (95% CI= 1.4-2.3), pacientiem ar vēlīnu simptomātisku epilepsijas etioloģiju SMR bija 2.2 (95% CI=1.8-2.7), pie tam SMR bija augsts (4.3) pirmos 2 gadus pēc diagnozes noteikšanas, bet pēc šī perioda- tikai nedaudz palielināts, salīdzinot ar populāciju. Šāda sakarība skaidrojama ar epilepsijas etioloģiskā strukturalā smadzeņu bojājuma radīto nopietno prognozi (piem., galvas smadzeņu audzējs, smaga galvas trauma, cerebrovaskulāra slimība), šīm slimībām mirstība ir palielināta pirmajos gados pēc to

atklāšanas, bet šo periodu pārcietušiem indivīdiem sliktas prognozes risks samazinās. Atkarībā no dzimuma, 29 gadu kumulatīvais SMR idiopātiskai epilepsijai vīriešiem SMR bija 2.1 (95% CI=1.5-2.8), bet sievietēm SMR bija 1.6 (95% CI=1.1-2.2). Pacientiem, kam epilepsija ir remisijā, pirmos 5 gadus pēc remisijas SMR ir 2.0, bet turpmāk nav nozīmīgi paaugstināts (SMR=1.4). Pacientiem ar neiroloģisku deficītu kopš dzimšanas SMR bija 11 (95% CI=6.9-16.4), pie kam, pirmajos 4 gados pēc diagnozes noteikšanas SMR bija 20-33. Arī pacientiem ar vienu lēkmi SMR bija 2.3 (95% CI= 1.5-3.3). Biežākie nāves iemesli bija audzēji (SMR=2.0; 95% CI=2.1-3.9), CNS vaskulārs notikums (SMR=2.6; 95% CI=1.8-3.6), negadījumi (SMR=2.4, 95% CI=1.3-3.7), gripa un pneimonija (SMR=3.5; 95% CI=1.6-6.6) (Hauser et al., 1980). Pētījumā no ASV, kas bija balstīts uz iepriekš veikto, bet ar ilgāku novērojuma periodu un papildus pacientiem SMR epilepsijas populācijai kopumā bija 2.1 (95% CI= 1.9-2.5) (Annegers et al., 1984).

Prospektīvā incidences pētījumā pieaugušajiem Zviedrijā ar apsekojuma periodu 10 gadu garumā tika konstatēts SMR 2.5 (95% CI=1.2-3.2), arī šajā pētījumā uzreiz pēc epilepsija diagnozes noteikšanas SMR bija augstāks ar tendenci samazināties nākamajos gados, t.i. 1. gadā SMR=7.3 (95% CI 4.4-12.1), 2. gadā SMR =3.6 (95% CI=1.6-8.1), pēc kā sasniedza vispārējās populācijas līmeni un atkal pieauga 9-11 gadus pēc diagnozes noteikšanas (SMR=5.4; 95% CI= 2.7-11.2). Šajā pētījumā vēlīnai simptomātiskai epilepsijai SMR bija 3.3 (95% CI=2.4-4.5), bet nebija palielināts idiopātiskai epilepsijai (SMR=1.1; 95% CI= 0.5-2.4). Vīriešiem SMR=2.7 (95% CI= 1.8-3.9), bet sievietēm SMR=2.3 (95% CI= 1.4-3.7). Biežākie nāves iemesli bija audzēji, t.sk. CNS audzēji (SMR= 3.4; 95% CI=1.9- 5.8), cerebrovaskulāra slimība (SMR=4.2; 95% CI= 2.2- 8.0), miokarda infarkts (SMR=1.5; 95% CI= 0.73-3.2) (Lindsten et al., 2000). Prospektīvā incidences pētījumā no Francijas ar 1 gada novērojuma periodu pēc epilepsijas diagnozes noteikšanas SMR bija 4.1 (95% CI= 2.5-6.2), provocētām lēkmēm (akūtām simptomātiskām lēkmēm) SMR bija 10.1 (95% CI= 8.1-12.4), vēlīnām simptomātiskām lēkmēm SMR bija 6.5 (95% CI, 3.8-10.5), kriptogēnai epilepsijai SMR bija 1.6 (95% CI= 0.4-4.1) (Loiseau et al., 1999). Retrospektīvā incidences pētījumā Islandē pēc 30 gadiem aprakstītais SMR bija 1.6 (95% CI=1.2-2.2). Atkarībā no etioloģijas, vēlīnai simptomātiskai epilepsijai SMR bija 2.3 (95% CI=1.4-3.5), idiopātiskai epilepsijai SMR bija 1.3 (95% CI= 0.8-1.9), pie kam epilepsijai ar vēlīnu simptomātisku etioloģiju SMR bija palielināts tikai pirmos 15 gadus pēc diagnozes noteikšanas (SMR=4.1; 95% CI 2.4-6.6) (Olafsson et al., 1998).

Pētījumā terciārā līmeņa epilepsijas centra ambulatorajiem pacientiem 2.5 gadu apsekojuma periodā tika aprakstīts SMR=5.1 (95% CI=3.3-7.6). Mirstība sievietēm bija augstāka SMR=6.3 (95% CI=3.2-11.3), bet vīriešiem SMR bija 4.4 (95% CI=2.4-7.5). Šajā pētījumā tika uzrādīts augsts SUDEP risks- 1 no 200 pacientiem gadā mira no pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā. Relatīvi mazai daļai, t.i. 17% pacientu epilepsiju izraisošais simptomātiskais iemesls bija arī iemesls nāvei, kas dēļ īsa apsekojuma perioda ļauj secināt, ka hroniskas, slikti kontrolētas epilepsijas gadījumā papildus (priekšlaicīga) mirstība galvenokārt ir tieši saistīta ar lēkmi (negadījumi, *status epilepticus*, SUDEP) (Nashef et al., 1995).

Garīgās veselības traucējumi, alkohola pārmērīga lietošana epilepsijas pacientiem arī ir nozīmīgi riska faktori suicīdiem, nāvei no negadījumiem un noslīkšanas (Fazel et al., 2013).

1.3.4. Mirstība ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju gadījumā

Pētījumā no Somijas, pacientiem, kas hospitalizēti ar krampju lēkmēm pēc alkohola lietošanas, tika veikta apsekošana 10 gadus vēlāk. 64% no nāves gadījumiem bija tieši saistīti ar alkohola lietošanu, bet alkohola un/vai medikamentu intoksikācija bija biežākais nāves iemesls šajā grupā. Mortalitāte bija 45.8/100 gadījumiem/10 gados, veidojot izredžu attiecību OR=4.8 (Pieninkeroinen et al., 1992).

1.3.5. Pēkšņa negaidīta nāve epilepsijas laikā jeb SUDEP

Epilepsijas pacientiem ir ne tikai 2-3 reizes augstāka priekšlaicīga mirstība nekā populācijā (Cockerell et al., 1994a; Hauser et al., 1980), bet arī pēkšņas nāves risks ir palielināts. Salīdzinot ar vispārējo populāciju, epilepsijas pacientiem pēkšņas nāves risks ir gandrīz 24 reizes augstāks (Ficker et al., 1998). Biežākais iemesls pēkšņai nāvei vispārējā populācijā ir pēkšņa kardiāla nāve dēļ kambaru fibrilācijas (Dahlberg, 1990), bet epilepsijas pacientiem biežākais iemesls ir pēkšņa negaidīta nāve epilepsijas laikā (SUDEP), saukta arī par SUDEP sindromu. Pētījumā Ohio štata medicīniskās palīdzības programmā ASV pieaugušie pacienti ar epilepsiju mira vidēji 16.9 gadus priekšlaicīgi (intervāls 1-47 gadi) (Kaiboriboon et al., 2014).

SUDEP tiek definēta kā pēkšņa, negaidīta, netraumatiska, ar slīkšanu nesaistīta nāve ar vai bez liecinieku klātbūtnes, kas notikusi personai ar epilepsiju ar vai bez lēkmes, bez dokumentēta status epilepticus, un kam pēcnāves autopsijā nav atklāts strukturāls vai toksikoloģisks nāves iemesls (Nashef, 1997). Ja pacientam nav veikta autopsija, tiek noteikta iespējama SUDEP diagnoze. Lai gan SUDEP ir galvenais ar epilepsiju saistītais nāves cēlonis pacientiem ar hronisku nekontrolētu epilepsiju, šis sindroms izraisa nozīmīgu risku arī pacientiem ar daļēju lēkmju kontroli. Ar nāvi asociēto risku pētīšanai epilepsijas pacientiem par klīniski atbilstošāko kontroles grupu tiek uzskatīti dzīvi esoši epilepsijas pacienti (Tomson et al., 2008).

Vecuma grupa, kurā visbiežāk notiek SUDEP ir no 21-50 gadu veci epilepsijas pacienti (Thurman et al., 2014). Epilepsijas norises smagums ir galvenais faktors, kas nosaka incidences atšķirības starp dažādām populācijām. SUDEP incidence populācijas pētījumos ir no 0.35 līdz 2.3 gadījumiem uz 1000 pacientu gadiem (Ficker et al., 1998; Leestma et al., 1989), bet pacientiem ar medikamentu rezistentu epilepsiju, kuri ir kandidāti epilepsijas ķirurģijai incidence sasniedz 6.3 līdz 9.3 gadījumu uz 1000 pacientu gadiem (Dasheiff, 1991; Nilsson et al., 2003; Sperling et al., 2005).

SUDEP tiek uzskatīts par nāves iemeslu 5-30% pacientu ar epilepsiju, bet medikamentu rezistentas epilepsijas pacientiem līdz 50% nāves gadījumu ir dēļ SUDEP. SUDEP ir asociēts ar visiem epilepsijas veidiem- fokālām un ģeneralizētām epilepsijām, neatkarīgi no etioloģijas, t.sk. ģenētiskām un strukturālām epilepsijām, tomēr risks dažādiem lēkmju veidiem atšķiras (Ellis & Szabó, 2018).

Vislabāk izprast SUDEP biežumu ļautu salīdzinājums ar citu valsti, kur šī sindroma biežums ir izpētīts, piemēram, tiek lēsts, ka Lielbritānijā gadā ir ap 1200 ar epilepsiju saistītu nāves gadījumu un 500 SUDEP gadījumu. Ja zinām, ka Latvijā ir apmēram 33 reizes mazāk iedzīvotāju, tad arī aptuveno ar epilepsiju saistīto pēkšņas nāves gadījumu biežumu ir iespējams izsecināt (Shankar et al., 2014). Diemžēl, SUDEP Latvijā nav atpazīta diagnoze, tā nav iekļauta arī SSK-10 diagnostisko kodu sarakstā, tāpēc ar SUDEP saistītie riski Latvijā visticamāk ir izteiktāki nekā valstīs, kur šis sindroms ir labi atpazīts un tiek rekomendēta uz pierādījumiem balstīta profilakse. Šāds apgalvojums būtu drošs, ja tiktu izpētīta Latvijas ārstu prakse par informēšanu par SUDEP, kā arī Latvijas pacientu vēlme tikt informētiem par negatīviem epilepsijas jautājumiem, tāpēc arī šo divu aspektu izpēte ir iekļauta promocijas darbā.

1.3.5.1. SUDEP riska faktori

Ja epilepsija sākas pirms 15 gadu vecuma un nerasniedz remisiju, kumulatīvais risks līdz 70 gadu vecumam piedzīvot SUDEP ir 7.2-8.0% (Thurman et al., 2014), bet personām, kuras ar epilepsiju kopš bērnības sasniedz 40 gadu vecumu, un kurām turpinās lēkmes un netiek lietoti pretepilepsijas medikamenti, kumulatīvais risks ir 12% (Sillanpää & Shinnar, 2010). Lai gan daži patoģenētiskie mehānismi un riska faktori SUDEP gadījumā ir izpētīti, šobrīd nav iespējams paredzēt katra pacienta individuālo risku SUDEP. Šobrīd vairumā pētījumu par SUDEP kā galvenie riska faktori sindroma attīstībai tiek uzrādīta slikta lēkmju kontrole un ģeneralizētu toniski-klonisku lēkmju esamība pacientam (OR= 13.8; 95% CI= 6.6-29.1) (Langan et al., 2005), līdz pat OR=23 (95% CI= 3.2-170) (Nilsson et al., 1999), salīdzinot ar pacientiem, kuriem lēkmju vairs nav. No tādu lēkmju gadījumiem, kas notikušas liecinieku klātbūtnē, 90% pirms SUDEP tā ir bijusi ģeneralizēta toniski-kloniska lēkme (Tomson et al., 2005). Retos gadījumos SUDEP var attīstīties arī bez nesēn notikušas lēkmes (Lhatoo et al., 2016). Palielinoties lēkmju skaitam, pieaug arī SUDEP risks, proti, lēkmju skaitam 1-2 reies gadā atbilst izredžu attiecība OR=2.94, bet 3 līdz 12 lēkmēm gadā piemīt OR=8.28 (Hesdorffer et al., 2011). Pretepilepsijas medikamentu nelietošana, salīdzinot ar vienu vai divu pretepilepsijas medikamentu lietošanu arī palielina risku (OR=21.7; 95% CI=4.4-106) (Langan et al., 2005). Politerapija ir riska faktors, kas apstiprināts vairākos pētījumos (Beran et al., 2004; Walczak et al., 2001), tomēr politerapija liecina par grūti kontrolējamu epilepsiju par sevi, kas pēc iepriekš zināmajiem datiem, ir asociēta ar lielāku SUDEP risku. Subterapeitiskas pretepilepsijas medikamentu koncentrācijas tiek biežāk novērotas pacientiem ar SUDEP (69%), salīdzinot ar kontroles indivīdiem (34%)(George & Davis, 1998), lai gan citā pētījumā netika uzrādīta šāda sakarība (Opeskin et al., 1999). Jāņem vērā, ka terapeitiska pretepilepsijas devu koncentrācija automātiski nenozīmē, ka tiek nodrošināta efektīva lēkmju kontrole, jo pacientiem ar medikamentu rezistentu epilepsiju pilnīgu lēkmju kontroli var panākt retos gadījumos, t.i. vienam pacienta ar to pašu medikamentu koncentrāciju lēkmju nav, bet otram tās ir nekontrolējamas. Apvienojot datus no vairākiem SUDEP pētījumiem, ir uzrādīti sekojoši riska faktori pēkšņai negaidītai nāvei epilepsijas laikā: vīriešu dzimums (OR=1.42), epilepsijas sākums pirms 16 gadu vecuma (OR=1.72), epilepsijas ilgums vairāk par 15 gadiem (OR=1.95) (Hesdorffer et al., 2011). No faktoriem, kas mazina SUDEP iespējamību jāpiemin uzraudzības nodrošināšana nakts laikā, ja kāds izmanto to pašu guļamistabu, ko pacients (OR=0.4;

95% CI= 0.2-0.8), vai arī tiek lietotas lēkmes trokšņus uztverošas ierīces, lai brīdinātu, ka pacientam notiek lēkme (OR=0.1; 95% CI= 0.0-0.3) (Langan et al., 2005). Attiecīgi pacienta lēkmi redzošais indivīds var nodrošināt intervenci lēkmes laikā. Pacientiem, kuriem tiek veikta kuratīva epilepsijas ķirurģijas operācija, ir sešas reizes zemāks SUDEP risks nekā pacientiem, kuri netiek operēti, pie tam pēcoperācijas periodā pacientiem standartizētais mortalitātes rādītājs atbilst vidējajam populācijā (Sperling et al., 2005). Lielākā daļa SUDEP gadījumu notiek naktī un lielākā daļa pacientu (71%) tiek atrasti pozā guļam uz vēdera (Kloster & Engelskjøn, 1999; Liebenthal et al., 2015). Atradne ir veicinājusi speciālu spilvenu izstrādi, kas ļautu elpot, guļot ar seju uz leju, bet to noderīgums SUDEP prevencijā nav precīzi izpētīts, jo šādu faktoru izpēte būtu saistīta ar nopietniem ētiskas dabas jautājumiem.

1.3.5.2. Patogēnētiskie mehānismi pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā attīstībai

Pēc notikuša SUDEP pacientiem veiktajās autopsijās bieža atrade ir fokāla miokarda fibroze un dažādas pakāpes miocītu hipertrofija, bet no plaušu bojājuma puses tika konstatētas dažādas pakāpes sastrēguma pazīmes plaušās vai plaušu tūska (P-Codrea et al., 2005a), kā arī viegla galvas smadzeņu tūska (Thom et al., 2016). Lai gan šāda atradne nebija tiešs nāves cēlonis, tā norāda uz atsevišķiem iesaistītajiem patogēnētiskajiem mehānismiem. Pētījumā par SUDEP no epilepsijas monitorēšanas vienības secināts, ka visiem pacientiem nāve iestājas kardiorespiratoras disfunkcijas apstākļos, kas sākas ar izteiktu pēclēkmes tahipnoje, kam seko netahiaritmiska kardiāla disfunkcija (bradikardija vai neregulārs ritms), kam seko apnoja un neilgi pēc tās asistolija (Ryvlinet al., 2013). Lai gan patogēnētiskais mehānisms šādām izmaiņām nav līdz galam noskaidrots, tiek uzskatīts, ka lēkmes aktivitāte ietekmē galvas smadzeņu garozas centrus, kas ir atbildīgi par elpošanas funkciju, kā arī aktivē descendējošos neironālos traktus, kas izraisa smadzeņu stumbra disfunkciju ar sekojošu elpošanas nomākumu (Devinsky et al., 2016). Lēkmes inducēta apnoja un asistolija papildus veicina viena otru ar kardiorespiratorā refleksa starpniecību (Tomson et al., 2008). Pacientiem, kuriem veikta EEG monitorēšana SUDEP laikā, pēc lēkmēm vēro tipisku elektroencefalogrammas aktivitāti, jeb postiktālu ģeneralizētu EEG supresiju, kas liecina par izteiktu galvas smadzeņu kortikālās aktivitātes nomākumu. Šī aktivitāte ir pierādīti asociēta ar izteiktāku respiratoru disfunkciju (Alexandre et al., 2015), palēninātu atgūšanos pēc lēkmes (Tao et al., 2013). Pie tam, īsi pirms minētajām

izmaiņām EEG nevēro tipisku aktivitātes palēninājumu, kāds būtu redzams pēc hipoksijas ietekmes, kas ļauj uzskatīt, ka smadzeņu aktivitātes nomākums nav hipoksijas sekas (McLean & Wimalaratna, 2007). Tomēr postiktāla ģeneralizēta EEG supresija ir bieža atradne EEG arī pacientiem bez SUDEP, kā arī pacientiem ar SUDEP ne visas iepriekšējās lēkmes bijušas ar šādu atradni, kas norāda, ka galvas smadzeņu aktivitātes nomāktības pakāpe vienas vai otras lēkmes gadījumā var būt dažāda, bet izteiktos gadījumos tā var veicināt SUDEP attīstību.

Neskatoties uz daudzajiem pētījumiem par SUDEP patoģenētiskajiem mehānismiem un riska faktoriem, joprojām nav skaidrs, kāpēc tikai dažas lēkmes izraisa SUDEP, un kāpēc lielāko daļu laika šie paši riska faktori un vai citas ieilgušas lēkmes šiem pašiem indivīdiem neizraisa SUDEP (Ruthirago et al., 2018).

Ar SUDEP iznākumu tiek saistīti vairāki patoģenētiski mehānismi. Smadzeņu stumbra retikulārā aktivējošā sistēma, saukta arī par ascendējošo nomoda sistēmu sastāv no neurotransmitterus producējošiem kodoliem, kas lokalizēti smadzeņu stumbrā, un kas kontrolē nomodu un samaņu ar tādu neurotransmiteru kā serotonīns, dopamīns, noradrenalīns, histamīns un acetilholīns stapniecību. Samaņas zudums epilepsijas lēkmes laikā tiek skaidrots ar lēkmes izplatību uz retikulāro aktivējošo sistēmu. Retikulārā aktivējošā sistēma, savukārt ir saistīta ar neironiem, kas kontrolē autonomo, respiratoro un kardiovaskulāro sistēmu (Massey et al., 2014; Moruzzi & Magoun, 1949).

No neurotransmitteru disfunkcijas izpētīta serotonīna nozīme. Serotonīns stimulē atmošanas un elpošanas stimulāciju hiperkapnijas apstākļos (Massey et al., 2014), lēkmes izraisīta smadzeņu stumbra serotonīnu izdalošo kodolu supresija paildzina hipoventilāciju un apnoju (Bateman et al., 2010), tādējādi iespējami palielinot risku SUDEP. Adenozīns tiek uzskatīts par neiromodulatoru, kura koncentrācija palielinās lēkmju laikā (During & Spencer, 1992), un kuram ir elpošanas funkciju nomācoša loma (Barraco et al., 1990). Dzīvnieku modeļos adenozīna metabolizējošu enzīmu inhibīcija palielina lēkmju smagumu un mirstību (Shen et al., 2010). Lai gan izpētītie mehānismi viennozīmīgi izraisa elpošanas funkcijas nomākumu pēc lēkmes, to, vai šādas hipotēzes par iespējamu neurotransmitteru nozīmi SUDEP attīstībā tiešām ir patiesas, ir jāpēta.

Kā vēl viens respirators SUDEP mehānisms ir jāmin postiktāla plaušu tūska. To izraisa pastiprināta simpātiskās nervu sistēmas aktivitāte (neiroģēna plaušu tūska), hipoksēmija dēļ centrālas hipoventilācijas vai apnojas un retākos gadījumos negatīvs

intratorakālais spiediens dēļ iktāla laringospazma, vai palielināts intratorakālais vaskulārais spiediens (Simon et al., 1988; Tavee & Morris, 2008; Terrence et al., 1981).

1.3.5.3. SUDEP prevencijas pasākumi un situācija Latvijā

No SUDEP prevencijas pasākumiem šobrīd vispārliciecinātākā eksistējošā stratēģija ir ģeneralizētu toniski-klonisku lēkmju biežuma samazināšana ar optimālas medikamentozas terapijas palīdzību un pacientu izglītošanu, kā arī ar laicīgu nosūtīšanu uz epilepsijas ķirurģiju (Ryvlin et al., 2011; Ryvlin, et al., 2013; Sperling et al., 2005). Nelīdzestība medikamentozajai terapijai ir viens no nozīmīgākajiem sliktas lēkmju kontroles iemesliem (Da Mota Gomes et al., 1998), pie kam nelīdzestība terapijai epilepsijas pacientu vidū ir no 30-50% (Leppik, 1990). Medikamentu lietošanas nelīdzestība ir pierādīts riska faktors SUDEP (Williams et al., 2006). Pacientu un ģimenes locekļu iesaiste epilepsijas aprūpē uzlabo izpratni par līdzestības nozīmi lēkmju kontroles nodrošināšanā, samazinot ar lēkmēm saistīto morbiditāti (Jones et al., 2006), tāpēc pacientus un ģimenes locekļus būtu jāinformē par SUDEP un par lēkmju kontroles nozīmīgumu kā potenciālu pasākumu labākai SUDEP prevencijai (Miller et al., 2014). Pieejamajās vadlīnijās un rekomendācijās no profesionālajām organizācijām ieteikta pacientu rutīnas informēšana par SUDEP, sniedzot individuāli pielāgotu informāciju par SUDEP, ar to saistītiem riskiem pašam pacientam un iespēju šos riskus mazināt. Veidu, kā sniegt informāciju un kad to darīt, izvēlas ārsts atkarībā no izpratnes par pacienta gatavību saņemt šādu informāciju (NICE, 2012; So et al., 2009) . Galvenais iemesls, kāpēc neirologi parasti atturas informēt pacientus par SUDEP, ir bailes, ka negatīvā informācija radīs pastāvīgu trauksmi (Beran et al., 2004). Pētījumos par informēšanas praksi par SUDEP sindromu atklāts, ka lielākā daļa ārstu informē daļu savu pacientu par SUDEP (Friedman et al., 2014; Morton et al., 2006). Pacientu vēlmei tikt vai netikt informētiem par epilepsijas negatīviem aspektiem Latvijā varētu būt ar kultūrvidi saistītas atšķirības, it sevišķi apstākļos, kad epilepsijas ķirurģiska terapija praktiski nav pieejama, ja medikamentozā ārstēšana ir neefektīva. Bet Latvijas pacientu viedoklis par vēlmi tikt informētiem par epilepsijas negatīvajiem aspektiem līdz mana promocijas darba rakstīšanai nav bijis izpētīts, kā arī nav datu par to, vai ārsti Latvijā informē pacientus par SUDEP, lai gan, apzinoties reālo situāciju, mutiski iztaujājot pacientus ambulatorās pieņemšanās, ir norādes, ka pacienti šādu informāciju nesaņem. Promocijas darba ietvaros ir aktualizēti

šie jautājumi, ar sekundāru mērķi, uzlabot ārstu zināšanas un noskaidrot pacientu vēlmes informācijas saņemšanas aspektā, kas būtu kā pamatojums informēšanai, attiecīgi, sekmīgākai ārstēšanai, un samazinātu ar šo postošo sindromu saistītās sekas.

1.4. Padziļināts apraksts par pētījumā apskatītajām slimību grupām - Psihiatriskas komorbiditātes epilepsijas pacientiem

Ar jēdzienu epilepsija izprot galvas smadzeņu slimību, ko raksturo ne tikai pastāvīga predispozīcija attīstīties epilepsijas lēkmēm, bet arī ar šo slimību saistītās neirobioloģiskās, kognitīvās, psiholoģiskās un sociālās sekas (Gastaut, 1970). Epilepsijas pacienti un it īpaši tie, kuriem ir biežas lēkmes, vairāk saskaras ar problēmām, kas saistītas ar sociālām aktivitātēm, darba spējām, vispārējo veselības stāvokli, attiecībām ar draugiem un ģimenes locekļiem, pašsajūtu, nākotnes plāniem un dzīves kvalitāti (Jacoby et al., 1996).

Literatūrā pieejamie dati liecina, ka pacientiem ar epilepsiju ir paaugstināts risks slimot ar psihiatriskām blakusslimībām. Tās skar 20 līdz 40% šīs populācijas pacientu, turklāt prevalence pieaug medikamentu rezistentas epilepsijas gadījumā (Devinsky, 2003), t.i. psihiatriskas slimības skar 20% līdz pat 55% epilepsijas pacientu ar rekurentām lēkmēm, savukārt šādas blakusslimības vēro tikai no 3% līdz 9% pacientu ar labi kontrolētām lēkmēm (Kanner, 2003). Veicot salīdzināšanu par blakus slimību prevalenci pacientiem ar apakšējo ekstremitāšu lūzumiem (tos pieņemot par vispārējo populāciju reprezentējošiem indivīdiem), epilepsija gadījumā biežāk kā indivīdiem ar apakšējās ekstremitātes lūzumu tika konstatētas psihiatriskās un neuroattīstības slimības: kognitīva disfunkcija (OR=28,09; 95% CI=23,33-33,82), autisma spektra slimība (OR=22,15; 95% CI= 16,77-29,26), intelektuāli traucējumi (OR=12,88; 95%CI= 11,59-14,3), personības traucējumi (OR=3,61; 95% CI= 3,34-3,89), psihozes (OR=3,17; 95% CI=3,06-3,28), šizofrēnija (OR=3,15; 95% CI= 2,94-3,37), suicidālas domas vai iepriekšējs suicīda mēģinājums (OR=2,95; 95% CI= 2,81-3,1), medikamentu lietošana atkarības nolūkos (OR=2,37; 95% CI=2,29-2,45), trauksme (OR=2,29; 95% CI=2,23-2,35), Alcheimera demence (OR=2,19; 95% CI= 2,05-2,33), depresija (OR=2,12; 95%; CI=2,06-2,17), alkohola atkarība (OR=1,77; 95% CI= 1,71-1,82) (Selassie et al., 2014a).

Visbiežāk sastopamā psihiatriskā komorbiditāte epilepsijas pacientiem ir garastāvokļa traucējumi, it sevišķi depresija un trauksme (Lin et al., 2012; Robertson

et al., 1987). Šo blakusslimību esamība ir asociēta ar sliktāku dzīves kvalitāti (Boylan et al., 2004), smagākām lēkmēm (Cramer et al., 2003), biežākām pretepilepsijas līdzekļu blaknēm (Mula et al., 2016) un pretepilepsijas terapijas rezistenci (Hitiris et al., 2007; Kanner, 2008). Var secināt, ka psihiatriskas komorbiditātes klātbūtne pacientiem ar epilepsiju ietekmē terapijas efektivitāti, kā arī dzīves kvalitāti (Jacoby et al., 1996).

Epilepsija ir saistīta ar paaugstinātu atsevišķu psihiatrisko slimību rašanās risku gan pirms, gan pēc epilepsijas diagnozes noteikšanas. Pētījumu dati liecina, ka epilepsijai un psihiatriskām slimībām pastāv bidirekcionāla (divvirzienu) saistība - depresija pirms lēkmju sākuma ir saistīta ar vairāk nekā 2 reizes lielāku risku tam, ka attīstīsies medikamentu rezistenta epilepsija (OR=2.27; 95% CI 1.38-3.73; p=0.001), kā arī pacientiem ar medikamentu rezistentu epilepsiju ir biežāka depresija (Hitiris, et al., 2007; Kanner, 2008). Šāda sakarība ļauj domāt par saistītiem patofizioloģiskiem mehānismiem, kas samazina lēkmju rašanās sliekšni un palielina risku komorbidām psihiatriskām slimībām un suicidalitātei (Hesdorffer et al., 2012).

Aktuāla ir arī pēdējo gadu laikā izrādītā pastiprinātā klīnicistu ieinteresētība izpētīt epilepsijas psihiatriskās komorbiditātes, un jau šobrīd ir pieejamas skrīninga metodes gan garastāvokļa traucējumu (Gilliam et al., 2006), gan trauksmes (Seo et al., 2014) noteikšanai.

1.4.1. Depresija epilepsijas gadījumā

Depresija ir visbiežāk sastopamā psihiatriskā komorbiditāte epilepsijas pacientiem (Jacoby et al., 1996; Kwon & Park, 2014), tomēr tās precīza incidence un prevalence vēl joprojām nav zināma, kas saistāms ar veikto pētījumu metodoloģijas un izvēlēto populāciju atšķirībām, nepietiekošām pacientu zināšanām par depresijas simptomiem, kā arī nepietiekamu diagnosticēšanu no ārstu puses (Kanner, 2003). Agrāk depresija pacientiem ar epilepsiju tika uzskatīta kā reaktīva attieksme pret dzīvi ar lēkmēm un ar tām saistītajiem psihosociālajiem ierobežojumiem, tomēr, atbilstoši mūsdienīgu pētījumu secinājumiem, depresija atspoguļo savstarpēju neirobioloģisku (t.sk. ģenētisku), jatroģēnu un psihosociālu mehānismu saistību un ietekmi (Kanner, 2008). Depresija epilepsijas pacientiem ir vairāk nekā tikai nespecifiska emocionālā reakcija, ar ko varētu raksturot attieksmi pret hronisku slimību. Šobrīd epilepsijas

pacienti depresiju raksturo kā endogēnu, atipisku un no psihosociālām problēmām neatkarīgu slimību (Torta & Keller, 1999).

Pētījumu, kas veikti Kanādā, Itālijā, Apvienotajā Karalistē un Amerikas Savienotajās valstīs, rezultāti norāda, ka depresijas prevalence ir augstāka pacientiem ar epilepsiju, ja salīdzina pacientus ar citām hroniskām slimībām vai vispārējo populāciju. Minētajos pētījumos 9 – 37% epilepsijas pacientu atbilda depresijas diagnostiskajiem kritērijiem (Ettinger et al., 2004; Jacoby et al., 1996; Tellez-Zenteno et al., 2007). Kanādā veiktā populācijas pētījumā tika noteikta relatīvi augsta garastāvokļa traucējumu prevalence pacientiem ar epilepsiju – 24.4% (95% CI=16.0–32.8), bet salīdzinoši zemāka vispārējā populācijā – 13.2% (95% CI=12.7–13.7) indivīdu. Depresija dzīves laikā bija bijusi 17.4% epilepsijas pacientu (95% CI=10.0–24.9), bet vispārējā populācijā – 10.7% (95% CI=10.2–11.2) indivīdu (Tellez-Zenteno et al., 2007). Arī citos ASV veiktos pētījumos iegūtie rezultāti uzrādīja, ka vispārējā populācijā vairāk nekā 17% respondentu anamnēzē ir bijusi depresijas epizode, un 6.7% līdz 10% indivīdu tā bijusi pēdējo 12 mēnešu laikā (Kessler et al., 1994; Kessler et al., 2005). Zviedrijā veiktā populācijas pētījumā tika iekļauti 69 995 pacienti ar epilepsiju un 660 869 pēc vecuma un dzimuma atbilstoši indivīdi kontroles grupā. Šie pacienti tika novēroti vidēji 9 gadus. No pētījumā iekļautajiem epilepsijas pacientiem, 18.0% pirms epilepsijas diagnozes noteikšanas bija psihiatriska slimība, bet 22.7% – pēc epilepsijas diagnozes noteikšanas (Fazel et al., 2013).

Arī Dienvidkorejas terciārās aprūpes slimnīcā veiktajā pētījumā tika pierādīts, ka depresijas simptomus biežāk atzīmēja epilepsijas pacienti – 27.8% jeb 158 no 568 pacientiem, salīdzinot ar veselu indivīdu kontroles grupu, kurā depresiju konstatēja 8.8% jeb 11 no 125 indivīdiem ($p < 0.001$). Turklāt, medikamentu rezistentas epilepsijas gadījumā depresijas simptomus atzīmēja 54.3% jeb 89 no 164 pacientiem, daļēji kontrolētas epilepsijas gadījumā depresiju atzīmēja 23.8% jeb 30 no 126 pacientiem, bet labi kontrolētas epilepsijas apstākļos – 14.0% jeb 39 no 278 pacientiem (Kwon & Park, 2013). Citā populācijas metaanalīzes pētījumā ar 29 891 epilepsijas pacientiem, prevalence aktīvai depresijai (definēta kā šī brīža vai pēdējā gada laikā konstatēta depresija) bija 23.1% (95% CI=20.6%–28.31%), bet iepriekš dzīves laikā pieredzēta depresija – 13.0% (95% CI 5.1–33.1) pacientu (Fiest et al., 2013; Tellez-Zenteno et al., 2007).

Populācijas pētījumā, kurā depresijas identifikācijai tika izmantota Epidemioloģisko pētījumu centra depresijas skala (*Center for Epidemiology Studies-*

Depression Scale (CES-D skala)), depresija tika noteikta 36.5% epilepsijas pacientu (Ettinger et al., 2004).

1.4.1.1. Depresiju ietekmējoši faktori

Ja aplūko pētījumus par depresijas prevalenci ietekmējošajiem faktoriem, secināms, ka depresijas biežums atkarīgs no epilepsijas norises, lēkmju biežuma, kā arī epilepsijas veida. Likumsakarīgi, ka populācijas pētījumos, kuri ietver arī pacientus ar labi kontrolētu epilepsiju, depresijas prevalence ir zemāka, nekā pacientiem, kuriem lēkmes turpinās, neskatoties uz ārstēšanos (pētījumi par ambulatoro aprūpi vai stacionāra pacientu).

Ambulatori veiktā pētījumā 45 no 96 epilepsijas pacientiem slimoja ar ģenētisku ģeneralizētu epilepsiju, bet 15 no 96 pacientiem bija epilepsija ar fokālām lēkmēm bez apziņas traucējumiem, un 36 no 96 – epilepsija ar fokālām lēkmēm ar apziņas traucējumiem. 50% jeb 48 no 96 pētījumā iekļautajiem epilepsijas pacientiem atbilda DSM–III atjaunotās versijas (DSM-III-R) depresijas kritērijiem. Pacienti ar fokālām lēkmēm ar apziņas traucējumiem nozīmīgi biežāk bija depresīvi, salīdzinot ar pacientiem ar ģenētisku ģeneralizētu epilepsiju vai fokālām lēkmēm bez apziņas traucējumiem ($p < 0.05$). Ja aktualizē jautājumu par depresijas smagumu epilepsijas pacientiem, tad netika atrasta korelācija starp depresijas smaguma pakāpi (izteikta ar diagnostisko skalu punktu skaitu) un epilepsijas ilgumu, lēkmju biežumu, socioekonomisko stāvokli, izglītību vai ģimenes anamnēzi par depresiju. Netika atrasta statistiski nozīmīga korelācija starp EEG redzamu perēkļa lateralizāciju un depresijas prevalenci (Indaco et al., 1992). Šie rezultāti apstiprina cita ambulatori kontrolētiem epilepsijas pacientiem veikta pētījuma novērojumus par depresijas prevalenci, tajā depresija tika atklāta 55% ($n=96/175$) pacientu (Mendez et al., 1986).

Pētījumā vispārējās prakses ārstu pacientu populācijā diagnostiskos nolūkos tika izmantota Slimnīcas trauksmes un depresijas skala (*Hospital Anxiety and Depression Scale* (HADS)), depresiju konstatēja 33% (95% CI 15–50) pacientu ar aktīvu epilepsiju (vairāk nekā viena lēkme mēnesī), 11% (95% CI 1–21) gadījumu–pacientiem ar aktīvu epilepsiju ar retāk nekā vienu lēkmi mēnesī. 6% (95% CI 0–13) gadījumu– lēkmju brīviem epilepsijas pacientiem, kuri vēl lietoja pretepilepsijas līdzekļus, bet 0%–pacientiem ar pārgājušu epilepsiju, kuri vairs nelietoja pretepilepsijas līdzekļus (O'Donoghue et al., 1999). Citā pētījumā epilepsijas pacientus, kuriem pēdējo 6

mēnešu laikā bija bijusi vismaz viena epilepsijas lēkme, salīdzināja ar epilepsijas pacientu grupu bez lēkmēm pēdējo 6 mēnešu laikā, tika novērots, ka grupā ar lēkmēm ir biežāka trauksme- OR =1.2 (95% CI=0.6–2.6; p=0.66), un depresija – OR=3.0 (95% 1.2–7.9; p=0.02). Kopumā pacienti, kuriem ir vairāk nekā 1 lēkme mēnesī, 2 – 3 reizes biežāk slimo ar psihiatriskām slimībām, salīdzinot ar pacientiem, kuri ir sasnieguši lēkmju remisiju (Jacoby et al., 1996; Ridsdale et al., 1996).

Populācijas pētījumā, kurš ietvēra 55% lēkmju brīvu indivīdu, 25% (95% CI=21-28) epilepsijas pacientiem tika diagnosticēta trauksme, bet 9% (95% CI=7-11) – depresija. Lēkmju brīviem indivīdiem trauksmi atklāja 13%, bet depresiju 4% indivīdu, starp epilepsijas pacientiem ar biežām lēkmēm (definētas kā viena vai vairākas lēkmes mēneša laikā) trauksmi konstatēja 44%, bet depresiju 21% indivīdu (Jacoby et al., 1996).

Pētījumos aprakstīta spēcīga saistība starp depresiju un deniņa daivas epilepsiju, precizējot – 55% jeb 11 no 20 deniņa daivas epilepsijas pacientiem bija depresija, ko autori skaidro ar limbiskās sistēmas iesaisti slimības procesā; kontroles grupās- cita veida epilepsijas (juvenīla miokloniska epilepsija) vai hroniskas slimības (1. tipa diabēts) depresija bija nozīmīgi retāka (Perini et al., 1996). Dati ir replicēti citos pētījumos, kur apraksta, ka depresija ir biežāk sastopama temporālas, bet retāk ekstratemorālas epilepsijas gadījumā (Rodin et al., 1976; Sanchez-Gistau et al., 2010).

1.4.1.2. Depresijas vērtēšanas skalas

Klīniskajā praksē depresijas vērtēšanai var izmantot dažādas diagnostiskās skalas, kuras ir pārbaudītas arī epilepsijas populācijā. Piemēram, viena no plašāk izmantotajām skalām depresijas skrīningam ir Beka depresijas aptauja-II (Beck Depression Inventory II (BDI-II))- pašnovērtējuma skala, kur par klīniski nozīmīgu depresiju liecina rezultāts >15 punktiem (Beck et al., 1996). BDI-II skalas pielietojamība depresijas identificēšanai epilepsijas gadījumā ir pierādīta (J. E. Jones et al., 2005), skala ir adaptēta latviešu valodā (Voitkāne & Miezīte, 2001). Pieejama arī Neuroloģisko slimību depresijas uzskaites skala epilepsijas pacientiem (The Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy (NNDIE)), lai ātri un objektīvi būtu iespējams noteikt depresijas epizodi. Šī skala ir praktiska un lietotājam ērta depresijas skrīninga metode, ko var izmantot ambulatorā vai stacionārā etapā epilepsijas pacientiem (Hansen & Amiri, 2015).

Viena no biežāk izmantotajām depresijas vērtēšanas skalām epilepsijas pētījumos ir Hamiltona depresijas skala, tās 17 punktu variants (Hamilton Depression Rating Scale (HAM-D 17)). Pretēji BDI-II skalai, to aizpilda ārsts. HAM-D 17 skala labi korelē ar BDI-II skalu, to var izmatot gadījumos, ja pacients nespēj lasīt vai, ja ir šaubas par skolas aizpildīšanas akurātumu no pacienta puses (Halfaker et al., 2011). HAM-D 17 skala tika izveidota, lai vērtētu depresijas simptomu izteiktību jau diagnosticētas depresijas gadījumā, kā arī ļauj vērtēt slimības dinamiku ārstēšanas procesā. Turpmākos aprakstos tiek norādīts, kā arī šī skala tiek lietota arī kā indikators depresijai, (Hedlund & Viewig, 1979; Johnson et al., 2015), tomēr jāņem vērā, ka depresijas diagnozes apstiprināšanai klīniskajā praksē pielieto diagnostiskos kritērijus. Skrīninga skolas pierādījušas savu pielietojamību un uzticamību apstākļos, kad psihiatra konsultācija nav tūlītēji pieejama, kā arī pētniecībā. Epilepsijas gadījumā ir izpētīta HAM-D 17 skolas laba atbilstība ar SSK-10 kritērijiem noteiktai depresijas diagnozei, tāpēc autori to iesaka lietot kā depresijas skrīninga instrumentu epilepsijas pacientu populācijā (Todorova & Velikova, 2012). Līdzīgi ir izpētīta HAM-D 17 skolas kā skrīninga instrumenta izmantošana citu neiroloģisku nozoloģiju gadījumā, piemēram, Parkinsona slimības (Leentjens et al., 2000), Alzheimerera slimības un insulta gadījuma (Naarding et al., 2002), skrīningam un diagnostiskiem nolūkiem izmantojot dažādas HAM-D skolas robežvērtības. Skala sastāv no 17 sadaļām, no kurām katra atbilst kādam no depresijas simptomiem, tos atbilstoši izteiktībai vērtējot ar 3 līdz 5 punktu palīdzību. Lielāks punktu skaits atbilst smagākai depresijas pakāpei. Skolas kopējais punktu skaits tiek interpretēts sekojoši: 0–7 punkti = norma; 8–13 punkti = viegla depresija; 14–18 punkti = mērena depresija; 19–22 punkti = smaga depresija; ≥ 23 = ļoti smaga depresija.

Ir zināms, ka pacientiem ar epilepsiju depresija norit ar citu simptomu biežāku pastāvēšanu, salīdzinot ar pacientiem bez epilepsijas. Atbilstoši Psihisko traucējumu diagnostikas un statistikas rokasgrāmatas diagnostiskajiem kritērijiem, epilepsijas pacientiem biežāk tiek uzstādīta atipiskas depresijas vai trauksmes diagnoze (Kanner et al., 2004). Pētījumā par depresiju pacientiem ar epilepsiju un bez tās, noskaidrots, ka depresija, ko piedzīvo pacienti ar epilepsiju, ir ar tendenci uz hronisku distīmisku uzvedību. Tāpat epilepsijas pacientiem vairāk raksturīga bija psihotiska uzvedība ar *dzirdes halucinācijām un murgu idejām* ($p < 0.01$), paranoju ($p < 0.001$), aizkaitināmību ($p < 0.01$) un humora izjūtas trūkumu ($p < 0.05$), taču mazāk – neirotisko pazīmju, kā, piemēram, somatizācija ($p < 0.05$), trauksme ($p < 0.05$), vainas sajūta ($p < 0.01$), sevis

žēlošana ($p < 0.001$), bezcerīgums vai bezpalīdzība ($p < 0.05$) (Mendez et al., 1986). Lai gan citos pētījumos ir arī dažu depresijas aspektu pretēja atrade, uzrādot, ka depresija epilepsijas pacientiem raksturojama ar augstu trauksmes līmeni, neuroticismu, naidīgumu un depersonalizācijas sajūtām. Šīs minētās pazīmes neietekmē vecums, kad sākās epilepsija, epilepsijas veids, perēkļa lokalizācija, lēkmju biežums vai intrakraniāla strukturāla bojājuma esamība attēldiagnostikā. Depresija epilepsijas pacientiem nav tieši saistīta ar epileptiskām variācijām, bet iespējams ir multiplu faktoru ietekmes rezultāts ģenētiski peridsponētiem indivīdiem (Robertson & Trimble, 1983). Citā pētījumā 34% epilepsijas pacientu kā dominējošo un visvairāk traucējošo simptomu atzīmēja anhedoniju, taču pārējie pacienti – aizkaitināmību un sliktu neveiksmju toleranci (Kanner et al., 2000).

1.4.1.3. Depresijas sasitība ar epilepsijas lēkmi laika ziņā

Depresijas simptomus un slimību vajadzētu klasificēt atbilstoši to saistībai laika ziņā ar lēkmes epizodi. Simptomi var parādīties pirms lēkmes (preiktālā periodā), sekojoši lēkmei (postiktālā periodā, kas var ilgt līdz pat 120 stundām, retāk pat līdz 2 nedēļām) (Mula & Monaco, 2011), lēkmes laikā (iktāla depresija) un nesaistīti ar lēkmēm – interiktālā jeb starplēkmju periodā (Daly, 1958; Gilliam & Kanner, 2002). Attiecīgi minētajam, epilepsijas pacientiem definē iktālu, periiktālu (preiktālu un postiktālu) vai interiktālu depresiju (Bear & Fedio, 1977).

Depresīvās epizodes, kas notiek paroksismāli no lēkmēm brīvajā periodā tiek skaidrotas ar subklīnisku hipokampa-amigdaloīda-temporālās daivas epilepsiju un/vai saistībā ar pēc lēkmes notiekošām subklīniskām neironālām izlādēm no šīm smadzeņu struktūrām (Weil, 1956).

1.4.1.4. Periiktāla un iktāla depresija

Periiktāla depresija raksturojas ar garstāvokļa pārmaiņām, kas ir ilgākas par epilepsijas auru (fokālu lēkmi bez apziņas traucējumiem) vai pēclēkmes automātismiem (Robertson & Trimble, 1983).

Preiktālas garstāvokļa izmaiņas, kuras ietver arī depresiju ir aprakstītas kā pazīme, ko pacienti biežāk novēro dienās, kad attīstīsies epilepsijas lēkme. Skaidrojums šādam fenomenam varētu būt subklīniska lēkmes aktivitāte vai arī patoģenētiski kopīgi fizioloģiski vai bioloģiski procesi, kuri izraisa depresijas paasinājumu un lēkmi. Šādus garstāvokļa traucējumus dēvē arī par prodromāliem

garastāvokļa traucējumiem (Blanchet & Frommer, 1986). Depresijas epizode var būt kā viens no prodromālo simptomu veidiem. Trešā daļa epilepsijas pacientu ar fokālām lēkmēm ziņo par “brīdinošiem” simptomiem, parasti pirms bilaterālām toniski-kloniskām lēkmēm, šādus simptomus parasti nenovēro pacientiem ar ģenētisku ģeneralizētu epilepsiju. Par prodromāliem garastāvokļa traucējumiem tiek definēti tādi, kuri notiek vismaz 30 minūtes pirms lēkmes sākuma, tie var ilgt no 10 minūtēm līdz 3 dienām un to intensitāte mainās epizodes laikā (Hughes et al., 1993). Šāds laika periods pirms lēkmes un ilgums ļauj prodromālos simptomus atšķirt no auras ar augstu ticamības pakāpi, lai gan pilnībā neizslēdz ieilgušas auras iespēju.

Postiktāli psihiatriskie simptomi var izpausties kā viens simptoms (piemēram, aizkaitināmība vai suicidālas domas) vai arī kā secīgu simptomu kopa, tādējādi atdarinot trauksmi, depresiju vai psihotisko slimību (Kanner et al., 2004). Nomākts vai depresīvs stāvoklis ir novērots arī postiktālā periodā, īpaši pacientiem ar deniņa daivas epilepsiju. Klīniski tā smagums un ilgums variē, un tiek vērota saistība ar palielinātu suicidalitātes risku (Hughes et al., 1993).

Pētījumā, kurā tika analizēti depresijas postiktālie simptomi pacientiem ar slikti kontrolētām fokālām lēkmēm, depresijas simptomi tika identificēti 48% pacientu. To ilgums bija no dažām minūtēm līdz pat dažām dienām, bet mediānais ilgums bija 24 stundas. Anhedoniju atzīmēja 35% pacientu, aizkaitināmību – 30%, sliktu neveiksmju toleranci – 38%, bezcerības sajūtas – 27%, bezpalīdzas sajūtu – 31%, suicidālas domas – 18%, vainas apziņu – 24%, pašnosodījumu – 29%, raudulīgumu – 26% pacientu. Tikai 2 no analizētajiem parametriem bija nozīmīgi asociēti ar postiktāliem depresijas simptomiem. Tie ir – psihiatriska slimība anamnēzē un lēkmju biežums, kas mazāks par 1 lēkmi mēnesī. Ne lēkmes noteicošs perēklis, ne lēkmju veids vai magnētiskās rezonanses izmeklējuma (MRI) atradne nebija saistītas ar postiktāliem depresijas simptomiem šajā pētījumā (Kanner & Palac, 2000). Depresija ir relatīvi reta iktālā stāvokļa manifestācija. Depresīvs garastāvoklis aptuveni 1% gadījumu ir kā daļa no auras, un visbiežāk sastopams deniņa daivas epilepsijas gadījumā, tātad depresija kā iktāls simptoms ir rets. Šādos gadījumos nomākta garastāvokļa simptomi attīstās pēkšņi un nav saistīti ar apkārtējās vides stimuliem (D Williams, 1956). Simptomu smagums variē no vieglām skumju sajūtām līdz izteiktām bezcerības un izmisuma sajūtām.

Iktālā periodā bailes ir visbiežāk piedzīvotā emociju izpausme. Tās variē no izteiktas šausmu sajūtas, kas robežojas ar paniku, trauksmes un bažu sajūtām, līdz pat

precīzāk neapprakstāmiem diskomforta stāvokļiem, ko dēvē par “nepatīkamām sajūtām”. Emocijas tiek atpazītas kā daļa no lēkmes, nevis kā reakcija uz to, ka lēkme notikusi. Emocijas parasti ir stereotipiskas un konstantas gan kvalitātes, gan laika ziņā, kad tās parādās attiecībā pret lēkmi (Daly, 1958). Iktālu emociju klātbūtne, ko raksturo pēkšņa emocionālu reakciju parādīšanās un pāriešana, visbiežāk ir saistīta ar epilepsiju izraisošajām slimībām, kas skar deniņa daivu (Weil, 1956).

1.4.1.5. Interiktāla depresija

Interiktāla depresija biežāk izpaužas kā hronisks pleomorfs simptomu kopums, ko pārtrauc rekurenti simptomu brīvi periodi, kas var ilgt dažas stundas līdz pat dažām dienām (Kanner et al., 2000; Mendez et al., 1986) un nav tieši saistīti ar epileptiskām izlādēm elektroencefalogrammā (Robertson & Trimble, 1983).

Depresija epilepsijas pacientiem mēdz izpausties ar dažām atipiskām pazīmēm. Starp lielajām depresijas epizodēm, epilepsijas pacientiem tiek novērots hronisks distīmisks stāvoklis, ko vairāk raksturo aizkaitināmība, emocionalitāte un humora izjūtas trūkums, ja salīdzina ar kontroles grupu (pacienti ar depresiju, bet bez epilepsijas). Epilepsijas pacientiem biežāk sastopamas paranojālas domas un psihotiska simptomatoloģija. Epilepsijas gadījumā atšķirīgās raksturiezīmes ir – hroniska distīmija, relatīvs somatizācijas vai citu neirotisko iezīmju trūkums un anamnēze ar uzbudinātām, periiktālām psihotiskām epizodēm (Mendez et al., 1986). Citā pētījumā epilepsijas pacientiem kā 4 biežākie depresijas simptomi tika novēroti: nogurums, depresīvs garastāvoklis, psihomotors uzbudinājums vai kavējums un samazināts pašvērtējums, vainas sajūta. Retāk sastaptie depresijas simptomi bija vienlīdz bieži sastopami gan pacientiem ar epilepsiju, gan kontroles grupai: aizkaitināmība, suicīda mēģinājums, domas par suicīda veikšanu un ķermeņa masas izmaiņas (Hesdorffer et al., 2012).

1.4.2. Trauksme epilepsijas gadījumā

Gandrīz trešā daļa pacientu ar epilepsiju cieš no depresijas un trauksmes, un abu traucējumu prevalence ir līdzīga medikamentu rezistentas epilepsijas gadījumā (Kwon & Park, 2014). Kanādā veiktā populācijas pētījumā epilepsijas pacienti dzīves laikā biežāk atzīmējuši trauksmi, nekā indivīdi bez epilepsijas, OR=2.4 (95% CI=1.5–3.8).

Trauksmes prevalence pacientiem ar epilepsiju pēdējo 12 mēnešu laikā bijusi 12.8 % (95% CI=6.0–19.7), bet dzīves laikā – 22.8% (95% CI=14.8–30.9) pacientu (Tellez-Zenteno et al., 2007). Jau iepriekš minētajā Korejas terciārās aprūpes slimnīcā veiktajā pētījumā trauksmes simptomus atzīmēja 15.3% jeb 87 no 568 epilepsijas pacientiem, bet veselu indivīdu kontroles grupā – 3.2% jeb 4 no 125 indivīdiem ($p < 0.001$). Trauksmes simptomu biežums atšķīrās atkarībā no lēkmju biežuma, kur trauksmes simptomus atzīmēja 31.1% jeb 51 no 164 pacientiem ar medikamentu rezistentu epilepsiju un nekontrolētām lēkmēm, 14.3% jeb 18 no 126 pacientiem ar daļēji kontrolētām lēkmēm, bet 6.5% jeb 18 no 278 pacientiem – ar labi kontrolētām lēkmēm (Kwon & Park, 2013). Apvienotajā Karalistē veiktajā pētījumā tika atrasta bidirekcionala saistība starp epilepsiju un trauksmi, depresiju, psihozi, kā arī suicidalitāti (Hesdorffer et al., 2012). Līdzīgi kā depresija, arī trauksme epilepsijas pacientiem tiek klasificēta atkarībā no saistības laika ziņā starp simptomiem un lēkmes brīdi. Arī trauksme var būt kā izpausme prodromāliem epilepsijas simptomiem, lai gan aizkaitināmība ir biežāk novērots simptoms – apmēram 25% gadījumu no visiem prodromālajiem simptomiem. Prodromālo simptomu ilgums vairāk nekā 90% gadījumu ilgst no 20 minūtēm līdz 48 stundām (Hughes et al., 1993).

Trauksmes simptomi var parādīties arī kā semioloģiska izpausme lēkmes laikā. Iktāla nervozitāte, bailes, dusmas un aizkaitināmība var būt fokālas lēkmes izpausme (Gaitatzis et al., 2004), attiecīgi bailes kā fokāla lēkme tiek aprakstīta no 10% līdz 15% pacientu ar fokālu epilepsiju (Torta & Keller, 1999), pretēji depresijai, kura kā iktāls fenomens ir reta.

Pētījumā trauksmei raksturīgi postiktāli simptomi tika aprakstīti 45 no 100 pacientiem, no kuriem attiecīgi 33% atzīmēja pastāvīgu trauksmes sajūtu, 29% piedzīvoja agorafobiskus simptomus, 20% – bailes, ka atkārtosies lēkme, bet 26% – kautrīgumu (Kanner et al., 2004). Līdzīgi kā ar depresiju, interiktālas trauksmes klīniskās izpausmes pacientiem ar epilepsiju ir ļoti variablas. Bez jau minētajiem trauksmes simptomiem vēl var novērot spriedzi, bezmiegu, izmainītas intelektuālās vai funkcionēšanas spējas, depresīvu vai nomāktu garastāvokli, kardiovaskulāros un ģenitourināros simptomus (Mula, 2013). Interiktāla trauksme un panikas lēkmes bieži tiek novērotas pacientiem ar fokālām epilepsijas lēkmēm, un ir saistītas ar perēkli limbiskajā sistēmā. Šie simptomi relatīvi bieži var būt arī pacientiem ar ģenētisku ģeneralizētu epilepsiju (Torta & Keller, 1999).

Pētījumā, kurā tika analizēts epilepsijas veids, pacientiem ar fokālām lēkmēm ar apziņas traucējumiem, trauksme tika novērota statistiski ticami biežāk, nekā pacientiem ar ģenētisku ģeneralizētu epilepsiju un fokālām lēkmēm bez apziņas traucējumiem ($p < 0.05$). Netika atrasta saistība starp trauksmi un epilepsijas ilgumu, lēkmju biežumu, socioekonomisko stāvokli un izglītību (Edeh & Toone, 1987). Izmanojot “Slimnīcas trauksmes un depresijas skalu” (HAD), trauksme tika atklāta 48% (95% CI=29–67) pacientu ar aktīvu epilepsiju (>1 lēkme mēnesī), taču 33% (95% CI=18–48) pacientu, kuriem ir aktīva epilepsija, bet lēkmes ir mazāk nekā 1 reizi mēnesī. Lēkmju brīviem epilepsijas pacientiem, kuri turpina lietot PEL (n=49), 20% (95% CI=9–21) noteica trauksmi, bet pacientiem ar pārgājušu epilepsiju, kur vairs nelieto PEL (n=43) trauksmi aprakstīja 19% (95% CI=7–30) gadījumu (O’Donoghue et al., 1999).

Depresija un trauksme var veicināt suicidālu domu rašanos vai mēģinājumus, kā arī stigmatizācijas sajūtas, tā šķietami palielina pretepilepsijas līdzekļu radītos blakusefektus un ir saistīta ar sliktāku farmakoloģiskas terapijas un epilepsijas ķirurģijas efektivitāti. Rezultātā pacientiem ar epilepsiju, kuri slimo ar depresiju vai trauksmi, ir sliktāka dzīves kvalitāte, salīdzinot ar epilepsijas pacientiem bez depresijas vai trauksmes (Kwon & Park, 2014). Depresijas, trauksmes simptomi un suicidālas domas pacientiem ar nekontrolētām lēkmēm ir sastopami biežāk, nekā pacientiem ar slikti kontrolētām vai labi kontrolētām lēkmēm, kā arī veselai kontroles grupai ($p < 0.01$) (Kwon & Park, 2013). Turklāt nesen veiktajos pētījumos ir noskaidrots, ka depresija un trauksme ir riska faktori medikamentu rezistentai epilepsijai pirmreizēji diagnosticētiem epilepsijas pacientiem, tāpēc ir nepieciešama agrīna šo psihiatrisko komorbiditāšu noteikšana un atbilstoša parūpe (Hitiriset al., 2007).

1.4.3. Suicidalitāte epilepsijas gadījumā

Pacientiem ar epilepsiju ir paaugstināts risks pašnāvnieciskām domām, suicīdu mēģinājumiem, kā arī paveiktiem suicīdiem, salīdzinot ar vispārējo populāciju. Saistība starp suicidalitāti un epilepsiju ir kompleksa un multifaktoriāla, ko nosaka epilepsijas raksturlielumi, personīgā un ģimenes psihiatriskā anamnēze, kā arī jatrogēnā ietekme (Kanner, 2009). Saistība starp suicidalitāti un epilepsiju skaidrojama arī ar kopīgiem neurobioloģiskiem patoģenētiskiem mehānismiem, tajā skaitā ar dažu

neirotransmiteru darbības traucējumiem, īpaši serotonīna, noradrenalīna, glutamāta un gamma-amino-sviestskābes sekrēcijas izmaiņām, un hipotalāma-hipofīzes-virsnieru ass darbības traucējumus, kas var radīt patoloģisku augstāk minēto neirotransmiteru sekrēciju (Hecimovic et al., 2011).

Epilepsijas saistību ar suicidalitātes risku, raksturo palielināta prevalences attiecība suicīda mēģinājumam gan pirms indivīdam ir sākusies epilepsija (PR=2.6–5.2), gan arī pēc epilepsijas diagnozes noteikšanas (PR=2.4–5.6) (Hesdorffer et al., 2012). Lai gan suicīds kā nāves iemesls vispārējā populācijā ir sastopams tikai 1.1–1.4% gadījumu (Gosh & Victor, 1994; Lena Nilsson et al., 2002), epilepsijas pacientiem suicīds ir par iemeslu 11.5% (Jones et al., 2003) no visiem nāves gadījumiem. Nāve suicīda rezultātā biežuma ziņā ir līdzvērtīga pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromam (SUDEP), kura īpatsvars no nāves iemesliem epilepsijas pacientiem ir līdz pat 18% gadījumu. SUDEP tiek aktualizēts pēdējo gadu laikā, bet suicidalitāte vēl joprojām ir nepietiekoši pieminēta tēma epilepsijas gadījumā. Standartizētais mirstības koeficients suicidalitātes gadījumā epilepsijas pacientiem ir 3 reizes lielāks, nekā vispārējā populācijā, SMR=3.3 (95% CI=2.8–3.7) (Bell et al., 2009), turklāt šis risks saglabājas augsts pat tad, kad no pētījuma populācijas tiek izslēgti pacienti ar anamnēzē esošu psihiatrisku slimību, kā arī tiek ņemta vērā socioekonomisko faktoru ietekme (Christensen et al., 2007). Domas par suicīda mēģinājumu un trauksmes simptomi ir bieži sastopami depresīviem epilepsijas pacientiem, kā arī epilepsijas pacientiem bez depresijas simptomiem (Kwon & Park, 2013).

Zviedrijā veiktā pētījumā priekšlaicīga mirstība epilepsijas pacientiem bija 11 reizes augstāka, nekā vispārējā populācijā, visi pētījuma dati tika uzrādīti, tos pielāgojot pēc vecuma un dzimuma. Precizējot priekšlaicīgas nāves iemeslu, 15.8% pacientiem ar epilepsiju tas bija saistīts ar ārējiem faktoriem- (OR=3.6 (95% CI=3.3–4.0), jeb precizējot- suicīdam OR=3.7 (95% CI=3.3–4.2), bet negadījumam OR=5.5 (95% CI=4.7–6.5). No ārēja faktora izraisītiem nāves iemesliem, kuri nebija saistīti ar autoavāriju, medikamentu pārdozēšana kā nāves iemesls bija 37.3% jeb 135 no 362 šīs grupas epilepsijas pacientiem. Tiem, kuriem nāves iemesls bija saistīts ar ārējiem faktoriem, 75% jeb 731 no 972 pacientiem bija kāda psihiatriska komorbiditāte, OR=10.6 (95% CI=9.2–12.2), galvenokārt depresija- 23% jeb 227 no 972 pacientiem, OR=13.0 (95% CI=10.3–16.6) un atkarību radošu vielu lietošana 56% jeb 549 no 972 pacientiem, OR=22.4 (95% CI=18.3–27.3). Pētījumā iekļautajiem dalībniekiem ar

psihiatrisku komorbiditāti tika atrasta saistība starp epilepsiju un ārēju faktoru nāves iemeslu- OR=2.3 (95% CI=1.9–2.8), suicīdu- OR=2.1 (95% CI=1.5–2.9), ar transportlīdzekļiem saistītiem negadījumiem/autoavārijai- OR=1.9 (95% CI=1.3–2.6) un ne ar transportlīdzekļiem saistītiem negadījumiem- OR=3.5 (95% CI 2.5–4.9) (Fazel et al., 2013).

Anglijā veiktā populācijas pētījumā 26.5% epilepsijas pacientu atzīmēja, ka dzīves laikā ir bijušas domas par suicīda veikšanu, un vairāk kā 12.5% ir bijis suicīda mēģinājums anamnēzē, veidojot izredžu attiecību suicidālām domām OR=2.0 (95% CI= 1.2–3.2) un mēģinājumam anamnēzē OR=2.3 (95% CI=1.1–4.6) (Rai et al., 2012). Līdzīgi rezultāti iegūti Kanādā veiktā populācijas pētījumā, kurā suicidālas domas dzīves laikā epilepsijas pacienti atzīmēja 2 reizes biežāk, nekā indivīdi vispārējā populācijā, OR=2.2 (95%CI=1.4–3.3), attiecīgi 25% epilepsijas pacientu (95% CI 17.4–32.5), salīdzinot ar 13.3% (95% CI 17.4–32.5) indivīdu vispārējā populācijā (Tellez-Zenteno et al., 2007).

Iepriekš minētajā Korejas terciārās aprūpes slimnīcā veiktajā pētījumā, domas par suicīda mēģinājumu atzīmēja 18.8% jeb 107 no 568 epilepsijas pacientiem, bet veselu indivīdu kontroles grupā – 5.2% jeb 7 no 134 indivīdiem ($p<0.001$). Epilepsijas pacientiem ar depresijas simptomiem, suicidālas domas bija sastopamas 50.6% jeb 80 no 158 pacientiem, bet epilepsijas pacientiem bez depresijas – 6.6% jeb 27 no 410 pacientiem ($p<0.001$). Savukārt epilepsijas pacienti ar trauksmes simptomiem, suicidālas domas atzīmēja 54.0% jeb 47 no 87 pacientiem, bet epilepsijas pacienti bez trauksmes simptomiem – 12.5% gadījumu jeb 60 no 481 pacientiem ($p<0.001$) (Kwon & Park, 2013).

Dānijā veiktā populācijas pētījumā, lai salīdzinātu suicidalitātes risku epilepsijas pacientiem, tika izmantots Nāves iemesla reģistrs ar identificētiem suicīdu gadījumiem laika periodā no 1981. līdz 1997.gadam. Pacientiem ar epilepsiju bija 3 reizes augstāks paveikta suicīda risks, nekā kontroles grupai. Precīzāk, 2.32% suicīdu veikušo pacientu slimoja ar epilepsiju, bet pacientiem bez epilepsijas grupā suicīdu veica 0.74%, (RR=3.17 (95% CI=2.88–3.50). RR kļuva ievērojami zemāks, kad tika izslēgti pacienti ar psihiatrisku slimību anamnēzē, RR=1.99 (95% CI=1.7–2.32; $p<0.0001$). Augstākais suicīda risks tika identificēts/noteikts pacientiem ar epilepsiju un komorbīdu psihiatrisku slimību, datus koriģējot atbilstoši socioekonomiskajiem faktoriem, RR=13.7 (95% CI=11.8–16.0; $p<0.0001$) (Christensen et al., 2007).

Ir izpētīts, ka depresija ir nozīmīgākais suicīda riska faktors epilepsijas pacientiem (OR=12.82 (95% CI=2.58–63.76, p=0.002), it sevišķi deniņa daivas epilepsijas gadījumā. Risku suicīdam palielina arī pacientam piemītoša motora impulsivitāte (OR=1.21, 95% CI=1.06–1.38, p=0.005) (de Oliveira et al., 2011). Suicīda mēģinājums anamnēzē ir nozīmīgākais riska faktors suicīda mēģinājumam nākotnē. Kad tiek izvērtēta suicidālas uzvedības iespēja pacientiem ar deniņa daivas epilepsiju, īpaša uzmanība jāpievērš pacienta garastāvoklim, kognitīvajām funkcijām un impulsivitātei. Par nozīmīgu atradni uzskatāms augstais suicidalitātes risks epilepsijas pacientiem pirmo 6 mēnešu laikā pēc noteiktas epilepsijas diagnozes, RR=5.35 (95% CI=3.43–8.33; p<0.0001), kā dēļ pacientiem ar nesen diagnosticētu epilepsiju, ir jāpievērš īpaša uzmanība suicidalitātes identificēšanas aspektā (Christensen et al., 2007). Tātad, depresijas skrīnings ir svarīgs aspekts epilepsijas pacientu aprūpē un to jāveic agrīni, slimība sākumā.

Savukārt citā pētījumā ar 193 pacientiem, 38.4% apstiprināja nozīmīgas depresijas simptomus, tos identificējot ar Beka depresijas aptaujas skalu, kā kritēriju izmantojot punktu skaitu lielāku par 11. Daudziem pacientiem (44.38%) ar vidēju līdz smagu depresijas pakāpi, (BDI \geq 15 punktiem), tika atklātas laika ziņā nesenās domas par suicīda veikšanu. Veicot multivariātu regresijas analīzi, kur iekļauti demogrāfiskie faktori (vecums un dzimums), ar lēkmēm saistīti faktori (lēkmju veids, ilgums, perēkļa lokalizācija, lēkmju biežums), medikamentu toksicitāte, dzīves kvalitātes pašnovērtējuma pēc QOLIE-89 skalas (*Quality of Life in Epilepsy Inventory-89*) un BDI skalas kopējais punktu skaits kā neatkarīgi mainīgie lielumi, tika pierādīts, ka tikai BDI kopējam punktu skaitam bija statistiski ticama saistība ar nesenām suicidālām domām (p<0.0001). Jāatzīmē, ka 26% jeb 6 no 23 pacientiem, kuri apstiprināja nesenās suicidālas domas, bija novērtēti kā eitīmiski vai viegli depresīvi (BDI <15 punkti) (Hecimovic et al., 2012). No minētā secināms, ka epilepsijas pacientiem suicīda risks saistīts ar komorbīdu depresiju un citiem psihiatriskiem simptomiem (Lim et al., 2010), nevis lēkmju raksturlielumiem.

Starptautiskās Pretepilepsijas Līgas Neiropsiholoģiskās komisijas ekspertu izveidotā oficiālā ziņojumā norādīts, ka ir nepieciešamas skrīninga metodes, lai noteiktu suicidalitāti, kā arī nepieciešama epilepsijas pacientu klīniskā stāvokļa monitorēšana, veicot pētījumus ar pretepilepsijas medikamentiem vai uzsākot medikamentozu terapiju. Ņemot vērā, ka suicīda veikšanas risks pacientiem ar epilepsiju ir paaugstināts, suicidalitātes skrīnings ir ļoti nozīmīgs (Mula et al., 2013).

Citi autori iesaka izmantot standarta pašnovērtēšanas depresijas skalu – BDI, kura ietver sadaļu “domas par suicidalitāti un suicīda mēģinājumi”, pēc kuras datiem klīnicisti var novērtēt, vai pacients ir suicīda mēģinājuma riska grupā un, vai nepieciešama turpmāka izmeklēšana un atbilstoša rīcība (Hecimovic et al., 2012).

Epilepsija ir neatkarīgs riska faktors visu iemeslu (t.sk. ārēju) mortalitātei. Ārējie nāves iemesli ir stingri asociēti ar psihiatriskiem stāvokļiem. Priekšlaicīgu mirstību epilepsijas gadījumā var mazināt identificējot un atbilstoši ārstējot šīs komorbiditātes (Fazel et al., 2013).

1.5. Padziļināts apraksts par pētījumā apskatītajām slimību grupām – Kardiālas komorbiditātes

Pēkšņa kardiāla nāve ir viens no biežākajiem nāves cēloņiem Rietumvalstīs (Ali & Antezano, 2006; Martens et al., 2014). Lielākais pēkšņas sirds apstāšanās vai pēkšņas kardiālas nāves gadījumu skaits ir saistīts ar ventrikulārām tahikardijām, no kurām lielākais vairums attīstās pacientiem ar strukturāliem sirds bojājumiem, galvenokārt koronāro artēriju slimību. Apmēram 5-10% pēkšņas kardiālas nāves iemeslu nav saistīti ar strukturālām sirds izmaiņām (Priori et al., 2001). Vairākiem EKG raksturlielumiem ir izpētīta saistība ar palielinātu pēkšņas kardiālas nāves risku vispārējā populācijā, tos nosaucot par riska marķieriem, un tie ir: iedzimts vai iegūts pagarināts QTc intervāls (Algra et al., 1991; Straus et al., 2006), īss QTc intervāls (Algra et al., 1993), Brugada EKG aina (Matsuo et al., 2001), agrīnas repolarizācijas EKG aina (Garg et al., 1998; Kalla et al., 2000; Sinner et al., 2010; Wu et al., 2013), dēļ to asociētas ventrikulāras tahikardijas vai ventrikulāras fibrillācijas (Israel, 2014).

Turpmāk īsi aprakstīts par katru no kardiālas nāves riska marķieriem un to nozīmi.

1.5.1. Brugada sindroms

Brugada sindroms ir kanālopātija ar variablu klīnisko izpausmi, vairumā gadījumu tā ir nepilnīgas penetrances autosomāli dominanti (AD) noteikta (Juang & Horie, 2016) ar tipiskām izmaiņām EKG un palielinātu risku ventrikulārām jeb kambaru tahikardijām un pēkšņai kardiālai nāvei. Brugada sindroms ietver sevī tipiskas EKG izmaiņas, kas kombinējas ar ventrikulārām aritmijām; tās savukārt klīniski

izpaušas kā pēkšņa sirds apstāšanās (galvenokārt dēļ kambaru tahikardijām), sinkopes, sirdsklauves (nav tipiski, galvenokārt dēļ ātriju fibrilācijas) (P. Brugada & Brugada, 1992) un kā agonāla nakts elpošana (MacEdo et al., 2011). Pēkšņa kardiāla nāve ir pirmā manifestācija 30-50% pacientu, un visbiežāk pirmā aritmijas epizode ir kambaru fibrilācija vai polimorfa ventrikulāra tahikardija (Brugada, 2016). No Brugada sindroma pacientiem aritmijas biežāk notiek vīriešiem un vidējais vecums pirmās aritmijas epizodes brīdī ir 41.9 ± 14.8 gads (Milman et al., 2017), tās tipiski notiek naktīs, biežāk miegā un parasti nav asociētas ar fizisku aktivitāti (Matsuo et al., 1999). Pacientiem ar Brugada sindromu ir lielāks risks arī ātriju fibrilācijai, ko reģistrē apmēram 20% pacientu (Bordachar et al., 2004; MacEdo et al., 2011), salīdzinot ar 2.3% prevalenci vispārējā populācijā pēc 40 gadu vecuma (Feinberg et al., 1995). Ātriju fibrilācija Brugada sindroma gadījumā savukārt palielina risku ventrikulārām aritmijām. Tiek lēsts, ka Brugada sindroms ir par iemeslu 5% visu pēkšņas nāves gadījumu un 20% pēkšņas nāves gadījumu pacientiem bez strukturālas sirds patoloģijas (Antzelevitch et al., 2005).

Ja pacientam nav sindromam raksturīgo klīnisko izpausmju, bet tikai izmaiņas EKG, to definē kā Brugada tipa EKG pārmaiņas, Brugada simptomu jeb „Brugada *paternu*” (Kalvelis, 2005). Šādu asimptomātisku Brugada tipa EKG ainu prevalence vispārējā populācijā ir variabla un ir robežās no 0.2-0.9% (Quan et al., 2016). Brugada tipa EKG ainu konstatē līdz 24% pacientu ar idiopātisku ventrikulāru fibrilāciju (Remme et al., 2001). Simptomātiska Brugada sindroma prevalence ir daudz mazāka, bet dati nav precīzi zināmi. Brugada tipa EKG aina mēdz būt arī slēpta, dažādi faktori var veicināt atradnes parādīšanos EKG, kā, piemēram, drudža gadījumā (Antzelevitch & Brugada, 2002) un arī nātrija kanālu blokatoru lietošanas gadījumā (Brugada et al., 2000), jāuzsver, ka šie ir vieni no biežāk lietotajiem medikamentiem epilepsijas terapijā.

Galvenās un biežāk aprakstītās mutācijas pacientiem ar Brugada sindromu skar sirds lādiņa atkarīgo nātrija kanāla (SCN) gēnu - *SCN5A* un *SCN10A*, kas kodē šī kanāla alfa apakšvienības (Bezzina et al., 2001; Hu et al., 2014). *SCN5A* mutācija tiek atrasta 16.7% Brugada sindroma pacientu, bet *SCN10A* – 20.1% pacientu, kopumā kanālu kodējošo gēnu mutācijas izdodas identificēt apmēram 35% pārbaudīto pacientu (Antzelevitch, 2006; Hu et al., 2014).

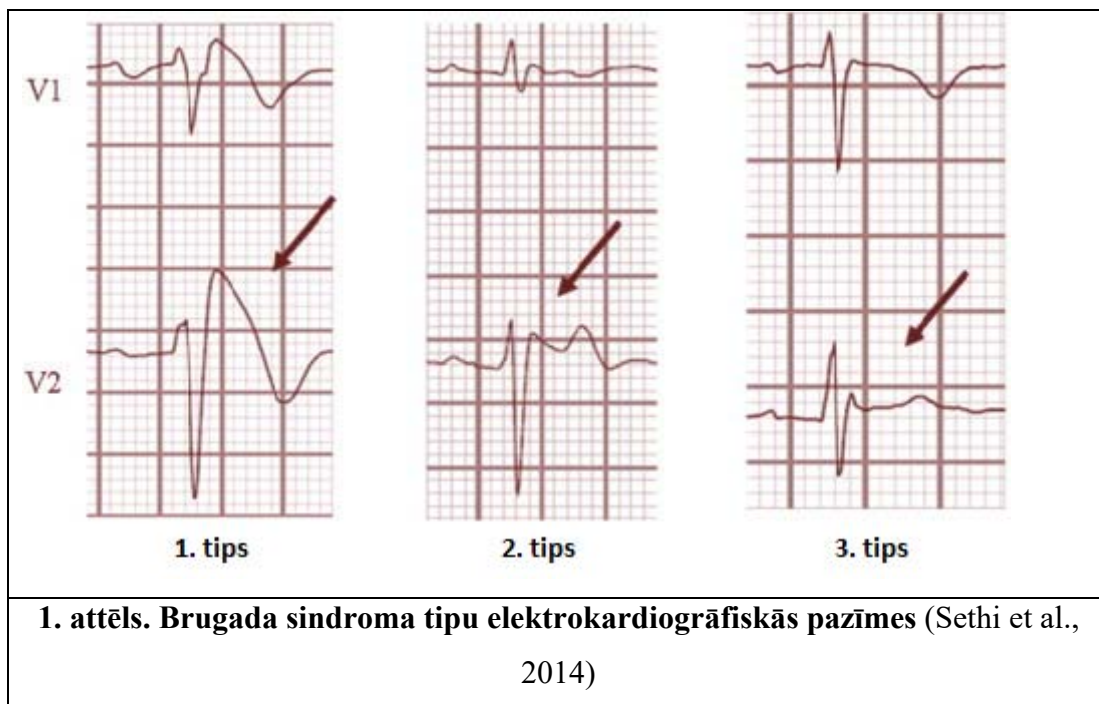
Patofizioloģiskie mehānismi, kuri ir izpētīti mutanto gēnu identifikācijas gadījumā kopumā nosaka nātriju jonu kanālu normālas funkcijas zudumu, kas

rezultējas patoloģiskā repolarizācijā. Savukārt mehānismi, ar kuru stapniecību izmainās repolarizācija, var būt dažādi, t.sk.: nenotiek kanālu ekspresija; mainās atkarība no lādiņa, kas nepieciešams kanāla aktivācijai vai laiks līdz kanāla aktivācijai, inaktivācijai vai reaktivācijai; kanāla atrašanās neaktīvā starpstāvoklī ar lēnu reaktivāciju; paātrināta kanāla inaktivācija (Tan, 2006).

Tipiskas EKG izmaiņas raksturojas ar izmainītu repolarizācijas ainu vairāk nekā 1 no labajiem prekardiālajiem novadījumiem (V1-V3), izšķir: pirmā tipa izmaiņas- ST segmenta “izliekta” elevācija ≥ 2 mm (0.2 mV), kam seko negatīvs T vilnis. Otrā tipa izmaiņu gadījumā ST segmentam ir “*sedlveida izliekums*”, ko raksturo augsts ST segmenta elevācijas sākums (≥ 2 mm) ar sekojošu pazeminājumu līdz ≥ 1 mm, kam seko vai nu bifāzisks vai pozitīvs T vilnis. 3.tipa ST elevāciju raksturo vai nu sedlveida vai izliekta tipa elevācija, bet tā ir ≤ 1 mm (Antzelevitch, 2006). Brugada sindroma diagnostikai ir nepieciešama atbilstoša klīniskā aina (sinkope vai kardiāla nāve, sirds apsāšanās) un 1. tipa EKG izmaiņas, savukārt, ja pacientam vēro 2. vai 3. tipa Brugada EKG ainu, diagnostikai nepieciešams ierosināt 1. tipa Brugada EKG ainu ar I klases antiaritmiskajiem līdzekļiem (Priori et al., 2013).

Brugada sindroma diagnostiskie kritēriji ir izstrādāti 2013.gadā, tos pieņēmusi arī Eiropas Sirds ritma asociācija (*European Heart Rhythm Association (EHRA)*). Tie ietver sevī divus apakšpunktus, no kuriem pirmais uzsver, ka pacientam jābūt ne tikai tipiskai EKG atradnei (vai nu spontānai vai provocētai ar intravenoziem medikamentiem-Na kanālu blokatoriem), bet arī klīniskiem simptomiem. Ja pacientam nav tipiskas sindroma klīniskās ainas, t.i. asimptomātiskiem pacientiem ar 1.tipa Brugada EKG ainu sindroma apstiprināšanai nepieciešama kāda no sekojošajām pazīmēm: ST segmenta elevācijas nomākums slodzes testā ar sekojošu tās parādīšanos atgūšanās fāzē, 1.pakāpes atrioventrikulāra blokāde un sirds elektriskās ass deviācija pa kreisi, ātriju fibrilācijas esamība, fragmentēts QRS komplekss, vēlīnie potenciāli EKG, alternējoši ST-T viļņi ar spontānām ventrikulārām ekstrasistolēm un Hisa kūlīša kreisās kājiņas blokādes pazīmes EKG, ventrikulārais neuzbudināmības periods < 200 msek un HV intervāls vairāk kā 60 msek invazīvās elektrofizioloģijas izmeklējuma laikā, strukturāla sirds bojājuma neesamība (Priori et al., 2013).

4. tabula. Brugada EKG izmaiņu iedalījums pēc tipa (apraksts novadījumos V1-V3) (Wilde et al., 2002)			
Pazīme	1.tips	2.tips	3. tips
J viļņa amplitūda	≥2mm	≥2mm	≥2mm
T vilnis	Negatīvs	Pozitīvs vai bifāzisks	Pozitīvs
ST-T konfigurācija	Izliekts ST	Sedlveida ST	Sedlveida ST vai izliekts
ST segments	Pakāpeniski lejupejošs	Pacelts ≥1 mm	Pacelts ≤1 mm



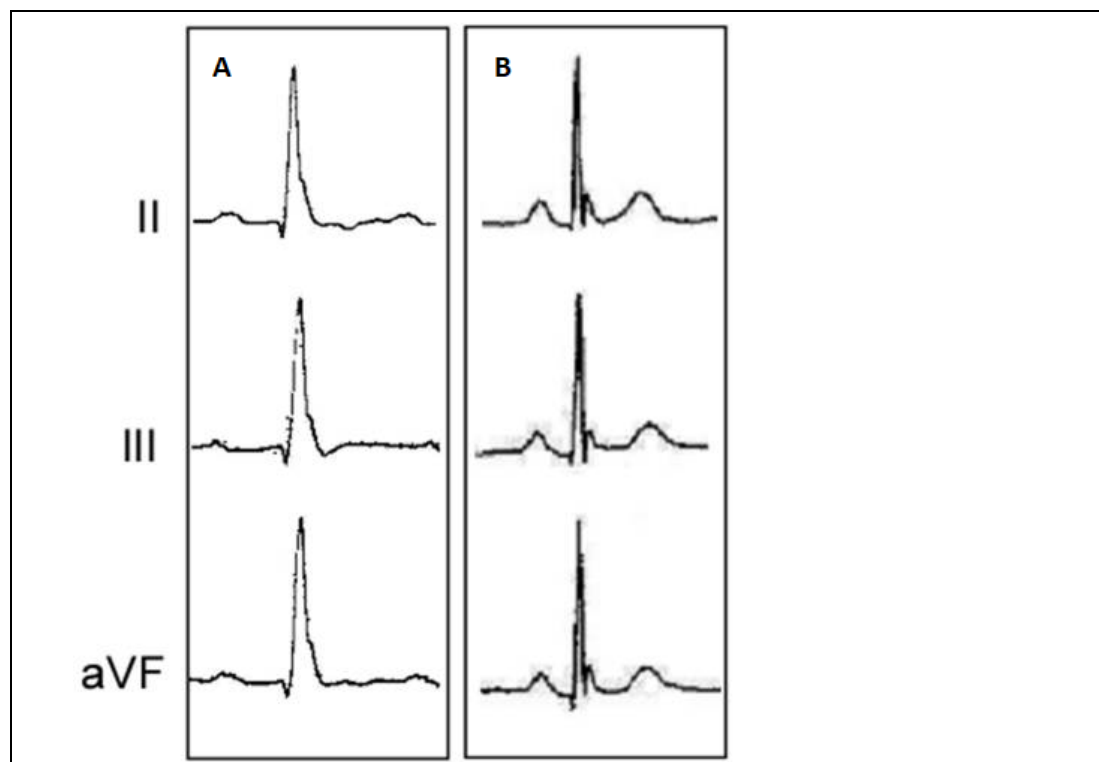
1.5.2. Agrīnas repolarizācijas sindroms

Agrīnas repolarizācijas EKG aina tiek raksturota kā elektrokardiogrammas izmaiņas ar J-vilni vai J-punkta (punkta starp QRS kompleksa beigu daļu un ST segmenta sākumdaļu) pacēlumu 2 blakusesošos novadījumos (Klatsky et al., 2003; Mehta et al., 1999). Literatūrā to pazīst arī kā “J-viļņa jeb Osborna” vai “J-punkta” pacēlumu, kas raksturo QRS-T kompleksa variantu EKG izmeklēšanas laikā (Rautaharju et al., 2009), un šīs ainas veidošanās kardiogrammā mehānisms skaidrojams ar kambaru depolarizācijas un repolarizācijas pārklāšanos QRS kompleksa beigās (Surawicz & MacFarlane, 2011). Kambaru miocītu depolarizācija

elektrokardiogrammā atspoguļojas kā QRS komplekss. Kambaru repolarizācijas fāzi EKG atspoguļo ST segments, T vilnis un nosacīti arī QT intervāls, kas ietver gan depolarizāciju, gan repolarizāciju, tam nosacīti pieskaita arī U vilni (Becker, 2006). Dažkārt J punktu ir grūti noteikt, jo traucē R vai S zoba lēzena pāreja augšupejošā ST segmentā (Kalvelis, 2009).

Agrīna repolarizācija literatūrā parasti tiek definēta par “J-punkta” elevāciju ≥ 0.1 mV ar pacēlumu divos blakus novadījumos (J pacēlums ar izcilni) vai QRS terminālās daļas neskaidru nobeigumu (neskaidrs J nobeigums) ar vai bez ST elevācijas (Ali et al., 2015; Klatsky et al., 2003), un šī sindroma definīcija balstīta uz stingri noteiktām elektrokardiogrāfiskajām izmaiņām. Klasiski izmantotie agrīnas repolarizācijas pazīmju EKG kritēriji ir sekojoši (Obeyesekere et al., 2013):

- Ass, labi norobežots un izteikts J-punkts, kas atrodas ST segmenta sākuma daļā pēc pozitīva QRS kompleksa, vai;
- QRS kompleksa beigu daļas neskaidrs nobeigums un lejupejošs ST segments (t.s. J-vilnis vai J-punkta elevācija).



A – neskaidrs J nobeigums; B - J pacēlums ar izcilni

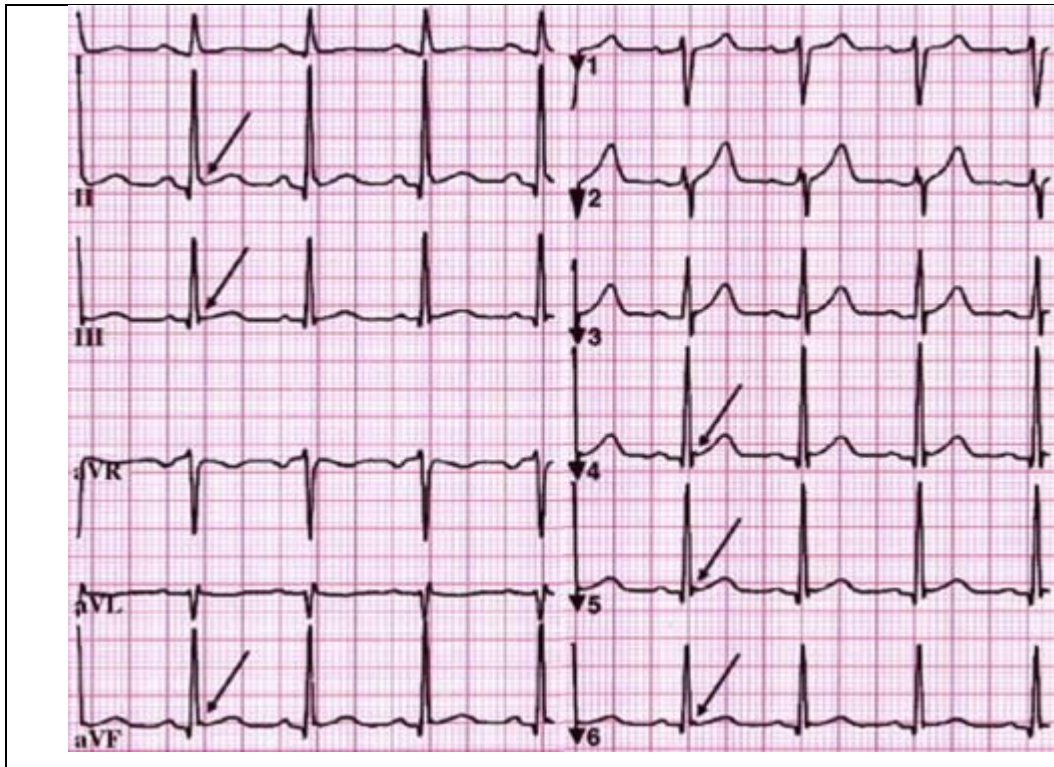
2. attēls. Agrīnas repolarizācijas EKG pazīmes un J-punkta dažādas morfoloģijas (Mahida et al., 2014)

Agrīna repolarizācija gadu desmitiem tika uzskatīta par kardiogrammas normas variantu (Kambara & Phillips, 1976). Tomēr turpmāki pētījumi ir uzrādījuši agrīnas

repolarizācijas pārliecinošu saistību ar ventrikulāras fibrilācijas un pēkšņas kardiālas nāves risku (Garg et al., 1998; Kalla et al., 2000; Sinner et al., 2010; Wu et al., 2013). Agrīnas repolarizācijas EKG ainu konstatē 5.8% (Haïssaguerre et al., 2009) līdz 13% (Rollin et al., 2012) populācijas. ST-T pārmaiņas bieži ir asociētas ar dažādiem anatomiskiem un fizioloģiskiem, kā arī patoloģiskiem un farmakoloģiskiem faktoriem. Kā piemērus biežai agrīnas repolarizācijas ainai EKG var minēt jaunus atlētiskus vīriešus, hipertrofisku obstruktīvu kardiomiopātiju, interventrikulārus septālus defektus, arī kokaīna lietošanu, (Serra-Grima et al., 2015), hipotermiju (Osborn, 1953), hiperkaliēmiju (Mehta et al., 1999).

Metaanalīzē tika uzrādīts, ka relatīvais aritmiju izraisītas nāves risks pacientiem ar agrīnas repolarizācijas EKG ainu ir 1.70 (95% CI 1.19 - 2.42), bet absolūtais aritmijas izraisītais nāves risks personām ar agrīnas repolarizācijas ainu ir zems līdz vidējs (absolūtā riska diference - 70 uz 100 000 personu gadiem) (Wu et al., 2013), jo kopumā idiopātiska ventrikulāra fibrilācija ir reti sastopama populācijā (3.4 uz 100000, pētījumā pacientiem no 35-45 gadu vecumā) (Rosso et al., 2012). Tādēļ agrīnas repolarizācijas gadījuma atradne par sevi nebūtu jāinterpretē kā aritmijas nāves augsta riska marķieris relatīvi zemo izredžu attiecību dēļ, bet nepieciešama tādu pacientu ar agrīnas repolarizācijas EKG ainu atpazīšana, kuriem ir palielināts kardiālas nāves risks.

Svarīgi atšķirt agrīnas repolarizācijas EKG ainu no sindroma. Līdzīgi kā Brugada sindromu, arī ar jēdzienu “agrīnas repolarizācijas EKG aina” apraksta tipisku EKG atradni bez simptomātisku aritmiju epizodēm. Ar agrīnas repolarizācijas sindromu tiek apzīmēti tādi klīniskie gadījumi, kad ir redzamas atbilstošas EKG izmaiņas, un ja ir konstatēta idiopātiska ventrikulāra fibrilācija un/vai polimorfa ventrikulāra tahikardija (Priori et al., 2015).



Ar butliņu uzrādīts J-punkts.

3. attēls. Agrīnas repolarizācijas pazīme apakšējos un laterālajos novadījumos (Sethi et al., 2014)

Diagnostiskos nolūkos ir izveidoti agrīnas repolarizācijas sindroma diagnostikai diagnostiskie kritēriji (Priori et al., 2013a):

5. tabula. Ekspertu rekomendācijas agrīnas repolarizācijas sindroma diagnostikai (Priori et al., 2013a)
Agrīnas repolarizācijas <i>sindroms</i> ir diagnosticēts, ja J punkta elevācija => 1mm divos vai vairākos apakšējos/vai laterālajos novadījumos, veicot standarta 12 novadījumu EKG pacientiem, kuriem iepriekš nezināma iemesla dēļ bijusi ventrikulāra fibrilācija/polimorfās ventrikulāras tahikardijas epizode.
Agrīnas repolarizācijas <i>sindroms</i> var tikt diagnosticēts cilvēkam ar pēkšņu nāvi un negatīviem autopsijas rezultātiem, vadoties pēc iepriekš veiktas EKG, kurā redzama J-punkta elevācija => 1mm divos vai vairākos apakšējos un/vai laterālajos novadījumos, veicot standarta 12 novadījumu EKG.
Agrīnas repolarizācijas EKG <i>aina</i> var tikt diagnosticēta, ja, veicot 12 novadījumu standarta EKG novēro J-punkta elevāciju => 1mm divos vai vairākos apakšējos un/vai laterālajos novadījumos.

Patogēnētiskais mehānisms, kā tieši agrīna repolarizācija izraisa asociētu ventrikulāru fibrilāciju, nav precīzi zināms, bet tiek uzskatīts, ka tas saistāms ar tādu jonu kanālu patoloģisku darbību, kuri nosaka depolarizācijas beigu fāzi vai repolarizācijas sākuma fāzi (Kowey et al., 2017). No aprakstītajām ģenētiskajām mutācijām, kas norāda uz sindroma saistību ar jonu kanālu disfunkciju, pieminamas

KCNJ8 gēna mutācija, kas rada adenozintrifosfatāzes (ATF) atkarīgā kālija kanāla Kir6.1 funkcijas pastiprinājumu (Haïssaguerre et al., 2009), arī SCN5A mutāciju, kas izraisa nātrija plūsmas samazinājumu caur nātrija kanāliem (N. Li et al., 2013), un gēnu CACNA1C, CACNB2, CACNA2D1 mutācijas, kas izraisa L-tipa kalcija kanālu funkcijas samazinājumu (Burashnikov et al., 2020).

Ir aprakstītas agrīnas repolarizācijas EKG ainas morfoloģiskie varianti, kuriem ir palielināts risks idiopātiskai ventrikulārai fibrilācijai, kā piemēram J punkta elevācija ar horizontālu ST segmenta morfoloģiju. Šādā variantā riska attiecība ir augsta (OR=13.8 (95% CI = 5.1-37.2)) (Rosso et al., 2012). Agrīnas repolarizācijas EKG aina ar ST elevāciju >0.2 mV apakšējos novadījumos ar horizontālu vai descendējošu morfoloģiju ir ar palielinātu risku aritmiskai nāvei (HR =3.14 (95% CI= 1.56- 6.30)), bet variants ar strauji ascendējošu ST segmentu ir bez palielināta riska (HR =0.89 (95% CI= 0.52 to 1.55)) (Tikkanen et al., 2011).

1.5.2.1. Agrīnas repolarizācijas atrades risks atkarībā no lokalizācijas EKG un morfoloģiskās ainas

Tā kā agrīnas repolarizācijas izmaiņu lokalizācijai elektrokardiogrammā un morfoloģiskajiem tipiem ir atšķirīga prognostiskā nozīme, ir svarīgi izšķirt turpmāk aprakstītās repolarizācijas pazīmju klasifikācijas.

a) EKG klasifikācijai atbilstoši asociēto aritmiju riskam, atkarībā no agrīnas repolarizācijas pazīmju lokalizācijas EKG, ir piedāvāts sekojošs agrīnas repolarizācijas apakštīpu iedalījums (Antzelevitch & Yan, 2010):

- 1.tips: izmaiņas vērojamas laterālajos krūšu novadījumos. Bieži sastopams jauniem, veseliem vīriešiem un tiek uzskatīts par relatīvi labdabīgu formu, to reti vēro ventrikulāru tahikardiju pārcietušiem indivīdiem.

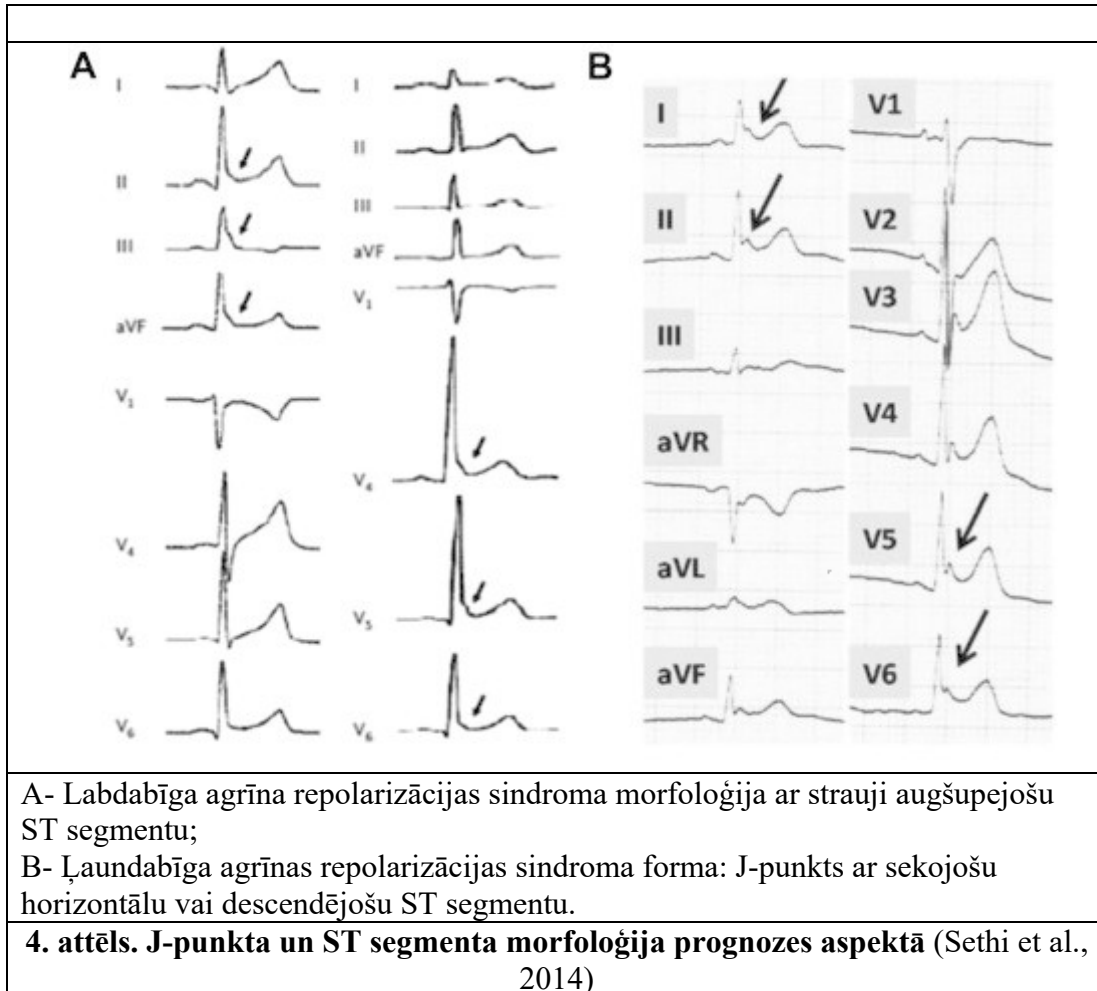
- 2.tips: izmaiņas vērojamas apakšējos un apakšēji-laterālajos novadījumos un ir ar vidēji lielu risku.

- 3.tips: izmaiņas vērojamas gan apakšējos, laterālajos un labajos krūšu novadījumos un ir asociēts ar vislielāko risku, lai gan kopējais pēkšņas kardiālas nāves risks saglabājas zems.

- 4.tips vai Brugada sindroms, kurā vērojama J-viļņa vai punkta elevācija tikai labajos krūšu novadījumos (Antzelevitch et al., 2011).

b) EKG klasifikācija atbilstoši asociēto aritmiju riskam, atkarībā J-punkta morfoloģija un ST segmenta morfoloģijas ir sekojoša (Sethi et al., 2014):

- Labdabīga agrīna repolarizācijas sindroma forma: J-punktam seko strauji augšupejošs ST segments;
- Ļaudabīga agrīnas repolarizācijas sindroma forma: J-punkts ar sekojošu horizontālu vai descendējošu ST segmentu.



Atbilstoši vadlīnijām, ārstēšana tiek rekomendēta pacientiem ar agrīna repolarizācijas sindroma diagnozi; tā var tikt apsvērta augsta EKG riska pacientiem ar juvenīlas kardiālas nāves anamnēzi, pierādītu patoloģisku mutāciju, kas nosaka sindromu, vai pacienta ar agrīnas repolarizācijas sindromu ģimenes locekļiem ar sinkopes anamnēzi un ST elevāciju >1 mm 2 apakšējos vai laterālajos segmentos. Asimptomātiskiem pacientiem ar izolētu EKG atradni šobrīd ārstēšana netiek rekomendēta (Priori et al., 2013a).

1.5.3. Garā QT sindroms

Par garā QT (LQT) sindromu sauc aritmogēnu traucējumu grupu, kas attīstās iedzimtu vai iegūtu mutāciju rezultātā gēnos, kas kodē kardiālos kālija un nātrija jonu kanālus, vai arī kas attīstās šo kanālu iegūtu funkcionālu traucējumu rezultātā (Ackerman, 1998). Plašos populācijas pētījumos ir atrasta saistība starp QTc intervāla garumu, kopējo mirstību, mirstību dēļ kardioloģiskiem iemesliem un pēkšņu kardiālu nāvi (Nielsen et al., 2014; Noseworthy et al., 2012; Schouten et al., 1991), un pagarināts QTc tiek uzskatīts kā neatkarīgs pēkšņas kardiālās nāves riska faktors (Straus et al., 2006). Garā QT sindroma gadījumā patoģenētiski notiek palēnināta repolarizācija un tai sekojoša agrīna pēdepolarizācija izraisa raksturīgu polimorfu ventrikulāru tahikardiju, *Torsades de pointes* (TdP) un ventrikulāru fibrilāciju. Garā QT sindroma gadījumā aritmijas klīniski izpaužas ar sinkopi, konvulsijām un pēkšņu kardiālu nāvi (Shah & Carter, 2008).

Polimorfa ritmiska tahikardija, tiek definēta kā kambaru ritms ar frekvenci virs 100 reizēm minūtē, ko raksturo skaidri izteikti QRS kompleksi ar bieži un strauji mainīgu morfoloģiju, elektrisko asi vai ar abiem minētajiem raksturlielumiem. Viena no polimorfas ritmiskas tahikardijas formām, saukta par *Torsades de pointes*, attīstās iedzimta vai iegūta pagarināta QT intervāla gadījumā (Passman & Kadish, 2001).

Elektrokardiogrammā QT intervāls tiek mērīts no QRS kompleksa depolarizācijas sākuma līdz T viļņa beigām (Garson, 1993). QT intervāls ataino laika brīdi no depolarizācijas sākuma līdz kambaru visu darbības potenciālu repolarizācijas nobeigumam. Kopumā tiek uzskatīts, ka QT intervāls ataino miokarda pamatmasas repolarizāciju, bet palēnināta repolarizācija izpaužas kā QT intervāla pagarinājums (Passman & Kadish, 2001), t.i. garā QT sindroma gadījumā nozīme ir pagarinātai kambaru repolarizācijai, lai gan formāli elektrokardiogrammas QT intervāls iekļauj gan depolarizācijas, gan repolarizācijas fāzi.

QT intervāls pagarinās arī intraventrikulāro vadīšanas traucējumu gadījumā un šajos gadījumos rekomendē izvērtēt J-T intervālu (QT garums – QRS garums), un šim intervālam ir zināmi un speciāli izstrādāti diagnostiskie kritēriji (Das, 1990; Spodick, 1992), jāņem vērā, ka *Torsades de pointes* risku galvenokārt nosaka J-T intervāla pagarinājums, ne QRS kompleksa paplašinājums.

Patofizioloģiski ir atšķirības starp abām formām- iegūta garā QT sindroma gadījumā polimorfa ventrikulāra tahikardija parasti seko dažāda garuma (īss-garš) R-

R intervāliem, kas rodas ekstrasistoļu un ar tām saistīto kompensatoro paužu dēļ; Pauzes laikā attīstās U vilnis, kurš palielina risku ventrikulārām tahiaritmijām. Iedzimtas formas gadījumā *Torsades de pointes* parasti ierosina adrenerģiski stimuli (slodze, stress, pēkšņa pamošanās). Agrākajos sindroma aprakstos tika piedāvāts šīs atšķirīgās formas patoģenētiski klasificēt kā “pauzes atkarīgs garā QT sindroms un adrenerģiski atkarīgs garā QT sindroms” (Jackman et al., 1988; Kim et al., 2010).

Fizioloģiski miocītu repolarizācijas fāzē notiek strauja kāliju jonu izplūšana no šūnas. Miocītos atrodas kālija jonu vairāku subtipu kanāli, no kuriem galvenās grupas iedalās kā ātrie un lēnie kālija kanāli. Bloķējot kādu no šo veidu kanāliem, var tikt pagarināts QT intervāls. Iegūta garā QT sindroma gadījumā izpētīts, ka dažādu medikamentu pro-aritmiskais efekts ir saistīts tieši ar ātras darbības kālija kanālu blokādi, kas ir jūtīgāki, izraisot QT intervāla pagarināšanos un T vai U viļņa patoloģiskas izmaiņas. Repolarizācijas pagarināšanās var rezultēties pēddepolarizācijā un papildus miokarda aktivizācijā, iespējams, provocējot *re-entry* mehānismu un *Torsades de pointes* veidošanos (Yap & Camm, 2003).

Iedzimtā variantā garā QT sindroms ir reta slimība ar prevalenci 1:2500 – 1:10000 cilvēku, un tā raksturojas ar palielinātu tieksmi attīstīties aritmogēnām sinkopēm, polimorfai ventrikulārai tahikardijai un pēkšņai kardiālai nāvei (Chiang & Roden, 2000; Crotti et al., 2008). Iedzimts garā QT sindroms ir kardiāla kanalopātija, bet gēni, kas nosaka šo slimības variantu, parasti kodē jonu kanālu apakšvienības, kas nodrošina miokarda repolarizāciju.

Elektrofizioloģiski ir iespējami vairāki defektīvo jonu kanālu noteikti mehānismi: vai nu pastiprināta nātrijs (vai kalcija) ieplūšana vai palēnināta kālija izplūšana no šūnas ventrikulārā darbības potenciāla plato fāzē. Darbības potenciāla ilgums palielinās, attiecīgi pagarinās arī QT intervāls. Tiek uzskatīts, ka ventrikulārās aritmijas tiek ierosinātas ar agrīnu pēddepolarizāciju rašanos, ko izraisa palielinātā citoplazmatiskā Ca^{2+} līmeņa noteikta paildzināta darbības potenciāla plato fāze (Grant, 2001; Tristani-Firouzi et al., 2001). Agrīnas pēddepolarizācijas veicina *Torsades de pointes* līdzīgi kā iegūta sindroma gadījumā (Ravindran et al., 2016). Adrenerģisko stimulu ietekmi uz aritmiju rašanos skaidro ar kardiālās simpātiskās inervācijas traucējumiem. Eksperimentālos modeļos simpātiskās nervu sistēmas stimulu izraisa QT intervāla pagarināšanos, kā arī T viļņa morfoloģija atgādina garā QT sindroma gadījumā aprakstīto (Schwartz & Malliani, 1975). Slēpta garā QT sindroma

gadījumā var vērot QT intervāla pagarināšanos epinefrīna testa laikā (Vyas et al., 2006).

Simptomu smagumu garā QT sindroma iedzimtas formas gadījumā nosaka daudzi faktori- genotips, repolarizācijas traucējumu smagums (kas atainosies QT intervāla garumā), vecums, dzimums un modificējošie gēni (Goldenberg et al., 2011).

Apmēram 75% klīniski apstiprinātu garā QT sindroma gadījumu tiek identificēti trīs biežāk iesaistītie gēni- kālija kanālu alfa subvienību kodējošie *KCNQ1*, *KCNH2* un nātrija kanālu alfa subvienību kodējošais *SCN5A* gēns. Sindromu atbilstoši augstākminētajiem gēniem attiecīgi definē kā garā QT sindroma 1. tips, 2. tips, 3. tips un apzīmē ar saīsinājumiem LQT1, LQT2, LQT3, vēl apmēram 5% gadījumu tiek identificēti retāk sastopami gēni, bet apmēram 20% gadījumu slimība nav nosakāma ar ģenētisko testēšanu (Schwartz et al., 2013). No zināmajām mutācijām, kas ir ar lielāku risku kardiālai nāvei dēļ ventrikulāras fibrilācijas var atzīmēt kalmodulīna gēnu *CALM1* un *CALM2* mutācijas (Crotti et al., 2013). Kalmodulīns ir multifunkcionāls kalciju saistošs olbaltums un tā patoloģiska ekspresija mutācijas rezultātā izraisa izteiktu ventrikulāro darbības potenciālu pagarināšanos (Maier et al., 2007).

Atbilstoši specifisku stimulu, t.sk. adrenerģisko, ierosinātiem simptomiem garā QT sindromiem raksturīgākie ir sekojoši: LQT-1 (*KCNQ1*) simptomus ierosina izteikts fizisks vai emocionāls stress, tāpēc pacientiem iesaka nenodarboties ar profesionālu sportu, LQT-2 (*KCNH2*) skaļš modinātājpulkstenis vai mobilā telefona zvans naktī var ierosināt simptomus, bet LQT-3 (*SCN5A*) gadījumā aritmijas parasti notiek mierā un naktī (Schwartz et al., 2001).

Garš QT intervāls var būt arī iegūts, lai gan šāds klīniskais stāvoklis sastopams daudz retāk, arī tam piemīt risks veidoties *Torsades de pointes* tipa ventrikulārai tahikardijai. Klīniski svarīgi atcerēties, ka daudzi medikamenti ietekmē QT intervālu, to pagarinot. Iegūtais garā QT sindroms var attīstīties dažādu grupu medikamentu lietošanas rezultātā, piemēram, IA un III klases antiaritmisko medikamentu, antimuskarīnerģisko, pretmalārijas līdzekļu, daļas onkoloģijā pielietojamo medikamentu, anestēzijas vielu, antipsihotiķu, triciklisko un selektīvo serotonīna atpakaļsaistes inhibitoru antidepresantu, narkotisko vielu, metabolo traucējumu (hipokaliēmija, hipomagnezēmija, hipokalcēmija, badošanās, anorexia nervosa, hipotireoze) vai bradiaritmiju (sīnusa mezgla vājuma sindroms, 2. un 3.pakāpes atrioventrikulārā blokāde) rezultātā (Kannankeril et al., 2010; Letsas et al., 2007; Prandota & Iwanczak, 1983; Pringle et al., 1983; P. Sethi et al., 2017; Singh et al.,

2010). Par gara QT intervāla un *Torsades de pointes* riska faktoriem tiek uzskatīti arī sekojošie: vairāku medikamentu, kas pagarina QT intervālu, vienlaicīga lietošana; augsta medikamentu koncentrācija; diurētiku lietošana, kas paaugstina elektrolītu disbalansa risku; hipokaliēmija, hipomagnezēmija; traucēta aknu un nieru darbība; ģenētiski polimorfismi ar jau esošu iedzimtu garu QT intervālu; esoša sirds slimība, sirds mazspēja, miokarda infarkts, kreisā kambara hipertrofija; sieviešu dzimums, vecums (Roden et al., 1986; Yap & Camm, 2003).

Ir pieņemts, ka jebkura medikamenta lietošanas gadījumā koriģētais QT (QTc) nedrīkst pagarināties par vairāk nekā 30 ms un, ja QTc pagarinās par vairāk nekā 60 ms, var veidoties *Torsades de pointes* un pēkšņa nāve, neskatoties uz to, ka *Torsades de pointes* novēro reti, ja QTc ir īsāks par 500 ms (Bayes de Luna, 2007; Savelieva et al., 1998).

Iedzimta garā QT sindroma gadījumā vairuma pacientu QTc intervāls ir >440 ms, bet 6-12% QTc ir normas robežās un apmēram 1/3 pacientu QTc ir ≤460 ms (Zareba et al., 1998; Zhang et al., 2000). Par pagarinātu QTc intervālu tiek uzskatīts tāds QTc, kas ir ≥450 ms pieaugušiem vīriešiem un ≥460 ms pieaugušām sievietēm (Rautaharju et al., 2009; Schwartz et al., 1993). Neskatoties uz literatūrā atrodamo diskusiju par “robežvērtību” pagarinātu QT intervālu, jo apmēram 15% gados jaunu veselu cilvēku populācijas var būt nedaudz pagarināts QT intervāls (Taggart et al., 2007), kā arī 25-35% indivīdu ar ģenētiski apstiprinātu garu QT nosakošu mutāciju QTc intervāls ir <440 ms (Johnson & Ackerman, 2009), tātad normas robežās, un šādu indivīdu labākai atpazīšanai pētniecībā tiek piedāvāts izmantot 430 ms sliekšni (Hofman et al., 2007). Jāatceras, ka diagnostikā bez QTc intervāla skaitliskās vērtības garā QT sindroma, kā klīniskas izpausmes diagnostikai tiek izmantoti skaidri definēti kritēriji (Schwartz et al., 1993) (skatīt 6. tabulu).

6. tabula. Garā QT intervāla sindroma diagnostiskie kritēriji (Rautaharju et al., 2009; Schwartz et al., 1993)		
Kritērijs	Punkti	
QTc >480 ms	3	
QTc 460-479	2	
QTc 450-459 vīriešiem	1	
<i>Torsades de pointes</i>	2	
Pastiprināts T vilnis	1	
Ieliekts T vilnis 3 novadījumos	1	
Zema sirdsdarbības frekvence attiecīgi vecumam	0.5	
Sinkope anamnēzē	stresa provocēta	2
	bez stresa	1
Iedzimta vājdzirdība	0.5	
Ģimenes anamnēzē garš QT intervāls	1	
Ģimenes anamnēzē neskaidra pēkšņa nāve < 30 gadu vecuma	0.5	
Punktu summa ≥ 4 norāda uz augstu sindroma ticamību.		

7. tabula. Gara QT intervāla kritēriji, atkarībā no vecuma, dzimuma (Rautaharju et al., 2009; Schwartz et al., 1993)			
Grupa	Pagarināts	Robežlīmenis	Norma
	QTc, s	QTc, s	norma
Bērni un jaunieši < 15 gadu vecuma	>0.46	0.44 – 0.46	<0.46
Vīrieši	>0.45	0.43 – 0.45	<0.43
Sievietes	>0.46	0.45 – 0.46	<0.45

Atbilstoši aktuālajām vadlīnijām garā QT sindroma diagnostika tiek balstīta uz klīnisko ainu un QTc intervāla garumu EKG, koriģējot intervālu pēc Bazeta formulas (aprakstīts turpmāk), bet aprūpes taktika tiek balstīta uz riska stratifikāciju (Ackerman, 1998; Zipes et al., 2006).

Tā kā QT intervāls mainās atkarībā no sirdsdarbības frekvences, pareizai QT intervāla interpretācijai tiek izmantots t.s. koriģētais QT intervāls (QTc), it īpaši, ja sirdsdarbības frekvence ir augstāka par 50 reizēm minūtē vai zemāka par 120 reizēm minūtē, kā arī atlētiem un maziem bērniem, kam ir variabls RR intervāls. Bazzeta formula ir viena no plašāk izmantotajām QTc aprēķinām. Tomēr Bazzeta formula nodrošina adekvātu QT korekciju, ja sirdsdarbības frekvence ir no 60-100 reizēm minūtē (Hodges, 1997). Ja sirdsdarbības frekvence ir ārpus šīm robežām, būtu jāizmanto Hodges, Fridericia vai Framinghamas formula. Hodges formula tahiaritmiju gadījumā precīzāk aprēķina QTc intervālu un ar formulu aprēķinātā vērtība ir asociēta ar kardiovaskulāriem notikumiem (P. J. Patel et al., 2016). QTc, kas aprēķināts pēc Framinghamas un Frederica formulām ievērojami labāk izmantojams 30 dienu visu iemeslu mirstības paredzēšanai nekā QTc, kas aprēķināts pēc Bazzeta formulas (Vandenberk et al., 2016). Ņemot vērā aprakstīto sakarību, ka Bazzeta formula ir neprecīza tahikardiju gadījumā, bet epilepsijas pacientiem pēclēkmes tahikardija ir biežākā EKG reģistrētā izmaiņa, tā netika izmantota promocijas darbā sadaļās, kurās interpretēts QTc intervāls.

Frekvences koriģētā QT intervāla aprēķinam tiek izmantotas dažādas formulas, tās uzrādītas tabulā:

8. tabula. Koriģētā QTc intervāla aprēķina formulas
Bazzeta formula: $QTc = QT / \sqrt{RR}$
Framinghamas formula: $QTc = \text{nekoriģētais QT} + 154 \times (1 - \text{sirdsdarbības frekvence})$ (Sagie et al., 1992)
Friderica formula: $QTC = QT / RR^{1/3}$ (Fridericia, 1921)
Hodges formula: $QTC = QT + 1.75 (\text{sirdsdarbības frekvence} - 60)$ (Hodges et al., 1983)
Rautaharju formula: $QTcR = QT - 0.185 (RR - 1) + k$ ($k = +0.006$ s vīriešiem and $+0$ s sievietēm) (Rautaharju et al., 2004)

Atbilstoši pieejamo publikāciju datiem, arī pārmērīga alkohola lietošana ir asociēta ar garāku QT intervālu vīriešiem, bet ne sievietēm (Zhang et al., 2011). Pieejams pētījums, kurā salīdzināts QTc cilvēkiem ar un bez alkohola lietošanas un pacientiem ar alkohola atkarību ar un bez autonomās nervu sistēmas disfunkciju, dati liecināja, ka alkohola lietošanas gadījumā, pierakstot EKG cilvēkiem ar alkohola pārmērīgu lietošanu un autonomās nervu sistēmas disfunkciju, QTc ir garāks, nekā

cilvēkiem ar pārmērīgu alkohola lietošanu bez autonomās nervu disfunkcijas (444 +/- 20 ms vs. 426 +/- 17; $p < 0.01$), kā arī QTc pagarināšanos nenovēroja grupā, kur alkohols netika lietots. Tādejādi pētījuma dati liecina, ka autonomās disfunkcijas gadījumā ir lielāks garā QT intervāla risks (Yokoyama et al., 1992).

Cita pētījuma dati ar 62 pacientiem ar alkohola abstinences sindromu liecina par to, ka alkohola abstinences gadījumā arī ir pagarināts QTc intervāls 46.8% gadījumu, kurš ar laiku normalizējas 100% gadījumu, atkārtotot EKG pēc vairākām dienām, kad ir pārgājuši abstinences simptomi (Oteko-Antón et al., 1997).

Arī alkohola provocētu krampju lēkmju gadījumā novēro pagarinātu QTc intervālu, pēc kāda pētījuma rezultātiem pagarināts QTc (pētījumā izmantots kritērijs >440 ms vīriešiem un >460 ms sievietēm, rēķinot pēc Bazzeta formulas) rodas 61% gadījumu (Cuculi et al., 2006).

Nemot vērā rekomendācijas, arī šajā promocijas pētījumā tika noteikts, ka QTc vērtības ≥ 450 ms vīriešiem un ≥ 460 ms sievietēm tiks analizētas kā pacientu grupa ar pagarinātu QTc intervālu (Rautaharju et al., 2009; Schwartz et al., 1993).

1.5.4. Īsā QT sindroms

Līdzīgi kā ar garā QT sindromu, arī īsa QT intervāla sindroms ir primāra kanalopātija, kā gadījumā novēro īsu QT, saīsinātu laiku starp miokarda depolarizāciju un repolarizāciju, attiecīgi arī ventrikuļu refraktārā perioda saīsināšanos un supraventrikulāru un ventrikulāru tahiaritmiju riska paaugstināšanos (Gaita et al., 2003; Gussak et al., 2000). QT intervāla saīsināšanās iemesli var būt dažādi ārēji faktori kā palielināta sirdsdarbības frekvence, hipertermija, hiperkalciēmija, hiperkaliēmija, acidoze, retos gadījumos medikamenti (kā digoksīns) (Gaita et al., 2003; Patel & Pavri, 2009). Tomēr medikamentu inducēta QT intervāla saīsināšanās ir reti novērojams fenomens (Shah, 2010).

Ir aprakstītas dažādas gēnu mutācijas, kas izmaina sirds jonu kanālu (kālija vai L-tipa kalcija kanālu apakšvienību) darbību, kā rezultātā ir ievērojami samazināts miokarda repolarizācijas laiks (Antzelevitch et al., 2007; Bellocq et al., 2004; Silvia G. Priori et al., 2005; Templin et al., 2011). Kālija kanālu mutācijas izraisa jonu kanālu funkcijas pastiprinājumu ar palielinātu kālija izplūšanu, bet L-tipa kalcija kanālu mutācijas izraisa jonu kanāla funkcijas pasliktinājumu ar palēninātu kalcija plūsmu, minētie efekti abos gadījumos rezultējas darbības potenciāla saīsinājumā un

repolarizācijas dispersijā, kas palielina risku attīstīties ātriju fibrilācijai vai kambaru tahikardijai (Antzelevitch et al., 2007; Bellocq et al., 2004; Templin et al., 2011).

Īsā QT sindromam ir heterogēnas klīniskās izpausmes un pirmo manifestāciju rašanās laiks konkrētam indivīdam ir dažāds un daudzi pacienti ir asimptomātiski (Giustetto et al., 2006). Visbiežākie simptomi, kas reģistrēti, ir sirdsklauves, sinkopes, ātriju fibrilācija, sirds apstāšanās un pēkšņa kardiāla nāve (Gollob et al., 2011). Par saīsinātu QTc populācijā tiek uzskatītas vērtības, kas ir <390 ms (Rautaharju et al., 2009). Īsais QT sindroms tiek definēts kā QTc ≤330 ms vai QTc <360 ms un viens vai vairāki no sekojošiem kritērijiem: sirds apstāšanās anamnēzē, sinkope vai pēkšņa kardiāla nāve vecumā līdz 40 gadiem vai īsā QT sindroma anamnēze ģimenē (Priori et al., 2013a). No populācijas pētījumiem iegūtie dati liecina, ka veselu cilvēku populācijā QTc <340 milisekundēm ir ar ļoti zemu prevalenci – 0.5% (Anttonen et al., 2007) un ap 2%, ja saīsinātu QT intervālu definē ar ilgumu, kas <360 milisekundēm (Anttonen et al., 2007). Vīrieši ar QTc ≤330 ms un sievietes ar QTc ≤340 ms tiek kategorizēti kā tādi, kam ir pārmērīgi īss QT, un, ņemot vērā ticamības intervālu, šādi indivīdi pat bez kardiālas simptomātikas tiek uzskatīti par indivīdiem ar īsā QT sindromu, tātad, slimību, lai gan prognoze asimptomātiskiem pacientiem nav zināma (Rudic et al., 2014). Pētījumu dati liecina, ka pacientiem ar QTc, kas rēķināts pēc Framinghama formulas, ar vērtību ≤379, ir palielināts kardiovaskulārās nāves risks (Nielsen et al., 2014). Diagnostiskiem nolūkiem ir izstrādāti kritēriji īsam QT sindromam, tie uzrādīti tabulā (Gollob et al., 2011).

9. tabula. Īsā QT sindroma diagnostiskie kritēriji (Gollob et al., 2011)	
Kritērijs	Punkti
QTc*, milisekundes	
<370	1
<350	2
<330	3
J-punkta un T pīķa intervāls <120	1
Klīniskie dati:	
Anamnēzē pēkšņa kardiāla nāve	2
Dokumentēta polimorfa kambaru tahikardija vai ventrikulāra fibrilācija	2
Neizskaidrojama sinkope	1
Ātriju fibrilācija	1
Ģimenes anamnēze:	
Pirmās vai otrās pakāpes radniekam augsta iespējamība būt ar īso QT sindromu	2
Pirmās vai otrās pakāpes radnieks ar autopsijā-negatīvu pēkšņu kardiālu nāvi	1
Zīdaiņu pēkšņās nāves sindroms	1

Genotips: Pozitīvs genotips	2
Mutācija gēnos ar neskaidru nozīmīgumu	1
Interpretācija: -Augsta varbūtība īsajam QT sindromam: ≥ 4 punkti -Vidēja varbūtība īsajam QT sindromam: 3 punkti -Zema varbūtība īsajam QT sindromam: < 3 punktiem.	Kopējais punktu skaits
*QTc – QT intervāla korekcija pēc Bazzeta formulas.	

1.5.5. Nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas

Elektrokardiogrammā ST segments un T vilnis (ST-T) veidojas sirds kambaru repolarizācijas laikā. ST segments sākas J punktā (QRS kompleksa beigas) un ilgst līdz T viļņa sākumam.

Repolarizācijas izmaiņas var tikt iedalītas divās kategorijās:

- nespecifiskas ST-T izmaiņas, kas nav raksturīgas kādai noteiktai sirds patoloģijai un jāinterpretē, ņemot vērā klīnisko ainu un kardiālas slimības riska faktorus;

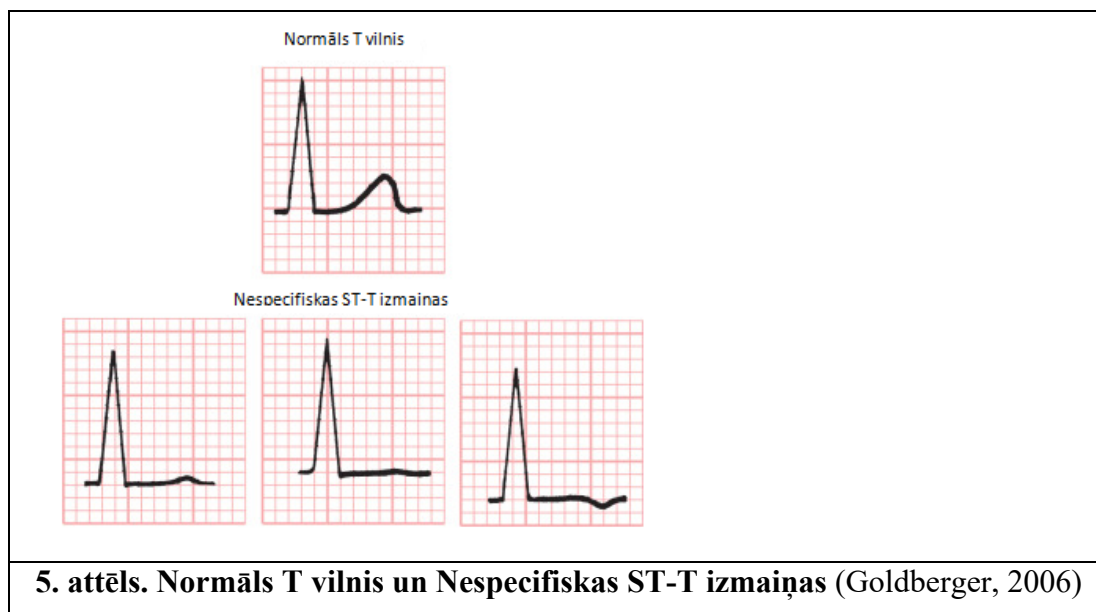
- relatīvi specifiskas ST-T pārmaiņas, kas var būt kādas noteiktas patoloģijas pazīme (metabolu un sirds organisku patoloģiju kā miokarda infarkta, perikardīta, intraventrikulāru vadīšanas traucējumu, kreisā kambara hipertrofijas, labā kambara hipertrofijas, sirds aneirismas gadījumā) (Bayes de Luna, 2007; Coppola et al., 2013; Sgarbossa et al., 1996).

Normas variantā ST segments ir izoelektrisks (plakans), viegli descendējošs (< 0.5 mm V2-V3 novadījumos un < 0.1 mm citos novadījumos)), bet T vilnis ir pozitīvs un tā augšupejošā daļa ir ilgāka nekā lejupejošā daļa. V1 novadījumā tas parasti ir negatīvs, plakans vai viegli pozitīvs, bet V2 var būt plakans vai viegli negatīvs, III un VF novadījumos T vilnis arī var būt plakans vai viegli negatīvs (Bayes de Luna, 2007; Kalvelis, 2009).

Nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas (NST-T) tiek definētas kā ST segmenta ļoti neliela vai augšupejoša depresija, vai kā plakans vai invertēts T zobs elektrokardiogrammā. NST-T izmaiņas ir nosacīts termins, kas jālieto gadījumos, kad ST-T izmaiņas neatbilst išēmijas kritērijiem un nav konkrēta ST-T izmaiņu iemesla. Klīniskajā praksē tiek izmantoti diagnostiskie kritēriji (10. Tabula)(Kalvelis, 2009).

10. tabula. Nespecifisko ST-T izmaiņu galvenie diagnostiskie kritēriji

- ST segmenta noslīdējums <0.05 mV (0.05 mm) ar horizontālu (nevis viegli augšupejošu kā parasti) virzienu;
- plakani vai viegli invertēti (< 1 mm), parasti plati, asimetriski T viļņi;
- bieži ST pārmaiņas kopā ar T viļņa pārmaiņām;
- nav datu par miokarda išēmiju vai citu konkrētu ST-T pārmaiņu iemeslu.



5. attēls. Normāls T vilnis un Nespecifiskas ST-T izmaiņas (Goldberger, 2006)

Izolētu NST-T izmaiņu, t.i. gadījumos, kad nav citu EKG patoloģiju, prevalence pētījumos variē no 3.6%, veicot vienu EKG (Greenland et al., 2003), līdz 10.3%, ja tiek analizētas ikgadējās EKG pārbaudes 5 gadu laikā (Davignus et al., 1999). NST-T izmaiņas biežāk novēro sievietēm, melnās rases pārstāvjiem, tāpat prevalence pieaug ar vecumu (Greenland et al., 2003; Kumar & Lloyd-Jones, 2007).

NST-T izmaiņas bieži tiek pārmērīgi uzlūkotas kā labdabīga un nenozīmīga elektrokardiogrāfiska atradne (Prineas et al., 1982), jo tās var būt saistītas ar daudziem fizioloģiskiem faktoriem un bieži ir pārejošas. Kā citi iemesli NST-T pārmaiņām var būt arī: elektrolītu līmeņa izmaiņas asinīs (Merrill, 1952), t.s. “juvenils paterns” (Craigie, 1956), intrakraniāls saasiņojums, meningīts vai intrakraniāls tilpumprocess (Hersch, 1964), hiperventilācija (Kemp & Ellestad, 1968), nesena maltīte (Simonson et al., 1946), postprandiāla hiperglikēmija (Ostrander & Weinstein, 1964), medikamentu lietošana (piem., digitalis preparāti, antiaritmiskie līdzekļi, psihotropi medikamenti) (Kumar & Lloyd-Jones, 2007). Arī alkohola ļaunprātīgas lietošanas

gadījumā līdz pat 4-9% gadījumu var novērot NST-T izmaiņas, ko raksturo kā izoelektrisku, divfāzisku vai invertētu T vilni, kas nav saistīts ar elektrolītu izmaiņām (Attar et al., 2017; Klatsky, 1996; Sereny, 1971).

Lai gan nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas var būt labvēlīga vai pārejoša atrade, vairāki pētījumi ir uzrādījuši NST-T izmaiņu saistību ar palielinātu risku kardiovaskulārai slimībai nākotnē asimptomātiskiem indivīdiem (Prineas et al., 2002) un saistību ar koronāru mirstību (Davignus et al., 1999; Kannel et al., 1987; Prineas et al., 2002), neatkarīgi no tradicionālajiem kardiovaskulārajiem riska faktoriem. Pētījumos uzrādīta 2-3 reizes lielāka mirstība pacientiem, kuriem elektrokardiogrammā novērotas NST-T izmaiņas (Burch, 1957; Singer, 2008). Relatīvais risks attīstīties kardiovaskulārām slimībām un kardiālai nāvei NST-T izmaiņu gadījumā ir tuvs citu tradicionālo kardiālo riska faktoru (smēķēšana, diabēts, hiperholesterinēmija, hipertensija) ietekmei uz prognozi (Walsh et al., 2013).

Elektrokardiogrammas atbildes pētījumos tiek klasificētas atbilstoši Minesotas kodu sistēmai. Minesotas kodu sistēma ļauj izmantot standartizētu pieeju NST-T izmaiņu un citu elektrokardiogrāfisku noviržu klasificēšanā, tā tiek plaši izmantota klīniskos un epidemioloģiskos pētījumos, un ļauj standartizēt EKG diagnozes starp dažādiem pētījumiem. Atbilstoši šai klasifikācijai, NST-T izmaiņām atbilst sekojoši kodi: 4-3, 4-4, 5-3, 5-5 (Badheka et al., 2012; Prineas et al., 1982).

11. tabula. NST-T izmaiņas atbilstošie kodi Minesotas kodu sistēmā (Badheka et al., 2012; Prineas et al., 1982)
--

- | |
|---|
| <ul style="list-style-type: none">• MC 4-3: ST segmenta depresija mazāka par 0.5 mm;• MC 4-4: ST segmenta depresija vairāk par 1 mm un augšupejošs segments;• MC 5-3: plakans, divfāzisks T vilnis vai invertēts T vilnis mazāks par 1 mm;• MC 5-4: T viļņa pozitīva amplitūda un T – R viļņu amplitūdas attiecība ir mazāka par 1:20. |
|---|

Retrospektīvā pētījumā par NST-T izmaiņu saistību ar kardiovaskulāru mirstību un visu iemeslu kopējo mirstību tika izmantota rutīnas EKG analīze (Badheka et al., 2012). Šajā pētījumā NST-T izmaiņu prevalence bija 9.3%. NST-T izmaiņas bija saistītas ar palielinātu kardiovaskulāro mirstību (HR= 1.71, 95% CI= 1.04 - 2.83, p=0.04), un visu iemeslu mirstību (HR=1.37, 95% CI = 1.03 - 1.81, p = 0.02), izslēdzot no pētījuma pacientus ar koronāro sirds slimību, hronisku sirds mazspēju, diabētu,

hiperholesterinēmiju, perifēro asinsvadu slimību, insultu, aritmijām vai kreisā kambara hipertrofiju. Minētā saistība bija identiska arī normotensīvu pacientu apakšgrupai. NST-T izmaiņu ar Minesotas kodiem 4-3 un 5-3 saistība ar kardiovaskulāru nāvi bija novitāte uz pētījuma publicēšanas brīdi (Badheka et al., 2012). Cits līdzīgs pētījums ir jaunākais no šobrīd pieejamajiem publicētajiem par šo tēmu hipertensijas pacientiem. Tajā NST-T izmaiņu atradne elektrokardiogrammā nebija saistīta ar palielinātu kardiovasulāro mirstību (HR 0.97 (95% CI= 0.49 -1.90), tomēr autori šādu atradi saista ar jaunāku pacientu vecumu (44.1 gadus) un īsu novērošanas periodu, lai spriestu par kardiālas nāves risku ilgtermiņā priekš šāda vecuma grupas. Šajā pētījumā par NST-T izmaiņām tika uzskatīta tikai atradne ar Minesotas kodiem MC 4-3 un 5-3 (Vinyoles et al., 2015), kas ir pretrunā ar augstāk minēto pētījumu (Badheka et al., 2012), tomēr kā lielāko atšķirību starp šiem diviem pētījumiem varētu minēt dažādās vecuma grupas, kas liedz precīzi interpretēt atrades nozīmīgumu ilgtermiņā.

Kardiovaskulārā mirstība pacientiem ar NST-T izmaiņām ir atkarīga arī no tā, vai šādas elektrokardiogrāfiskas izmaiņas atklāj vienā izmeklējumā, vai vairākos izmeklējumos dinamikā. Tā, piemēram, izpētīts, ka, ja NST-T izmaiņas atklāj vienā no 5 gadu periodā veiktām ikgadējām pārbaudēm asimptomātiskiem pacientiem bez citām EKG izmaiņām, relatīvai risks mirstībai no miokarda infarkta, koronārās sirds slimības un kardiovaskulāras slimības 29 gadu novērošanas periodā ir attiecīgi 1.39 (95% CI=0.87-2.23), 1.40 (0.95-2.06), 1.13 (0.79-1.62), bet, ja NST-T izmaiņas ir konstatētas 3 un vairākos ikgadējos EKG izmeklējumos, t.i., NST-T izmaiņas ir persistējošas tad relatīvais risks attiecīgi ir 2.28 (95% CI= 1.16-4.49), 2.39 (1.39-4.12), 2.30 (1.44-3.68), $p < 0.005$ (Davıglus et al., 1999). Šobrīd nav skaidri zināma patoģenētiskā saistība starp kardiovaskulāru, koronāru sirds slimību un NST-T izmaiņām, tiek uzskatīts, ka NST-T izmaiņas uzrāda depolarizācijas un repolarizācijas traucējumus vēl pirms klīniskām izpausmēm (Badheka et al., 2012), un NST-T izmaiņas var liecināt par subklīnisku koronāro artēriju slimību (Kannel et al., 1987), tomēr šai hipotēzei šobrīd nav pētījumos iegūtu apstiprinājumu. Jaunāko pētījumu rezultāti norāda, ka NST-T izmaiņas vairāk saistītas ar artēriju intima media hipertrofiju, bet ne koronāro artēriju aterosklerotisku plātnišu veidošanos. Pētījuma autori norāda, ka šāda atradne neizslēdz saistību ar subklīnisku aterosklerozi tās agrīnā stadijā, jo pētījuma dalībnieku vidējais vecums bija 45 gadi (Walsh et al., 2013). Kā iepriekš atzīmēts, pētījumā ar vidējo vecumu iekļaušanas brīdī 44.1 gads netika atklāta saistība ar palielinātu koronāru mirstību (Vinyoles et al., 2015), bet pētījumā ar

vecākiem indivīdiem (>56.7 gadi) šāda saistība tika apstiprināta (Badheka et al., 2012). Tāpat aprakstīta NST-T izmaiņu saistība ar palielinātu kardiālu mirstību, neatkarīgi no kreisā kambara hipertrofijas un subklīniskas hiperholesterinēmijas, to raksturojot ar HR=1.76 (95% CI= 1.18-2.61). No pacientiem, kuri miruši ar kardiālu nāvi, aritmogēns nāves iemesls bija biežāks tiem indivīdiem, kuriem izolēti konstatēja NST-T izmaiņas, nekā tiem, kuriem šādas izmaiņas EKG nebija (32.3% vs. 15.4%; P=0.02), tāpēc pētījuma autori kā vienu no patoģenētiskās saistības mehānismiem uzskata biežāku aritmijas izraisītu nāvi (Kumar et al., 2008).

Epilepsijas gadījumā ir pieejams neliels pētījums ar 131 pacientu no ambulatoras “pirmās lēkmes klīnikas” (ātras pieejas klīnika, kurā vēršas pirmreizēji lēkmju pacienti optimālai diagnostikai). Pētījumā 60 pacientiem iktālais notikums tika klasificēts kā lēkme un diviem pacientiem (3.3%) tika reģistrētas NST-T izmaiņas, bet šādas atradnes prognostiskā nozīme epilepsijas populācijā nav pētīta (Wong et al., 2008).

1.6. Epilepsijas pacientiem sastopamās kardiālās patoloģijas un to klīniskais nozīmīgums

Epilepsijas pacientiem kardiāla patoloģija tiek novērota 2.3-2.5 reizes biežāk nekā vispārējā populācijā (Strine et al., 2005; Téllez-Zenteno et al., 2005). Ir izpētīti vairāki mehānismi, kā epilepsija ietekmē kardiālo funkciju. Galvenie no tiem ir sekojoši: kardiāla autonoma disfunkcija, lēkmju radītas mikrostrukturālas izmaiņas sirdī, izmainīta jonu kanālu ekspresija, izmainīta kardiālā repolarizācija.

1.6.1. Autonomās nervu sistēmas izmaiņu nozīme lēkmes un starplēkmju periodā

Centrālā nervu sistēma nodrošina parasimpātisko un simpātisko ietekmi uz sirdi. Parasimpātiskā ietekmes tiek vadītas pa klejotājnervu (nervus vagus), kurš sākas iegarenajās smadzenēs no kodoliem nc.motorius dorsalis un nc.ambiguus. Savukārt simpātiskā ietekme uz sirdi tiek vadīta no neironiem, kas sākas no vidussmadzeņu rostrāli venterolaterālām daļām. Lēkmes laikā epileptiskā aktivitāte izplatās uz centrālo autonomo neironu tīklu (Wannamaker, 1985), kurš savukārt aktivē smadzeņu stumbra autonomās struktūras, un to aktivācijas rezultātā tiek traucēta normāla sirds autonomā funkcija, kas arī izraisa peri-iktālus kardiālus simptomus (Jansen & Lagae, 2010).

Lai gan varētu šķist, ka autonoma disregulācija ir nozīmīga tikai lēkmes laikā, izpētīts, ka hroniskas epilepsijas gadījumā izmainās autonomā funkcija arī pēclēkmju un starplēkmju periodā (Devinsky, 2004). Pacientiem ar hronisku medikamentu rezistentu epilepsiju ir izmainītas autonomās nervu sistēmas reakcijas ar augstāku vazomotoro tonusu, augstāku simpātisko tonusu un zemāku parasimpātisko tonusu, tātad izmainītu gan simpātiskās, gan parasimpātiskas nervu sistēmas ietekmi uz kardiālo sistēmu (Lotufo et al., 2012; Mukherjee et al., 2009). Agrākajos pētījumos ar asinsspiediena un sirdsdarbības frekvences mērījumu dziļā ieelpā un Valsalva manevrā, kā arī ortostatiskās provēs tika uzrādīts simpātiskās un parasimpātiskās nervu sistēmas ietekmes samazinājums epilepsijas pacientiem starplēkmju periodā, salīdzinot ar vispārējo populāciju (Devinsky et al., 1994; Isojärvi et al., 1998). Samazināta sirds parasimpātiskā aktivācija ir apstiprināta arī tiem epilepsijas pacientiem, kuri nesaņem medikamentozu terapiju (Hallioglu et al., 2008). Pacientiem ar hronisku epilepsiju, ir samazināta sirds ritma variabilitāte, kas liecina par autonomās nervu sistēmas disfunkciju, šādas izmaiņas tiek saistītas gan ar medikamentozu terapiju (Torbjörn Tomson et al., 1998), gan ar epilepsiju par sevi (Goit et al., 2016; Hallioglu et al., 2008). Samazināta sirds ritma variabilitāte ir labi izpētīta sirds autonomās neiropātijas izpausme, tā saistās ar traucējumiem sirds autonomajā kontrolē un palielina risku sirds aritmijām un mirstībai un pēkšņai kardiālai nāvei pacientiem ar jau esošu sirds slimību (Huang et al., 2017; Kleiger et al., 1987; Mäkikallio et al., 1997).

1.6.2. Medikamentozās terapija un autonoma disfunkcija

Medikamentozās terapijas ietekme uz autonomās nervu sistēmas disfunkciju ir pētīta vairākiem medikamentiem, to (disfunkciju) pastiprina karbamazepīna lietošana, pasliktinot sirds ritma variabilitāti (Ansakorpi et al., 2000; Isojärvi et al., 1998), turklāt nomācot gan simpātisko, gan parasimpātisko ietekmi (Persson et al., 2003). Pretēji dati ar labāku sirdsdarbības frekvences variabilitāti ir iegūti pacientiem, kuri pētījumā lietojuši okskarbazepīnu, nātrija valproātu, fenobarbitālu (Hallioglu et al., 2008), šādā veidā pamatojot pretepilepsijas terapijas nepieciešamību arī autonomas disfunkcijas uzlabošanai kā SUDEP riska mazināšanai. Lai gan nav precīzi zināms ar kāda mehānisma starpniecību terapija samazina SUDEP risku, sekmīga lēkmju kontrole šobrīd ir galvenais pārliecinošais SUDEP prevencijas veids (Ryvlin, Nashef, & Tomson, 2013b). Tāpat ir izpētīts, ka pēc pretepilepsijas monoterapijas atcelšanas

pastiprinās gan simpātiskās, gan parasimpātiskās aktivitātes kardiālie parametri (Lossius et al., 2007). Simpātiskās ietekmes strauja pastiprināšanās pēc medikamentu atcelšanas arī tiek uzskatīta par riska faktoru SUDEP attīstībai (Hennessy et al., 2001). Šādi dati par autonomas disfunkcijas straujām maiņām atbilst iepriekš izpētītajam, ka bieža pretepilepsijas terapijas maiņa palielina SUDEP risku (Nilsson et al., 1999). Dati par rezektīvas epilepsijas ķirurģijas ietekmi uz kardiālu autonomu disfunkciju ir pretrunīgi, autoriem uzrādot, ka operatīva terapija samazina kardiālu autonomu disfunkciju (Choudhary et al., 2017; Hilz et al., 2002), bet citos pētījumos to neapstiprinot (Persson et al., 2006), ko var skaidrot ar dažādiem autonomās disfunkcijas vērtēšanas veidiem. Tomēr ir zināms, ka rezektīva epilepsijas ķirurģija samazina gan lēkmju, gan SUDEP risku (Seymour et al., 2012). Līdz šim veiktajos pētījumos nav gūts apstiprinājums, ka pretepilepsijas līdzekļi palielina SUDEP risku (Hesdorffer et al., 2012; Hesdorffer & Tomson, 2013; Pack, 2012). Vienā pētījumā uzrādīts palielināts SUDEP risks sievietēm, kuras lieto lamotrigīnu (Aurlien et al., 2012), tomēr pētījumā netika veikta rezultātu korekcija atbilstoši toniski klonisku lēkmju biežumam un tiek uzskatīts, ka dati vairāk ataino medikamentu rezistentas epilepsijas faktu sieviešu populācijā, ne lamotrigīna efektu, jo lamotrigīns ir izvēlēts medikaments fertīla vecuma sievietēm (Lukić et al., 2012).

1.6.3. Citi kardiālas disfunkcijas iemesli – kardiāla fibroze un sekundāras kanālopātijas

Pētījumos ar epilepsijas dzīvnieku modeļiem ir noskaidrots, ka hroniska epilepsija rada sekundāras kardiālas kanālopātijas, kas savukārt izraisa elektrofizioloģiskas izmaiņas, potenciāli skaidrojot papildus mehānismus kardiālai disfunkcijai epilepsijas pacientiem (Powell et al., 2014).

Papildus patoģenētiskie mehānismi, ar ko tiek skaidrota kardiālās elektrofizioloģijas disfunkcija epilepsijas pacientiem, ir saistāmi ar struktūrālām un/vai mikrostrukturālām kardiālām izmaiņām, un dēļ lēkmju izraisītām jonu kanālu ekspresijas izmaiņām (de Sousa et al., 2017). Repolarizāciju nosakošo kardiālo jonu kanālu disfunkcija ir patoģenētisks pamats izmainītai repolarizācijas fāzei, kā tas detalizētāk aprakstīts šīs sadaļas sākumā (Ackerman, 1998). Papildus skaidrojumi miokarda bojājumam ir arī daudz vienkāršāki: lēkmes laikā rodas apnoja, hipoksēmija un miokarda palielināts skābekļa patēriņš (Nass et al., 2017), kas nerada pietiekamus

apstākļus miokarda infarkta attīstībai, bet ir pietiekami, lai rastos mikrostrukturāls miokarda bojājums. Kardiāla fibroze papildus tiek saistīta ar atkārtotu sirds simpātisku stimulāciju lēkmju laikā un vazospazmu, kas ir neilgs un neizraisa miokarda infarkta attīstību vairumā gadījumu (Cordero et al., 1995).

Video-EEG monitorēšanas laikā konstatēts, ka apnoja lēkmes laikā attīstās 59% pacientu, bet 35% pacientu attīstās skābekļa desaturācija līdz SpO₂ 55-83% (Nashef et al., 1996). Izpētīts, ka QTc pagarinājums ir vērojams 4.3 reizes biežāk, bet īss QTc 2.13 reizes biežāk tādu lēkmju laikā, kad vēro SpO₂ desaturāciju zem 90%, salīdzinot ar lēkmēm, kuru laikā desaturācija nenotiek, t.i. repolarizācijas traucējumus nosaka arī lēkmes laikā radusies hipoksēmija (Seyal et al., 2011).

Tādu pacientu populācijā, kuri piedzīvojuši SUDEP, atrod biežāku perivaskulāru un intersticiālu fibrozi bez koronārās sirds slimības, salīdzinot ar kontroles populāciju, kurā šādas fibrotiskas izmaiņas neatklāj (Natelson et al., 1998). Epilepsijas pacientiem autopsijā aprakstītas miokarda strukturālas izmaiņas galvenokārt perivaskulāras un intersticiālas fibrozes un miofibrillāras deģenerācijas veidā, ko novēro biežāk nekā populācijā (Falconer & Rajs, 1976; Natelson et al., 1998; P-Codrea et al., 2005b). Par papildus mehānismu tiek uzskatīts lēkmes laikā palielināto kateholamīnu kardiotoxiskais efekts (Fineschi et al., 2005).

1.6.4. Kardiāla autonoma disfunkcija un SUDEP

Slikti kontrolētas epilepsijas saistība ar autonomu disregulāciju un tās radītiem normālas (fizioloģiskas) sirds un elpošanas sistēmas darbības traucējumiem pēdējos gados ir ieguvusi īpašu uzmanību, galvenokārt pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas pacientiem laikā sindroma aspektā, un pētot šī sindroma iespējamus patofizioloģiskos mehānismus. Kardiālas autonomas disfunkcijas pazīmes ir klīniski daudz nozīmīgākas pacientiem ar medikamentu rezistentu deniņa daivas epilepsiju, salīdzinot ar labi kontrolētu epilepsiju (Ansakorpi et al., 2002). SUDEP ir galvenais pēkšņas nāves iemesls pacientiem ar epilepsiju, īpaši gados jauniem, to novēro daudz biežāk, ja epilepsija ir refraktāra, un ir pieņēmums, ka lielā mērā to var saistīt ar disfunkcionālu autonomās nervu sistēmas ietekmi uz kardiovaskulāro un elpošanas sistēmu. Šādu apgalvojumu ir grūti pētīt, ņemot vērā sindroma relatīvo retumu un neparedzamo notikuma brīdi. Dati par EKG izmaiņām no gadījumu kontrolētiem pētījumiem par SUDEP ir ierobežoti. Pētījumā par interiktāliem kardiālas autonomās funkcijas

rādītājiem tika salīdzināta epilepsijas pacientu grupa ar SUDEP (19 indivīdi) un kontroles indivīdu grupa, kurā neatīstījās SUDEP, tika novērota tendence, kas nerasniedza statistisko ticamību, ka pacientiem, kuriem attīstījās SUDEP, iepriekš veiktos izmeklējumos konstatēts augstāks diastoliskais asinsspiediens ($p=0.059$) un mazāka sirdsdarbības frekvences atšķirība 3 atkārtoti veiktām EKG ($p=0.07$). Jāpiebilst gan, ka pētījumā izmantotā metodoloģija neatbilst tai, ar kuru nosaka sirdsdarbības frekvences variabilitāti, nosakot autonomu kardiālu disfunkciju (Nei et al., 2016). Pētījumā, kurā retrospektīvi tika analizētas pieejamās iktālās un interiktālās elektrokardiogrammas pacientiem, kuri turpmāk piedzīvoja SUDEP, netika atrastas nozīmīgas sirds ritma vai repolarizācijas traucējumu atšķirības starp grupām. Tomēr pētījumā tika apstiprināta biežāka sirds autonoma disfunkcija SUDEP grupā, kas izpaudās ar lielāku iktālu tahikardijas frekvenci un lielāku sirdsdarbības frekvences pieaugumu, ja salīdzina lēkmi miegā ar lēkmi nomodā. Jāpiebilst, ka, šajā pētījumā SUDEP populāciju pārstāvēja 21 indivīds, turklāt bez citām EKG izmaiņām kā ātriju vai kambaru ekstrasistolēm 3 pacientiem un atrioventrikulāra blokāde 1 pacientam, kas ierobežo iespējas spriest par citu EKG patoloģiju nozīmi šī pētījuma diazainā ietvaros (Nei et al., 2004). Citā retrospektīvā gadījumu kontroles pētījumā par interiktālām EKG, tika atrasta sakarība, ka SUDEP pacientiem ir biežāki ventrikulārās vadīšanas traucējumi, bet agrīna repolarizācija sastopama vienādi bieži ar kontroles populāciju, lai gan kopumā agrīnas repolarizācijas ainas prevalence bija biežāka kā vispārējās populācijas pētījumos (Chyou et al., 2016). Turpmāk citā pētījumā tika apstiprināta zemas sirds ritma variabilitātes asociācija ar SUDEP (Rauscher et al., 2011). Uzskaitītie pētījumi apstiprina sākotnējās hipotēzes par SUDEP saistību ar autonomu disfunkciju.

1.6.4.1. Kardiālā funkcija SUDEP brīdī

Kā iepriekš aprakstīts, ir veikti vairāki pētījumi par epilepsijas pacientiem sastopamo kardiālo disfunkciju, to saistot ar SUDEP. Tomēr, visnozīmīgākā informācija ir iegūstama tieši no SUDEP gadījumu aprakstiem ilgtermiņa video-EEG monitorēšanas laikā, vienlaicīgi reģistrējot elektrokardiogrammu un respiratoro funkciju. Ir aprakstīti vairāki veidi, kā notiek sirdsdarbības un elpošanas apstāšanās SUDEP laikā: 1) termināla apnoja un progresējoša bradikardija, kas beidzas ar asistoliju vairumā gadījumu (So et al., 2000), 2) tahikardija un tahipnoja, kas progresē

uz bradipnoju un bradikardiju, kas beidzas ar terminālu apnoju un sekojošu asistoliju (Ryvlin et al., 2013), 3) retos gadījumos SUDEP (Dasheiff & Dickinson, 1986) vai gadījumi, kad notiek veiksmīga reanimācija SUDEP laikā (Dasheiff & Dickinson, 1986; Espinosa et al., 2009; Ferlisi et al., 2013) norit ar ventrikulāru tahikardiju un fibrilāciju. Tātad, vairumā gadījumu pirms SUDEP notiek elpošanas apstāšanās. Šie apraksti ļāva saprast, ka tikai daļa SUDEP notiek ar aritmiskas nāves starpniecību un vairoja pētījumus par pēkšņu kardiālu nāvi epilepsijas pacientiem ārpus SUDEP koncepta. Četri galvenie SUDEP mehānismi, kuriem ir relatīvi augsts pierādījumu līmenis ir kardiāla disfunkcija, respiratora disfunkcija, smadzeņu stumbra retikulārās aktivējošās sistēmas disfunkcija, neiromediatoru un neiromodulatoru sistēmas disfunkcija (Ruthirago et al., 2018).

1.6.5. Epilepsija un kardiālas nāves risks

Kopumā epilepsijas pacientiem ir palielināts kardioloģisko blakussaslimšanu risks (Gaitatzis et al., 2012). Veidu, kā epilepsija saistās ar palielinātu kardiālas nāves risku skaidro ar vairākiem mehānismiem, tie principā atbilst mehānismiem, ar kuriem skaidrota kardiāla disfunkcija epilepsijas pacientiem. Par kardiālu autonomu disfunkciju liecina gan samazinātu sirds ritma variabilitāti pierādoši pētījumi (Ronkainen et al., 2005; Tomson et al., 1998), kā arī to pierāda miokarda SPECT (Viena fotona emisijas datortomogrāfija) pētījumi (Druschky et al., 2001).

Epilepsijas pacientiem ir izmainīta kardiālā repolarizācija, ko skaidro ne tikai ar iedzimtām vai iegūtām kanalopātijām, bet arī ar iktālas hipoksēmijas radītām repolarizācijas izmaiņām, kas ir pārejošas un izpaužas ar saīsinātu vai pagarinātu QTc intervālu (Kändler et al., 2005; Moseley et al., 2011; Seyal et al., 2011). Paliēkošu repolarizācijas traucējumu esamība tiek apstiprināta interiktālu EKG pētījumos, kuru rezultātos uzrādīti pagarināti (Drake et al., 1993; Surges et al., 2010) vai saīsināti (Teh et al., 2007a) QTc intervāli. Dati, kuros uzrādīts, ka vidējie QTc intervāli epilepsijas pacientiem atbilst normas vērtībām, kā tas uzrādīts vairumā pētījumu, varētu likties pretrunīgi (Shah et al., 2005; Teh et al., 2007), tomēr jāņem vērā, ka pagarināts un saīsināts QTc intervāls summāri var uzrādīt normālu vidējo vērtību, ja indivīdu skaits ar saīsinātu vai pagarinātu intervālu ir līdzīgs. Kopumā patoloģiski pagarināta QTc prevalence epilepsijas pacientiem ir apstiprināta (Kishk et al., 2018b; Lamberts et al., 2015b). Patoloģiska repolarizācija savukārt palielina kardiālu aritmiju risku, kā par to

liecina dati no populācijas pētījumiem par veselīgiem indivīdiem un personām ar kardiālu patoloģiju (Chiang, 2004; Schouten et al., 1991; Zipes, 1991). Pagarināts QTc un īss QTc ir asociēti ar pēkšņu kardiālu nāvi vispārējā populācijā (Algra et al., 1993; Schouten et al., 1991), t.i., vidējam QTc 24 stundu periodā ≥ 440 ms pēkšņas nāves relatīvais risks ir 2.3 (95% CI 1.3-4.5) reizes lielāks, salīdzinot ar normālu vidējo QTc (400-440 ms), kā arī indivīdiem ar vidējo QTc < 400 ms pēkšņas nāves relatīvais risks ir 2.4 (95% CI 1.4-4.3) (Algra et al., 1993). Jāatzīme, ka dati no vispārējās populācijas nav tieši attiecināmi uz epilepsijas populāciju, un šāda sakarība epilepsijas populācijā nav izpētīta!

Pirmais populācijas pētījums, kurā tika pierādīts, ka epilepsija palielina risku ne tikai pēkšņai nāvei, bet tieši risku pēkšņai kardiālai nāvei, tika publicēts 2012. gadā (koriģētais OR 2.9 (95% CI 1.1–8.0), $p = 0.034$). Kardiāla nāve šajā pētījumā tika apstiprināta ar EKG dokumentētu ventrikulāru fibrilāciju. Pie tam klasiskie kardiālas nāves riska faktori (koronārā sirds slimība, hroniska sirds mazspēja, hipertensija, cukura diabēts, hiperholesterinēmija) bija vienādi bieži sastopami kardiālas nāves indivīdiem ar un bez epilepsijas, kas liecina, ka epilepsija par sevi palielina risku kardiālai nāvei neatkarīgi no tradicionālajiem kardiovaskulārajiem riska faktoriem. Uzsverams, arī, ka 92% šo gadījumu nebija liecību, ka pirms pēkšņas kardiālas nāves pacientam būtu notikusi lēkme, kas liek vēlreiz uzsvērt, ka ne visas pēkšņas nāves epilepsijas gadījumā ir SUDEP (Bardai et al., 2012b). Minētais pētījums (Bardai et al., 2012b) ir viens no svarīgākajiem argumentiem kardiālas nāves riska marķieru pētīšanai epilepsijas populācijā.

1.6.6. Iedzimtas kanalopātijas un kardiāla patoloģija epilepsijas populācijā

Papildus mehānisms, ar ko skaidrojami biežāki kardiāli riski epilepsijas pacientiem, ir izmainīta jonu kanālu funkcija. Kā iepriekš aprakstīts, jonu kanālu disfunkcija var būt iegūta vai iedzimta. Gēni, kas kodē jonu kanālu kvantitatīvās un kvalitatīvās īpašības, tiek ekspresēti gan galvas smadzenēs, gan sirdī. Par to, ka jonu kanāli vienlaicīgi palielina epilepsijas un kardiālu aritmiju risku, ir iegūta informācija no pētījumiem ar eksperimentāliem modeļiem (Goldman et al., 2009; Lehnart et al., 2008). Vienlaicīga epilepsijas un kardiālu aritmiju saistība aprakstīta arī cilvēku populācijā, piem., lādiņa atkarīgā kālija kanāla α apakšvienību kodējošā gēna KCNH2

mutācijas gadījumā (J. N. Johnson et al., 2009; Olberg et al., 2018; Zamorano-León et al., 2012), lādiņa atkarīgā nātrija kanāla α apakšvienību kodējošā gēna SCN5A mutācijas gadījumā (Parisi et al., 2013; Tu et al., 2011) un kardiālā rianodīna kodējošā gēna RYR2 mutācijas gadījumā (Johnson et al., 2010). Uzsvērams būtu fakts, ka kardiālu kanalopātiju gadījumā ir aprakstīt daudzi gēni, kas tās nosaka, tomēr vairumā gadījumu šīs kanalopātijas nenosaka to, ka pacientam būs epilepsija, tāpēc sakarība, ka dažas mutācijas nosaka vienlaicīgu kardiālas kanalopātijas un epilepsijas risku, apraksta vienu no mehānismiem, kas saista epilepsiju ar kardiālām aritmijām, bet šāds mehānisms ir nozīmīgs tikai nelielai daļai epilepsijas pacientu.

SUDEP aspektā veiktā pētījumā tika analizēta biežāko garā QT izraisošo gēnu sastopamība epilepsijas pacientiem ar SUDEP sindromu, uzrādot, ka 7% ir kāda no mutācijām, kas rada garo QT sindromu, kas papildus skaidro SUDEP saistību ar kardiālām aritmijām (Bagnall et al., 2016), tomēr īpaši uzsvērams, ka lielākā daļa to SUDEP gadījumu, kuri reģistrēti video-EEG laikā, nenotiek ar pavadošu kardiālu aritmiju, tāpēc mehānisms nav nedz universāls, nedz arī dominējošs patoģenētiski.

Citā pētījumā, kurā tika analizētas QTc atšķirības pacientiem, kuriem attīstījās SUDEP, salīdzinot ar kontroles populāciju, netika atklātas atšķirības starp grupām, sekojošiem EKG parametriem: preiktāls QTc, iktāls QTc, postiktāls QTc, sirdsdarbības frekvencei, sirds ritma variabilitātei. Šajā pētījumā QTc asociācija ar SUDEP netika apstiprināta (Surges et al., 2010).

Kāda cita pētījuma rezultāti liecina, ka pacientiem, kas turpmākā novērošanas periodā (ārpus EKG reģistrācijas laika) miruši dēļ SUDEP, interiktālu epileptiformu izlāžu laikā EEG bija vērojams nozīmīgs QTc segmenta pagarinājums EKG, salīdzinot ar kontroles grupu, kam pētījuma novērošanas periodā neattīstījās SUDEP, tomēr arī šajā pētījumā nav zināms, vai SUDEP notika dēļ aritmijas. Pētījumā tika apstiprināta repolarizācijas traucējumu esamība SUDEP populācijā vismaz brīžos, kad notiek epileptiformas izlādes EEG, bet rezultāti nepierāda kardiālās repolarizācijas nozīmi SUDEP patoģenēzē (Tavernor et al., 1996). Jāuzsver, ka šis pētījums tikai veikts vēl pirms aprakstītiem SUDEP gadījumi video-EEG monitorēšanas vienībā, kuros tika izpētītas sirdsdarbības un elpošanas izmaiņas SUDEP laikā.

Atrade varētu likties pretrunīga, tomēr jāatceras, ka lielākā daļa SUDEP gadījumu nav saistīti ar aritmiju. Svarīgs fakts, kam būtu jāpievērš uzmanība, vērtējot augstākminēto pētījumu rezultātus ir tāds, ka, iespējams, repolarizācijas izmaiņas

epilepsijas pacientiem nosaka nevis SUDEP gadījumus, bet palielinātu pēkšņas kardiālas nāves risku epilepsijas populācijā, kas arī pamato disertācijas pētījumu.

1.7. Elektrokardigrammas parametri epilepsijas populācijā

1.7.1. Iktālas elektrokardiogrāfiskas izmaiņas

Indivīdiem ar epilepsiju lēkmes laikā vēro provocētas sirdsdarbības frekvences izmaiņas, kā arī sirds ritma un vadīšanas sistēmas traucējumus. Sirds ritma un/vai repolarizācijas traucējumi lēkmes vai 3 minūšu laikā pēc tās ir aprakstīti 39% no 43 pacientiem ar refraktāru fokālu epilepsiju video-EEG monitorēšanas laikā (Nei et al., 2000). Visbiežākā EKG izmaiņa, kas saistīta ar epileptiskām lēkmēm, ir iktāla tahikardija (lēkmes brīža tahikardija); to definē kā sīnusa tahikardiju (sirds ritms >100 reizes minūtē), kas rodas īsi pirms, lēkmes laikā un īsi pēc tās, un sastopama 64-96% pacientu atkarībā no lēkmes veida (Blumhardt et al., 1986; Keilson et al., 1989; Marshall et al., 1983). Sirdsdarbības frekvences palielināšanās ir vērojama ne tikai lielākajā daļā klīniski simptomātisku lēkmju gadījumu, bet arī vairumā subklīnisku lēkmju (kuras var identificēt tikai EEG) gadījumos. Ir novērots, ka sirds ritma izmaiņu raksturīpašības lēkmju laikā un pēc tām katram konkrētam indivīdam ir līdzīgas (Smith et al., 1989). Iktālas tahikardijas raksturs nav atkarīgs no tā, vai lēkmes ir fokālas vai ģeneralizētas (Keilson et al., 1989). Par patoģenētiski nozīmīgu apraksta insulārās garozas iesaisti epilepsijas lēkmes laikā- labās insulas kairinājums izraisa tahikardiju, šāds mehānisms ir izpētīts kortikālās stimulācijas pētījumos (Oppenheimer et al., 1992). Aprakstītajai sakarībai atbilst arī novērojumi, ka temporālas epilepsijas gadījumā iktālu tahikardiju novēro biežāk nekā ekstratemporālas epilepsijas gadījumā (Freeman & Schachter, 1995; Galimberti et al., 1996).

Iktāla bradikardija ir daudz retāk novērojams fenomens un tā biežāk skar pacientus ar temporālās daivas epilepsiju, bez pārliecinoši prevalējoša biežuma no kādas no galvas smadzeņu puslodēm (Britton et al., 2006). Pretēji klīniskajiem datiem, kortikālās stimulācijas laikā bradikardiju biežāk izraisa kreisās puslodes insulārās garozas vai *amygdala* kairinājums (Healy & Peck, 1997; Oppenheimer et al., 1992). Bradikardiju dažādos pētījumos par medikamentu rezistentu epilepsiju vēro 3.3% - 7.2% lēkmju gadījumos (Odier et al., 2009; Schernthaner et al., 1999).

Iktāla asistolija ir reti sastopama un dažādos pētījumos tās prevalence ir no 0.27% līdz 0.4% pacientu (Rocamora et al., 2003; Schuele et al., 2007). Iktālu asistoliju klīniskajā praksē biežāk vēro kreisās puslodes fokālas epilepsijas gadījumā (Rocamora et al., 2003). Vairumā gadījumu iktāla asistolija ir pašlimitējoša un ilgst apmēram 20 sekundes (Van Der Lende et al., 2016).

ST segmenta depresijas elektrokardiogrammā (EKG), kas liecina par iespējamu miokarda išēmiju lēkmju laikā, tiek novērota ap 40% pacientu ar refraktāru fokālu epilepsiju toniski-kloniskas lēkmes laikā (Simona Tigaran et al., 2003), bet fokālu motoru lēkmju gadījumā bez apziņas traucējumiem vai absansu lēkmju gadījumā šādas izmaiņas nekonstatē (Tigaran et al., 1997). Tomēr miokarda infarkta attīstība epilepsijas lēkmes laikā tiek novērota ārkārtīgi reti, literatūrā pieejami vien gadījumu sēriju apraksti konvulsīvu, nekonvulsīvu lēkmju laikā (Montepietra et al., 2009) vai status epilepticus (Sechi et al., 1985) laikā, retos gadījumos miokarda infarkts var attīstīties arī īsu konvulsīvu lēkmju laikā (Chin et al., 2004).

Lēkmes laikā pagarinātu QTc intervālu novēro 4.8% pacientu, bet īsu QTc 3.8% pacientu (Moseley et al., 2011).

Informācija no ilgtermiņa video-EEG monitorēšanas vienībām liecina, ka 21-39% pacientu ar medikamentu rezistentu epilepsiju ir iktāli vai peri-iktāli tiek reģistrēta kāda EKG patoloģija, tajā skaitā, asistole, supraventrikulāra tahikardija, ātriju fibrilācija, ST segmenta elevācija (Nei et al., 2000). Lai gan lielākajā daļā gadījumu šīs izmaiņas ir pašlimitējošas, tiek lēsts, ka 10% gadījumu tās ir potenciāli bīstamas (Opherk et al., 2002). Visbiežākā klīniski nozīmīgā EKG atradne ilgtermiņa video-EEG laikā, ir iktāla asistolija, ko konstatē 0.318% pacientu (95% CI 0.316-0.32%) (Lanz et al., 2011). Lai gan atradne ir reta, jāņem vērā, ka šādi dati tiek iegūti no dažu dienu ilgas monitorēšanas rezultātā, tātad, no nelielas daļas kopējā lēkmju daudzuma katram individuālam pacientam. Interesi izraisa pētījums, kurš veikts medikamentu rezistentas fokālas epilepsijas pacientiem ar EKG cilpas rakstītāja implantāciju un elektrokardiogrammas pierakstu līdz 18 mēnešiem. Lai gan lēkmju īpatsvars, kuru laikā vēroja iktālu bradikardiju, nebija biežāks kā citos pētījumos (2.1%), izvērtējot individuālus pacientus, 21% pacientu tika novērota kāda iktālas bradikardijas vai asistolijas epizode, 16% pacientu šī atradne tika vērtēta kā potenciāli fatāla un notika izšķiršanās par kardiostimulatora implantāciju (Rugg-Gunn et al., 2004). Atradne norāda, ka lielai daļai pacientu dažas no lēkmēm noris ar potenciāli bīstamām EKG

izmaiņām. Tātad, sirds ritma traucējumu nozīmīgums (smagums) var atšķirties starp vienu un otru lēkmi.

1.7.2. Interiktālas elektrokardiogrāfiskas izmaiņas

Apskatot jautājumu par interiktāliem (starplēkmju) kardiāliem traucējumiem īstermiņā, epilepsijas pacientiem augsta riska kardiālas aritmijas EKG monitorēšanā relatīvi īsā laika periodā (līdz 24 stundām) netiek konstatētas biežāk nekā vispārējā populācijā (Keilson et al., 1987). Šāda vienkāršota pieeja jautājumam rada iespaidu, ka aritmiju biežums epilepsijas pacientiem nav biežāks nekā populācijā.

Pētījumos, kas veikti par elektrokardiogrammas izmaiņām epilepsijas populācijā, pārsvarā tikuši apskatīti elektrokardiogrammas vispārējie raksturlielumi (sirdsdarbības frekvence, ritms, PR intervāls, QRS, QTc intervāls) (Dogan et al., 2010; Drake et al., 1993; Kishk et al., 2018; Krishnan & Krishnamurthy, 2013; Ramadan et al., 2013), un pārsvarā analīze tikusi veikta par kambaru repolarizācijas fāzi (QT intervālu), dažos pētījumos QTc intervāla analīze bijusi kā vienīgais interesējošais EKG raksturlielums. Lai gan pētījumu dati ir pretrunīgi, dominē rezultāti, kas uzrāda garākus QTc epilepsijas pacientiem (de Sousa et al., 2017; Dogan et al., 2010b; Drake et al., 1993; Kishk et al., 2018b; Lamberts et al., 2015b; G. Neufeld et al., 2009). Citu pētījumu dati uzrāda no kontroles populācijas neatšķirīgus QTc (Krishnan & Krishnamurthy, 2013b) vai īsākus QTc (Ramadan et al., 2013; Teh et al., 2007).

Vienā pētījumā apraksta kardiālas nāves EKG riska marķierus (Lamberts et al., 2015b), kā arī citā nesenā pētījumā, līdzīgi kā šajā disertācijas pētījumā veikta plašāka EKG parametru analīze, piem, Hisa zaru blokādes, ātriju pārslodzes, kambaru pārslodzes, kambaru hipertrofijas pazīmju analīze (de Sousa et al., 2017), tomēr šo parametru saistība ar nāvi vēlīnā periodā epilepsijas pacientiem nav analizēta.

Pirmais pētījums, kurā uzrādīta kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmju biežāka sastopamība epilepsijas pacientiem (12.9% pacientu), publicēts 2017. gadā (de Sousa et al., 2017). Fakts, ka epilepsija pacientiem ir lielāks kreisais priekškambaris, iepriekš apstiprināts arī pētījumos, kuros analizēti EHO-kardioskopijas dati (Ramadan et al., 2013).

Priekškambaru elektrofizioloģija tiek atspoguļota P vilnī (depolarizācija un priekškambara kontrakcija), bet PR intervāls atspoguļo visu atriālo kardiālā cikla fāzi, ieskaitot elektrofizioloģisko pauzi, kas notiek atrioventrikulārajā savienojumā (Becker,

2006). P viļņa garums ir asociēts ar kardiovaskulāro un visu iemeslu mirstību vispārējā populācijā (Magnani et al., 2011). Pagarināts PR intervāls ir asociēts ar biežāku ātriju fibrilāciju (HR, 2.06; 95% CI, 1.36-3.12; $P < .001$) un palielinātu nāves risku (HR, 1.44, 95% CI, 1.09-1.91; $p=0.01$) vispārējā populācijā (Cheng et al., 2009). Zināms, ka PR intervāls ir garāks epilepsijas pacientiem (de Sousa et al., 2017; Krishnan & Krishnamurthy, 2013b).

1.7.3. Pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri

Pētījumu skaits, kuros tiek analizēti kardiālās nāves riska marķieri epilepsija spacientiem ir ierobežots. Vienā pētījumā, izmeklējot pacientus ar rutīnas EKG, tika analizēti trīs kardiālas nāves riska marķieri. Tika noskaidrots, ka agrīnas repolarizācijas aina (koriģētais OR=2.4, 95% CI 1.1-5.5) un izteikta QTc intervāla pagarināšanās (vīriešiem >450 ms, sievietēm >470 ms) (koriģētais OR=9.9, 95% CI 1.1-1317.7) ir biežāk sastopama epilepsijas pacientiem, bet Brugada EKG aina ir sastopama tik pat bieži kā kontroles grupai (Lamberts et al., 2015b). Pagarināts QTc šajā pētījumā tika konstatēts 5% epilepsijas populācijas pacientu, tomēr pētījumā netika analizēts, vai EKG parametriem ir saistība ar pēkšņu kardiālu nāvi. Gadījumu kontrolētā pētījumā pacientiem ar epilepsiju biežāk sastapa agrīnas repolarizācijas EKG ainu (9.7%; OR=2.89; 95% CI=0.56-14.96), kā arī pacientiem bija garāks P vilnis, garāks PR intervāls, garāks QTc intervāls, biežāka kreisā ātrija pārslodzes pazīmes (de Sousa et al., 2017). Jaunākais pētījums par repolarizācijas izmaiņām epilepsijas pacientiem uzrāda, ka pagarināts QTc epilepsijas pacientiem novērojams 8.4% pacientu, salīdzinot ar 2% kontroles populācijā ($P<0.001$). Šajā pētījumā uzrādītā pagarinātā QTc prevalence bija lielāka nekā citos pētījumos, lai gan par QTc pagarinājumu tika uzskatītas vērtības ≥ 440 ms vīriešiem un ≥ 450 ms sievietēm, kas ietver arī "robežvērību" pagarinājumus, pie tam diagnostiskajos kritērijos paredzēts izteiktāks QTc pagarinājums pagarināta QTc noteikšanai. Arī Brugada EKG aina bija biežāk sastopama epilepsijas pacientiem (Kishk et al., 2018b).

Agrīnā pēclēkmes periodā video-EEG izmeklējumā apraksta patoloģisku QTc saīsinājumu 17 no 24 (68%) pacientiem ar medikamentu rezistentu epilepsiju pirmsķirurģiskā izmeklēšanas laikā (Surges et al., 2010).

Daļai pacientu notiek nozīmīga QTc pagarināšanās tieši epilepsijas lēkmes laikā, turklāt, gan pacientiem ar iniciāli normālu, gan pagarinātu QTc intervālu (Brotherstone

et al., 2010). Pēclēkmes QTc pagarinājums var būt pārejošs, ja salīdzina EKG, kas veikts 2 stundu laikā pēc lēkmes ar kontroles EKG pēc 1-9 dienām (Kändler et al., 2005). Pētījumā tika izmantota Framinghamas formula QTc izvērtēšanai epilepsijas pacientiem, tas publicēts 2017.gadā un ir pirmais pētījums epilepsijas populācijā, kurā izmantota šī korekcijas pēc sirdsdarbības frekvences metode (de Sousa et al., 2017).

1.7.4. Pretepilepsijas līdzekļu lietošana un repolarizācijas izmaiņas

Pētījumos, kuri veltīti pretepilepsijas līdzekļu ietekmei uz EKG parametriem, pārsvarā tiek analizētas repolarizācijas izmaiņas. Pretepilepsijas līdzekļu saistība ar QTc pagarināšanu nav apstiprināta vairākos veiktajos pētījumos (Akalın et al., 2003; Dogan et al., 2010b; Lamberts et al., 2015b; Saetre et al., 2009). Vienā pētījumā, kurā analizēts QTc pirms un pēc medikamentu terapijas uzsākšanas, atklāts, ka augstāka karbamazepīna koncentrācija saistīta ar īsāku QTc (Saetre et al., 2009). Vienā pētījumā atklāts, ka pretepilepsijas medikamentu politerapija ir saistīta ar garāku QTc (de Sousa et al., 2017), tomēr politerapija liecina par medikamentu rezistentu epilepsiju, kas, kā zināms, ir saistīta ar garāku QTc. Gadījumu kontroles pētījumā tika analizēta lietoto pretepilepsijas medikamentu un politerapijas ietekme uz sekojošiem EKG parametriem: P vilnis, PR intervāls, QTc, Hisa kūlīša zaru blokādes, bet atšķirības starp grupām netika atklātas. Epilepsijas pacientu grupas padziļinātā analizē atklāja, ka P vilnis bija vairāk pagarināts, pacientiem, kuri lietoja nātrija kanālu blokatorus, salīdzinot ar valproātu terapiju (de Sousa et al., 2017). Vienā gadījuma ziņojumā aprakstīta atrioventrikulāras blokādes atrade nātrija valproātu lietojošam pacientam, tā izzuda pēc medikamenta devas redukcijas (Davutoglu et al., 2017). Rufinamīds un primidons saīsina QT intervālu (Cheng-Hakimian et al., 2006; DeSilvey & Moss, 1980; Schimpf et al., 2012), tomēr neviens no distertācijas pētījuma pacientiem nelietoja nevienu no šiem diviem medikamentiem. Vienā pētījumā aprakstīta karbamazepīna un gabapentīna asociācija ar pēkšņas kardiālās nāves risku (Bardai et al., 2015), tomēr pētījums tiek kritizēts par to, ka nepietiekami ir ņemti vērā jaucējfaktori kā blakusslimības, kuras noteikušas attiecīgo medikamentu izvēli terapija, tāpēc atrade varētu lielākā mērā atspoguļot blakusslimību (kardiovaskulāro, cukura diabēta), ne medikamentu ietekmi uz kardiālās nāves risku (Bauer et al., 2015).

1.8. Atkārtotu krampju lēkmju riska aspekti iepriekš veiktos pētījumos

1.8.1. Lēkmju rekurences risks un tā nozīmīgums.

Epilepsija raksturojas ar galvas smadzenēm piemītošu predispozīciju attīstīties neprovocētām lēkmēm.

Par neprovocētām sauc tādas lēkmes, kas attīstās, nepastāvot potenciāli izraisošam klīniskam stāvoklim, vai arī tās attīstās pēc laika intervāla, kurā attīstītos akūta simptomātiska krampju lēkme (Beghi et al., 2010). Ir zināms, ka pēc vienas neprovocētas lēkmes risks atkārtotai lēkmei ir 40-52% (Berg & Shinnar, 1991). Risks atkārtotai lēkmei pēc 2 neprovocētām lēkmēm nākamo 4 gadu laikā ir 73% (95% CI= 59-87%), turpmāko lēkmju risks saglabājas nemainīgi augsts, t.i. pēc trešās lēkmes risks nākamajai ir 76% (95% CI= 60-91) (Hauser et al., 1998). Tā kā minētie lēkmju rekurences riski, pat pielietojot ticamības intervālu galējās vērtības, ir statistiski ticami atšķirīgi, vienu lēkmi neuzskata par epilepsiju, bet divas neprovocētas lēkmes tiek uzskatītas par epilepsiju. Minētā sakarība ir pamats, kāpēc viena neprovocēta lēkme un epilepsija tiek uzskatīta par klīniski atšķirīgiem stāvokļiem.

Kopumā, tā kā pēc vienas neprovocētas lēkmes risks rekurencei ir relatīvi zems un lielākajai daļai pacientu lēkmes neatkārtosies, ir vispārpieņemts princips, ka pretepilepsijas terapija parasti netiek nozīmēta pēc pirmās lēkmes. Tāpat pretepilepsijas terapijas neuzsākšana pēc pirmās neprovocētas lēkmes nemaina ilgtermiņa prognozi lēkmju rekurencei, t.i. epilepsijas attīstībai (Krumholz et al., 2015), kā arī nepalielina mirstību (Leone et al., 2011).

Plašos multicentru randomizētos pētījumos ir noskaidrots rekurences risks neprovocētām lēkmēm: FIR.S.T. pētījumā atkārtota lēkme pēc pirmās neprovocētas lēkmes bija attiecīgi 18%, 28%, 41% un 51% pacientu pēc 3, 6, 12 un 24 mēnešiem. Pētījumā ilgākā laika periodā, jeb MESS pētījumā rekurence bija attiecīgi 26%, 39%, 51% un 52% pēc 6 mēnešiem, 2, 5 un 8 gadiem pēc pirmās lēkmes (Marson et al., 2005). Citā pētījumā, kurā analizēja atkārtotas lēkmes pēc pirmās neprovocētas lēkmes tika konstatēta rekurence attiecīgi 14%, 29%, 34%, 39% pēc 1, 3, 5 un 7 gadiem pēc pirmās ģeneralizētās lēkmes (Hauser et al., 1990).

Tomēr, ja pacientam pēc vienas neprovocētas lēkmes risks atkārtotai lēkmei ir tāds pats, kāds pēc divām neprovocētām lēkmēm, tad arī pēc vienas lēkmes ir uzstādāma epilepsijas diagnoze (Fisher et al., 2014a). Šāds risks atkārtotai

neprovocētai lēkmei piemīt pirmreizējām vēlīnām simptomātiskām lēkmēm, t.i. neprovocētām lēkmēm, kas attīstās indivīdiem ar zināmu anamnēzi tādām CNS bojājumam, kas rada ievērojamu risku turpmākai epilepsijai, piem., galvas smadzeņu traumatisks bojājums, cerebrovaskulārs bojājums, CNS infekcija, statiska encefalopātija kopš dzimšanas, kas izpaužas ar garīgu atpalcību vai bērnu cerebrālo trieku (Annegers & Rocca, 1996; ILAE, 1993). Atkarībā no galvas smadzeņu bojājuma etioloģijas pēc pirmās neprovocētās lēkmes ir uzrādīts šāds risks atkārtotai neprovocētai lēkmei: cerebrālam infarktā 71.5% (95% CI = 59.7–81.9%), CNS infekcijai 63.5% (95% CI = 21.2–98.6%), un traumatiskam smadzeņu bojājumam 46.6% (95% CI = 30.4–66.3%), ticamības intervālā iekļaujoties riskam, kāds nepieciešams epilepsijas diagnozes uzstādīšanai (Hesdorffer et al., 2009). Traumatiska smadzeņu bojājuma nozīme rekurences prognozē pierādīta arī citos pētījumos, un tā atkarīga no galvas traumas veida, un šādi ar palielinātu risku rekurencei traumu veidi kopumā raksturojas ar plašu smadzeņu bojājuma apjomu datortomogrāfijas (CT) attēlos un neiroķirurģiskas ārstēšanas nepieciešamību (Englander et al., 2003). Ja vēlīnas simptomātiskas lēkmes apskata kā grupu, tad pacientiem, kuriem ir galvas smadzeņu strukturāls bojājums (galvas smadzeņu traumatisks bojājums, cerebrovaskulārs bojājums, CNS infekcija, statiska encefalopātija kopš dzimšanas, kas izpaužas ar garīgu atpalcību vai bērnu cerebrālo trieku), 1 līdz 5 gadus pēc pirmreizējas neprovocētās lēkmes novēro 2.55 reizes (95% CI= 1.44–4.51) augstāku risku atkārtotai lēkmei par risku pacientiem ar nezināmu lēkmju iemeslu (bez strukturāla CNS bojājuma). No citiem riska faktoriem rekurencei 1 līdz 5 gadus pēc pirmās neprovocētās lēkmes jāpiemin epileptiformas (epilepsijai raksturīgām) izmaiņas elektroencefalogrammā (RR=2.16; 95% CI=1.07–4.38), salīdzinot ar pacientiem bez epileptiformām izmaiņām EEG, Toda paralīze lēkmes laikā (RR=1.94; 95% CI=1.18-4.51), bet multiplas lēkmes/status epilepticus pirmās lēkmes laikā nav nozīmīgs risa faktors rekurencei (RR= 1.47, 95% CI=0.87-2.47) (Hauser et al., 1990). Patoloģiskām izmaiņām galvas smadzenēs datortomogrāfijas izmeklējumā (cerebrāla atrofija, arahnoidālas cistas, cerebrovaskulāra slimība) pirmās lēkmes gadījumā rekurences risks laika posmā no 1-4 gadiem ir 2.44 (95% CI 1.09–5.44), salīdzinot ar pacientiem bez izmaiņām datortomogrāfijā (Hui et al., 2001). Patoloģiskas izmaiņas elektroencefalogrammā palielina risku rekurencei arī tādos gadījumos, ja pētīti tiek epilepsijas gadījumi, kad nav norādes par strukturālu galvas smadzeņu bojājumu attēldiagnostikā, un nav zināms epilepsiju izraisošs simptomātisks iemesls (Das et al.,

2000). Pacienti ar nakts lēkmēm ir lielāks risks rekurenci laika posmā no 1-4 gadiem pēc pirmās lēkmes, salīdzinot ar pacientiem ar dienas lēkmēm RR=2.1 (95% CI= 1.0–4.3) (Bora et al., 1995).

1.8.2. Akūtas simptomātiskas lēkmes un rekurences risks

Akūtas simptomātiskas lēkmes jāatšķir no neprovocētām lēkmēm, kā arī tās atsevišķi jāizdala epidemioloģiskās analīzes nolūkiem (Beghi et al., 2010). Akūtām simptomātiskām lēkmēm un neprovocētām lēkmēm ir dažāds rekurences un mirstības risks, tāpēc tās tiek uzskatītas par atšķirīgām bioloģiskām vienībām (Hesdorffer et al., 2009). No visām afebrilām (ar drudzi nesaistītām) lēkmēm akūtu simptomātisku lēkmju īpatsvars ir apmēram 40% (Hauser & Annegers, 1996). Plaši pielietotais jēdziens *provocēta lēkme* ir sinonīms jēdzienam *akūta simptomātiska lēkme*, ar šo jēdzienu izprotot lēkmes, kas attīstās sistēmiska smadzeņu bojājuma laikā vai ir asociētas ar laika ziņā nesenu sistēmisku smadzeņu bojājumu (metabolu, toksisku, strukturālu, infekciozu vai iekaisīgu bojājumu) (ILAE, 1993), turpretī epilepsija ir pastāvīga predispozīcija attīstīties lēkmēm. Jēdziens *laika ziņā nesens (tuvs)* atšķiras atkarībā no etioloģiskā faktora, bet parasti šis laika periods ir 7 dienas pēc akūta strukturāla smadzeņu bojājuma, bet šis laika posms var būt ilgāks, ja etioloģiskā faktora akūtā ietekme uz CNS nav beigusies (Annegers et al., 1995). Lai gan personām, kuras tiek pakļautas šādam akūtam smadzeņu bojājumam, dažreiz ir risks turpmāk attīstīties epilepsijai, parasti akūtās simptomātiskās lēkmes neatkārtojas, ja neatkārtojas to izraisošais etioloģiskais faktors. Pacienti ar akūtām simptomātiskām lēkmēm netiek rekomendēta ilgtermiņa pretepilepsijas terapija, ja lēkmju rekurences risks ir zemāks par rekurences risku neprovocētām lēkmēm, t.i., ja nav riska epilepsijai. Dažiem akūtu simptomātisku lēkmju cēloņiem ir nepieciešama pretkrampju terapija, ja to pastāvēšanas ilguma dēļ tie var izraisīt atkārtotas akūtas simptomātiskas lēkmes un kaitējumu (Annegers et al., 1995; Beghi et al., 2010; Leung et al., 2010). Piemēram, cilvēkam ar akūtu intracerebrālu hemorāģiju un krampju lēkmi, atkārtota lēkme varētu pasliktināt atveseļošanos pēc hemorāģijas, tāpēc īslaicīga pretepilepsijas terapija būtu ieteicama.

Pētījumā, kurā tika apskatīts lēkmju rekurences risks pēc akūtas simptomātiskas lēkmes, tika noskaidrots, ka risks atkārtotai neprovocētai lēkmei 2 gadu laikā ir zems-12%, bet risks atkārtotai akūtai simptomātiskai lēkmei ir 32%, turklāt rekurencei

notiekot vidēji pēc 20.5 dienām pēc pirmās lēkmes. Divu gadu mortalitāte pēc akūtas simptomātiskas lēkmes bija 30%, pie tam lielākā mortalitāte bija drīz pēc akūtas simptomātiskas lēkmes- 8% pēc 1 mēneša un 20% pēc 5 mēnešiem. SMR pacientiem ar akūtu simptomātisku lēkmi bija 8.2. Pēc multivariātu analīzes, tikai patoloģisku izmaiņu atradne CT un progresīvs simptomātisks iemesls bija paredzoši mortalitātei pēc 2 gadiem, bet citi iemesli kā atkārtotas akūtas lēkmes, epileptiformas izmaiņas EEG, multiplu iemeslu lēkmes un status epilepticus nepalielināja mirstību pēc 2 gadiem. No minētajiem analizētajiem riska faktoriem tikai epileptiforma EEG akūtā periodā uzrādīja risku lēkmju rekurenci 2 gadu laikā (OR=16; 95% CI=4.08–62.7) (Leung et al., 2010). Tātad, akūta simptomātiska lēkme ir ar zemu risku turpmākām neprovocētām lēkmēm, bet akūtas simptomātiskas lēkmes mēdz atkārtoties apmēram trešdaļai pacientu. Lēkmju rekurences risks un tā iemesli ir viens no pētāmajiem aspektiem manā promocijas darbā.

Citā pētījumā par lēkmju rekurences risku pacientiem pēc akūtas simptomātiskas lēkmes un pirmās neprovocētās lēkmes dēļ statistiska galvas smadzeņu bojājuma (pēc CNS infekcijas, cerebrāla infarkta un traumatiska smadzeņu bojājuma) tika konstatēts, ka 30 dienu mirstības risks pacientiem pēc akūtas simptomātiskas lēkmes bija 8.9 reizes lielāks, nekā pēc neprovocētas lēkmes (95% CI= 3.5–22.5), bet nākamo 10 gadu laikā risks neatšķīrās, kas liecina, ka galvenais mortalitātes iemesls ir lēkmi izraisošās patoloģijas akūtā ietekme. Risks 10 gadu laikā piedzīvot otro neprovocēto lēkmi bija par 80% zemāks pacientiem ar akūtu provocētu lēkmi pēc CNS infekcijas, cerebrāla infarkta un traumatiska smadzeņu bojājuma, salīdzinot ar tiem pacientiem, kuriem novēroja neprovocētu lēkmi pēc šādu pašu iemeslu CNS bojājuma gadījumiem (RR=0.2; 95% CI= 0.2–0.4), jeb, izvērtējot pēc etioloģijas: cerebrālam infarktam pēc pirmās akūtās simptomātiskas lēkmes 33.0% (95% CI = 20.7–49.9%), traumatiskas smadzeņu bojājumam pēc pirmās akūtas simptomātiskas lēkmes 13.4% (95% CI = 7.0–24.8%), CNS infekcijai pēc pirmās akūtas simptomātiskas lēkmes 16.6% (95% CI = 9.5–28.0%) (Hesdorffer et al., 2009). Minētais apliecina, ka pēc akūtas simptomātiskas lēkmes risks atkārtotai lēkmei nesasniedz tādu rekurences risku, kāds tas ir epilepsijas gadījumā, lai gan ir iegūts galvas smadzeņu bojājums.

Lēkmes tiek uzskatītas par akūtām simptomātiskām lēkmēm, ja tās attīstās 7 dienu laikā kopš akūta cerebrovaskulāra notikuma, traumatiska smadzeņu bojājuma, intrakraniālas operācijas vai CNS infekcijas, CNS iekaisīgas (autoimūnas) slimības. CNS infekciju gadījumā šis periods var paildzināties, ja turpinās akūtā infekcija, uz ko

norāda laboratoriskie vai klīniskie infekcijas rādītāji (ILAE, 1993). Metabolie, toksiskie un bioķīmiskie traucējumi arī var izraisīt akūtas simptomātiskas lēkmes, un tās galvenokārt ir saistītas ar strauju metabolo, toksisko un bioķīmisko, t.sk. elektrolītu koncentrācijas maiņu. Praktiskos nolūkos, lai bioķīmiskās novirzes saistītu ar lēkmes notikumu, analīzes jāņem 24 stundu laikā kopš lēkmes. Bioķīmisko rādītāju vērtību novirzes, kuru gadījumā lēkmes tiek uzskatītas par provocētām, pētījumos ir aprēķinātas no gadījumu grupu analīzes vidējiem rādītājiem summā ar pozitīvām vai negatīvām standartdeviācijas vērtībām, tādējādi iegūstot iespējami specifiskākas augšējās un apakšējās robežvērtības (Beghi et al., 2010). Ar alkohola lietošanu saistītās lēkmes arī ir akūtas simptomātiskas lēkmes, tām tiek izdalīti divi apakštīpi- *alkohola atcelšanas lēkmes* un *alkohola provocētas lēkmes* (ILAE, 1993). Lēkmes, kas notiek veicinošos apstākļos kā miega deprivācija, tiek uzskatītas par neprovocētām, jo miega deprivācija par sevi nav pietiekams apstāklis, lai izraisītu akūtas simptomātiskas krampju lēkmes definīcijā aprakstīto sistēmisko smadzeņu bojājumu (Lawn et al., 2014).

No komorbiditāšu viedokļa, nav atšķirības komorbiditāšu biežumam pacientiem bez rekurentām lēkmēm un ar rekurentām lēkmēm pēc pirmās provocētās vai neprovocētās lēkmes (Phabphal et al., 2013).

1.8.3. Sērijveida lēkmes

Par sērijveida lēkmēm jeb lēkmju sēriju tiek uzskatītas vairākas viena otrai sekojošas lēkmes ar pilnīgu atgūšanos starp tām, kas ir netipiski personas ierastajam lēkmju biežumam. Pastāv vairākas definīcijas par to, cik lēkmēm un cik ilgā laika periodā ir jāatkārtojas, lai tās tiktu uzskatītas par sērijveida lēkmēm. Bioloģiskas pamatojums definīcijām tiek balstīts pētījumu rezultātos, kuros noskaidrots, ka lēkmes, kas notiek 8 stundu laika periodā viena pēc otras, ticamāk attīstās vienā un tajā pašā galvas smadzeņu daļā (Haut, 2006) un vienā un tajā pašā smadzeņu puslodē (Haut et al., 1997), ja salīdzina ar garāku starplēkmju periodu. Tāpēc, biežāk tiek pielietota definīcija par 3 vai vairāk lēkmēm 24 stundu laikā (starplēkmju periods ir 8 vai mazāk stundas) (Haut et al., 2005; Martinez et al., 2009), bet citās definīcijās pielietojot 2 vai vairāku lēkmju kritēriju 6 stundu laikā (Jafarpour et al., 2019) vai 2 līdz 4 lēkmes 48 stundu laikā (Asadi-Pooya et al., 2016), kā arī 2 vai vairākas lēkmes 24 stundu periodā (Hauser et al., 1998). Šādas atkārtotas lēkmes diennakts laikā no epilepsijas

prognostiskā viedokļa (lēkmju ilgtermiņa rekurences riska) tiek uzskatītas par vienu lēkmi, jo tās nemaina ilgtermiņa risku. Iemesls šādai ietekmei skaidrojams ar iepriekš aprakstīto, ka visticamāk īstermiņā atkārtotās lēkmes ir rezultāts vienam un tam pašam etioloģiskam momentam, kas nepaspēj pāriet īsajā laika periodā starp lēkmēm (Kho et al., 2006a). Lai gan šāda īstermiņa atkārtotu lēkmju uzskatīšana par vienu, ir labi izpētīta ilgtermiņa prognozē, kas nebūt netiek apšaubīta, ir maz zināma atkārtoto lēkmju prognostiskā nozīme īstermiņā, pētījumiem galvenokārt pievēršot uzmanību sērijveida lēkmju riska faktoriem (Chen et al., 2017) terapijai vai status epilepticus riskam (Haut, 2006), tāpēc īstermiņa prognozes riska aspekts ir uzsvērts manā promocijas darbā. Kopumā sērijveida lēkmes tiek uzskatītas par biežu, bet nepietiekami pētītu epilepsijas fenomenu (Komaragiri et al., 2016). Klīniskajā praksē sērijveida lēkmju ārstēšana un aprūpe (stacionēšana) tiek organizēta atbilstoši to zināmajam augstajam riskam status epilepticus attīstībai.

1.9. Rekurences un slimības norises komplikāciju biežums un riska marķieri iepriekš veiktos pētījumos

1.9.1. Rekurence epilepsija pacientiem- īsā laika periodā ambulatori

Viens no retajiem pētījumiem par lēkmju rekurenci īsā laika periodā iekļauj visus pacientus ar krampju lēkmēm, nediferencējot, vai tie ir ar epilepsijas lēkmēm vai ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm, kuri ambulatori atteikušies no hospitalizācijas. Pētījumā netika iekļauti pacienti ar pirmreizējām krampju lēkmēm. No iekļautajiem 52 pacientiem 72 stundu laikā kopš lēkmes, pēc kuras tika izsaukta neatliekamā medicīniskā palīdzība, 5.8% pacientu notika atkārtota lēkme (Mechem et al., 2001). Minētais atbalsta pamatojumu, ka lielākajai daļai pacientu (94.2%) nenotiks atkārtotas lēkmes, tāpēc pacientus nestacionēt ir relatīvi droši. Tomēr šāda pētījuma rezultāti jāvērtē kritiski, jo tie balstīti uz pacienta atteikumu, tātad, pacienta relatīvi labu stāvokli un spēju adekvāti pieņemt lēmumus pēc lēkmes. Šāds pacienta vispārējais stāvoklis ne vienmēr ir iespējams epilepsijas gadījumā, tāpēc pētījums reprezentē klīniski vieglāk noritošas lēkmes un nevar tikt attiecināms uz visu epilepsijas pacientu populāciju. Promocijas darbā iekļautās pacientu grupas ļauj precīzāk vērtēt lēkmju rekurenci pacientiem, kuri tiek stacionēti ar pirmreizēju lēkmi vai atkārtotām epilepsijas lēkmēm.

1.9.2. Pirmreizējas lēkmes rekurences risks 24 stundu laikā uzņemšanas nodaļā

Retrospektīvā analīzē uzņemšanas nodaļā tika iesaistīti visi 247 pacienti, kuri pēc kārtas stacionēti ar pirmreizēju ģeneralizētu bezsamaņas-krampju lēkmi. Tika analizēts risks lēkmju rekurencei uzņemšanas nodaļā. Lēkmes prehospitāli bija notikušas mazāk nekā 24 stundas pirms stacionēšanas. Pacienti tika novēroti uzņemšanas nodaļā 24 stundas. Pētījumā tika iekļauti gan akūtu simptomātisku lēkmju pacienti (alkohola provocētas lēkmes, akūts cerebrāls infarkts, neirotinfekcija, akūta intrakraniāla hemorāģija, galvas trauma u.c.) un pacienti ar hroniskām izmaiņām galvas smadzenēs, kā arī bez fokāla strukturāla smadzeņu bojājuma. No pacientu kopskaita 37% bija alkohola provocētas lēkmes, un 23.9% pacientu bija bez noskaidrojamas lēkmju etioloģijas. Metabolas izmaiņas asinīs tika konstatētas 4.9% pacientu (nātrijs <120 mmol/L vai >150 mmol/L, glikēmija <2.5 mmol/L vai >15 mmol/L, kalciēmija <2 mmol/L vai >3 mmol/L, bet šo parametru nozīme rekurences aspektā netika analizēta. Datortomogrāfijas atrade bija normāla 47.3% pacientu, fokāls bojājums bija 34.4%, atrofija bija 18.2% pacientu. Pacientus ar atrofiju sagrupējot pēc etioloģijas, atrades sadalījums bija sekojošs: 15% atrofiju bija alkohola provocētu lēkmju grupā un tikai 3.2% grupā ar pacientiem bez alkohola provocētām lēkmēm. Kopumā rekurences risks uzņemšanas nodaļā bija 18.6%, no kuriem alkohola provocētu lēkmju grupā- 24.5%, pārējās grupās ar precizējamu etioloģiju- 17.2%, bet pacientiem bez precizējamai etioloģijas 8.5%. No analizētajiem rekurences marķieriem fokāls bojājums CT izmeklējumā un alkohola līmenis asinīs nepalielināja rekurences risku (Tardy et al., 1995). No promocijas darba minētais pētījums atšķiras ar to, ka analīzē tika iekļauti visi uzņemšanas nodaļas pacienti, ne tikai stacionētie, netika analizēts ilgāks periods par 24 stundām, netika analizēta atkārtotu lēkmju nozīme rekurencē, analizēto parametru skaits bija neliels. Jāpiebilst, ka vairākām pacientu grupām, atbilstoši mūsdienu kritērijiem, tiktu uzstādīta epilepsijas diagnoze, kam ir cita prognoze.

1.9.3. Lēkmju rekurence 24 stundu laikā uzņemšanas nodaļā pēc stacionēšanas ar lēkmēm

Uzsverams viens no pētījumiem, kurā izmantota metodoloģija, kas daļēji līdzinās promocijas darbā izmantotajai, lai gan analīzē tikai pirmās diennakts perioda lēkmju rekurenci. Pētījumā iekļautie 1025 pacienti tika iedalīti ar alkohola lietošanu saistītu

lēkmju, ar narkotiku lietošanu saistītu lēkmju, pirmreizēju lēkmju un iepriekš zināmu lēkmju (epilepsijas) grupā. Tika reģistrētas arī notikušās multiplās lēkmes pirms stacionēšanas. Pacienti tika novēroti īstermiņā, t.i. 6 līdz 24 stundas. Salīdzināti tika pacienti, kuriem lēkmes uzņemšanas nodaļā atkārtojās ar tiem pacientiem, kuriem lēkmes neatkārtojās. Kumulatīvā rekurence bija 16.3% pēc 6 stundām un 18.4% pēc 24 stundām kopš hospitalizēšanas. No pacientiem, kas saņem pretepilepsijas medikamentus, 46.5% tos bija atcēlušī pirms stacionēšanas lēkmes. Faktori, kas noteica lēkmju rekurenci bija: pretepilepsijas medikamentu atcelšana alkohola provocēto lēkmju grupā, alkohola atkarība (OR=1.32; 95% CI=1.03-1.67), Glasgovas komas skala <15 (OR=1.9; 95% CI=1.29-2.78), seruma glikoze >5 mmol/l (OR=1.68; 95% CI=1.37-2.1), un >=8.5 (OR=2.83; 95% CI=2.3-3.47). Faktori, kas nebija nozīmīgi rekurences riskam bija: vecums (šis parametrs bija nozīmīgs vienīgi univariātu analīzē vecumā virs 40 gadiem), temperatūra, pulsa frekvence, sistoliskais asins spiediens, diastoliskais asins spiediens (šis parametrs bija nozīmīgs vienīgi univariātu analīzē), nātrijs, urīnvielas līmenis asinīs. Pētījuma rezultātā izstrādāts rekurenci paredzošs tests, bet tas netika atzīts par pietiekami sensitīvu drošai rekurences paredzēšanai, lai spriestu par hospitalizāciju (Choquet et al., 2008).

12. tabula. Lēkmju risks pēc pirmreizējas lēkmes iepriekš veiktajos pētījumos						
	(Tardy et al., 1995)*	(Choquet et al., 2008)**				
Nātrijs		-				
Hiperglikēmija		+				
Strukturālas CT izmaiņas	-					
Pulsa frekvence		-				
Vecums		-				
↑sistol. TA		-				
↑diast. TA		-				
Glāzgovas komas skala <15		+				
Apzīmējumi: “+” – palielina risku lēkmēm, “-“ – nepalielina risku lēkmēm. *-pirmreizējai lēkmei. **- epilepsijas lēkmei, provocētu, pirmreizēju lēkmju grupām.						

1.9.4. Lēkmju risks alkohola atcelšanas sindroma laikā

Iepriekš aprakstītajā pētījumā pacientiem, kuriem, ārstējot alkohola atcelšanas sindromu, attīstījās lēkmes, salīdzinot ar pacientiem, kuriem tādas neattīstījās, nozīmīgi atšķirās sekojoši parametri: izteiktāk samazināts kopējais trombocītu skaits, (biežāk) trombocitopēnija ar rādītāju $<150 \times 10^9/L$, iepriekšēja lēkmju anamnēze, paaugstināti alanīnaminotransferāzes (AlAT), aspartātamīnotransferāzes (AsAT), gamma-glutamīltransferāzes (GGT) rādītāji. Starp grupām ar un bez alkohola atcelšanas lēkmēm nebija atšķirības tādiem rādītājiem kā *delirium tremens* anamēzē, sistoliskais, diastoliskais asins spiediens (TA), pulsa frekvence, seruma kālijs, hemoglobīns, vidējais eritrocītu tilpums (MCV), leikocītu skaits (Berggren et al., 2009).

Aknu bioķīmiskie rādītāji asinīs- AsAT un GGT ir paaugstināti pacientiem ar smagi noritošu alkohola atcelšanas sindromu, tomēr tie bieži izmainīti gan pacientiem, kuriem attīstās komplikācijas lēkmju vai *delirium tremens* veidā, gan arī tiem pacientiem, kuriem šādas komplikācijas neattīstās, tāpēc to sensitivitāte diagnostiskos nolūkos ir zema (Berggren et al., 2009; Wetterling et al., 1994).

Citā iepriekš aprakstītā retrospektīvā pētījumā ar pacientiem, kuri stacionēti toksikoloģijas nodaļā alkohola atcelšanas sindroma terapijai, tika analizēts risks *delirium tremens* un alkohola atcelšanas lēkmēm. Arī šajā pētījumā netika iekļauti pacienti pēc notikušas ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes. Pacientiem, kuriem attīstījās alkohola atcelšanas lēkmes, ticami biežāk bija strukturāls galvas smadzeņu bojājums (OR=6.5; 95% CI=3.0-14.1), krampju lēkme kā stacionēšanas iemesls (OR=2.6; 95% CI=1.4-4.8). Starp pacientu grupām ar un bez alkohola atcelšanas lēkmēm, nebija ticamas atšķirības tādiem parametriem kā vecums, dzimums, blakussaslimšanas (hronisks pankreatīts, aknu ciroze), iepriekšējas alkohola atcelšanas lēkmes, *delirium tremens* stacionēšanas periodā, lēkme pēc stacionēšanas, trombocītu skaits, alkohola atkarības ilgums, ikdienas etanola patēriņš, *delirium tremens* anamnēzē, sistoliskais un diastoliskais asins spiediens, pulsa frekvence, GGT, seruma nātrija līmenis, seruma kālija līmenis, kreatinīns, etanola līmenis serumā (Eyer et al., 2011). Citā nelielā pētījumā uzrādīta paaugstināta homocisteīna līmeņa asociācija ar alkohola atcelšanas lēkmēm (Bleich et al., 2000).

13. tabula. Lēkmju risks alkohola atcelšanas sindroma gadījumā (bez lēkmes kā stacionēšanas iemesla) iepriekš veiktajos pētījumos						
	(Berggren et al., 2009)	(Eyer et al., 2011)				
↓Nātrijs		-				
↓Kālijs	-	-				
↑AlAT	+					
↑AsAT	+					
Trombocitopēnija	+	-				
Trombocītu skaits	+					
Delīrijs anamnēzē	-	-				
Delīrijs stacionēšanas laikā		-				
Lēkmju anamnēze	+	-				
Lēkme pirms stacionēšanas		+				
Strukturālas CT izmaiņas		+				
Pulsa frekvence	-	-				
Vecums		-				
Dzimums		-				
↑sistol. TA	-	-				
↑diast. TA	-	-				
Apzīmējumi: “+” – palielina risku lēkmēm, “-“ – nepalielina risku lēkmēm.						

1.9.5. Atkārtotu lēkmju risks pēc notikušas alkohola provocētas lēkmes

Par lēkmju rekurenci pēc alkohola provocētas lēkmes, ar ko pacients tiek stacionēts, pieejams neliels pētījums ar dažiem analizētiem parametriem. Pētījumā 6 stundu laikā pēc iestāšanās uzņemšanas nodaļā pēc alkohola provocētas lēkmes tika noskaidroti riska parametri atkārtotai lēkmei. Vienīgais no pētītajiem parametriem, kas atšķīrās starp pētījuma grupu, kurā attīstījās, un grupu, kurā neattīstījās atkārtota lēkme, bija etanola līmenis asinīs. 36% pacientu ar etanola līmeni zem 100 mg/dL tika vērotas atkārtotas lēkmes, bet ar augstāku līmeni nevienam pacientam netika vērotas lēkmes. Parametri, kas nenoteica atkārtotu lēkmju risku, bija: dzimums, vecums, sistoliskais un diastoliskais asins spiediens, temperatūra, elpošanas un sirdsdarbības frekvence, iepriekšēju provocētu vai neprovocētu lēkmju anamnēze, etanola diennakts deva un alkohola atkarības ilgums (Rathlev et al., 2000). Pētījuma periods bija tikai 6 stundas un nav zināms, vai lēkmes pacientiem attīstījās vēlākā periodā, kad etanola līmenis arī otrajai grupai samazinājās zem līmeņa, kad iestājas risks atkārtotām lēkmēm. Minētais

pētījums atšķiras no disertācijas darbā veiktā ar analizēto parametru daudzumu, un pacientu novērošanas periodu, pacientu skaitu, kā arī minētajā pētījuma netika analizēts delīrija risks.

14. tabula. Atkārtotu lēkmju risks pēc notikušas alkohola provocētas lēkmes						
	(Rathlev et al., 2000)					
Etanols <100mg/dL	+					
Lēkmju anamnēze	-					
Pulsa frekvence	-					
Vecums	-					
Dzimums	-					
↑sistol. TA	-					
↓sistol. TA						
↑diast. TA	-					
Apzīmējumi: “+” – palielina risku atkārtotām alkohola provocētām lēkmēm, “-“ – nepalielina risku atkārtotām alkohola provocētām lēkmēm.						

1.10. Delīrija riska aspekti iepriekš veiktos pētījumos

1.10.1. Delīrija risks alkohola atcelšanas sindroma gadījumā

Pētījumi, kas veikti par riska faktoriem alkoholu pārmērīgi lietojošu indivīdu populācijā, parasti tiek analizēti pacienti ar alkohola abstinences sindromu, bet pētījumi par alkohola atcelšanas lēkmēm ir reti. Pētījumos norādīts, ka pacientu ziņotais alkohola lietošanas ilgums un daudzums nav uzticams rādītājs, jo pacientiem ir raksturīgi ziņot mazāku alkohola patēriņu un alkohola atkarības pakāpi, ja salīdzina ar pacienta radnieku sniegto informāciju par patiesajiem alkohola lietošanas paradumiem (Lee et al., 2005).

Pētījumā ar 159 pacientiem, kuri stacionēti ar alkohola atcelšanas sindromu detoksifikācijai (nevis ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm kā promocijas darba pētījumā) tika vērtēti klīniskie parametri, kas saistāmi ar komplikēta alkohola atcelšanas sindroma attīstību (tā izpausmi delīrija veidā), salīdzinot ar pacientiem, kuriem alkohola atcelšanas sindroms norit bez komplikācijām vai noritēja vidēji smagi, t.i. ar medikamentozās terapijas nepieciešamību. Faktori, kas alkohola delīrija pacientiem bija statistiski ticami izmainīti, bija zemāks nātrija, kālija, hlora līmenis asinīs. Kalcija līmenis bija zemāks, tikai, salīdzinot pacientus delīrija grupā ar vidēji izteiktu alkohola atcelšanas sindromu. Paaugstināti bija GGT, ALAT, amilāzes līmenis

asinīs. Bet nebija izmainīti MCV un olbaltuma līmenis serumā. Delīrija pacientu grupā bija biežāk: iepriekšējs alkohola delīrijs anamnēzē. Bet nebija statistiski ticamas ietekmes uz delīrija attīstības risku sekojošiem parametriem: galvas traumai anamnēzē, toksiskai alkohola aknu slimībai (hepatīts vai ciroze), pankreatītam, alkohola atkarības ilgumam, iepriekšējo detoksifikācijas epizožu skaitam (bet bija izteikta statistiska tendence), krampju lēkmēm pirms delīrija attīstības (Wetterling et al., 1994). Citā pētījumā konstatēts, ka kālija līmenis asinīs korelē ar alkohola atcelšanas sindroma smagumu (Wadstein & Skude, 1978).

Retrospektīvā pētījumā 147 pacientiem ar 178 stacionēšanas epizodēm alkohola detoksifikācijas terapijai, 33% gadījumu attīstījās *delirium tremens*. Pētījuma pacienti bija stacionēti 3-5 dienas ilgi detoksifikācijas un benzodīzepīnu terapijai ar alkohola atkarības diagnozi un pārmērīgas alkohola lietošanas izraisītiem simptomiem. Iekļaušanas kritēriji paredzēja vismaz 6 mēnešus ilgu alkohola lietošanu. (Arī šajā pētījumā netika specifiski iekļauti pacienti ar alkohola provocētām lēkmēm, pacientu populācija ir atšķirīga no promocijas darba populācijas, netika analizēts lēkmju biežums). Pacientiem ar alkohola izraisītu delīriju biežāk tika konstatēta pulsa frekvence virs 100 x minūtē (OR 4.158; 95% CI=2.032-8.511) un *delirium tremens* anamnēzē (OR=3.990; 95% CI=1.631-9.759), bet seruma kālija līmenis <3.5 mmol/L bija biežāks tikai bivariātu analīzē. Pārējie parametri, starp grupām neatšķirās: vecums, dienu skaits pēc pēdējās alkohola lietošanas, sistoliskais asins spiediens >140 mmHg, urīnviela >26 mg/dL, albumīns <3.5 g/dL, Nātrijs <135 mmol/L, Hlors <106 mmol/L, AlAT, GGT, AsAT, akūtu un hronisku slimību biežums (Lee et al., 2005).

Retrospektīvā pētījumā par pacientiem, kuri uzņemti ārstēšanai specializētā nodaļā alkohola abstinences pacientiem, un tika analizēta *delirium tremens* un alkohola atcelšanas lēkmju attīstības risks ārstēšanu saņemošiem pacientiem. Atšķirībā no promocijas darba, šie pacienti netika stacionēti ar bezsamaņas-krampju lēkmi, tātad reprezentē mazāk izteiktu alkohola atcelšanas sindromu. Tika iekļauti 334 pacienti, analīzes ņemot 24 stundu laikā pēc pēdējās lēkmes. Ārstēšanas periodā 3% pacientu attīstījās *delirium tremens* un 2% attīstījās krampju lēkmes, bet nevienam abi fenomeni vienlaicīgi. Pacientiem ar *delirium tremens* nozīmīgi biežāk tika konstatēta trombocitopēnija <150 x 10⁹/L, iepriekšēja *delirium tremens* anamnēze, zemāks sistoliskais asins spiediens un zemāks seruma kālijs, augstāki AsAT un GGT rādītāji. Nebija nozīmīgas atšķirības sekojošiem rādītājiem: kopējais trombocītu skaits, pulsa frekvence, iepriekšēja lēkmju anamnēze, diastoliskais asinsspiediens, AlAT,

hemoglobīns, MCV, leikocītu skaits pacientiem ar un bez *delirium tremens*. Trombocitopēnija tika atzīta par labāko prognostisko rādītāju *delirium tremens* attīstībai ar sensitivitāti 75% un specifiskumu 69%, bet ar augstu negatīvo paredzošo vērtību (99%), t.i. pacienti bez trombocitopēnijas ir ar zemu risku komplikēta alkohola atcelšanas sindroma attīstībai (Berggren et al., 2009). Trombocitopēnija alkohola pārmērīgas lietošanas gadījumā tiek saistīta ar toksiskas ietekmi uz kaulu smadzenēm, kas izraisa samazinātu trombocītu produkciju (Latvala et al., 2004).

Citā pētījumā, kurā salīdzināti parametri pacientiem, kuri tika ārstēti ar alkohola atcelšanas sindromu, starp grupu, kurā attīstījās un kurā neattīstījās *delirium tremens*, bija nozīmīgas atšķirības sekojošiem parametriem: biežāks strukturāls galvas smadzeņu bojājums (OR=5.8; 95% CI=2.6-12.9), zemāks seruma kālija līmenis, zemāks trombocītu skaits. Netika vērotas nozīmīgas atšķirības sekojošiem parametriem: vecums, dzimums, ikdienas etanola patēriņš, hronisks pankreatīts, alkohola provocēta lēkme kā stacionēšanas iemesls, lēkmes visā stacionēšanas periodā, aknu ciroze, atkarības ilgums, krampju lēkmes anamnēzē, iepriekšējs delīrijs anamnēzē, sistoliskais un diastoliskais asinsspiediens, pulsa frekvence, kreatinīns serumā, GGT, nātrija līmenis asinīs, etanola līmenis asinīs (Eyer et al., 2011). No datiem vērojams, ka rezultāti atsevišķiem parametriem ir pretrunā ar iepriekš veiktajos pētījumos konstatēto (Berggren et al., 2009; Lee et al., 2005).

Citā pētījumā ar 334 pacientiem, kuri stacionēti, lai ārstētu alkohola atcelšanas sindromu, no visiem pacientiem 6.9% attīstījās delīrijs, neskatoties uz saņemto preventīvo ārstēšanu. Palielināts risks *delirium tremens* attīstībai bija akūtai infekciozai blakus slimībai, krampju lēkmei anamnēzē, alkohola atcelšanas delīrijam anamnēzē, tahikardijai virs 120 x minūtē, autonomās nervu sistēmas disfunkcijas pazīmēm (tahikardija, svīšana, tremors, slikta dūša), alkohola koncentrācijai asinīs virs 1 grama litrā (Palmstierna, 2001).

15. tabula. Delīrija risks alkohola atcelšanas sindroma gadījumā iepriekš veiktos pētījumos						
	(Wetterling et al., 1994)	(Lee et al., 2005)	(Berggren et al., 2009)	(Eyer et al., 2011)	(Palmstierna, 2001)	(Kim et al., 2015b)
↓Na	+	-				-
↓K	+	-	+	+		-
↑AlAT	+	-	-			-
↑AsAT		-	+			-
Trombocitopēnija			+	+		+

Trombocītu skaits			-			
Nātrijs						-
Kop. bilirubīns						-
Delīrijs anamnēzē	+	+	+	-	+	
Lēkmju anamnēze	-		-		+	-
Lēkme pirms stacionēšanas				-	-	
Strukturālas CT izmaiņas				+		-
Galvas trauma anamnēzē	-					
Pulss>100		+				
Pulss>120					+	
Pulsa frekvence			-	-		
Vecums		-		-	-	-
Dzimums				-	-	-
↑sistol. TA		-		-		
↓sistol. TA			+			
↑diast. TA			-	-		
Apzīmējumi: “+” – palielina risku delīrijam, “-“ – nepalielina risku delīrijam.						

1.10.2. Delirium tremens risks pēc alkohola atcelšanas lēkmēm

Pētījums par *delirium tremens* riska parametriem pēc alkohola atcelšanas lēkmēm tika publicēts 2015. gadā, t.i. pēc promocijas pētījuma uzsākšanas un metodoloģiski ir tuvākais promocijas darbā apskatītajam delīrija jautājumam, tomēr atšķiras ar to, ka apskata tikai 48 stundu periodu pēc stacionēšanas, un ar to, ka netiek analizēts atkārtotu lēkmju risks, kā arī analizētie parametri atšķiras, piemēram, netika analizēti klīniskie parametri, kā arī pacientu skaits bija neliels. No visiem 97 stacionētajiem pacientiem 35.1% attīstījās *delirium tremens*. *Delirium tremens* tikai definēts atbilstoši kritērijiem un iekļāva apziņas traucējumus, domāšanas traucējumus, uztveres traucējumus, ja tie attīstījās īsi pēc alkohola atcelšanas. Trombocitopēnija (OR=0.987; 95% CI=0.979-0.994) un hiperhomocisteinēmija (OR=1.235; 95% CI=1.098-1.389) bija neatkarīgi riska faktori *delirium tremens* attīstībai. No parametriem, kas neietekmēja delīrija attīstību, bija vecums, dzimums, iepriekšēju lēkmju anamnēze, strukturāls galvas smadzeņu bojājums, leikocītu skaits, hemoglobīns, kopējais bilirubīns, AlAT, AsAT, Kopējais holesterīns, zema blīvuma holesterīns, albumīns, nātrijs, kālijs, hlors, urīnviela, kreatinīns, amonjaks, laktāti, vitamīns B12, folskābe (Kim et al., 2015b).

2. Materiāls un metodes.

2.1 Pētījuma uzbūve.

Atbilstoši veicamajiem uzdevumiem promocijas darbu veido 4 tematiski saistīti pētījumi, tos realizējot 3 etapos:

1) Tika izpētīta pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindroma aprūpe no ārstu puses un pacientu vēlmes šī sindroma aspektā 2 pētījumu ietvaros: a) Neurologu informētība par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu Latvijā (**SUDEP I pētījums**) un b) Pacientu vēlmes, tiekot informētiem par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu (**SUDEP II pētījums**);

2) Tika izpētīta depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmes epilepsijas un ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pacientu grupās – **Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums**;

3) Tika veikta izpēte par epilepsijas, pirmreizēju krampju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās novērojamajām blakusslimībām un riska faktoriem atkārtotām lēkmēm, delīrijam intrahospitāli un mirstībai ilglaicīgā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra – **Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem**.

Katrai no pētījuma sadaļām bija atsevišķa pētījuma pacientu populācija, tāpēc ērtības un loģiskas secības labad katras sadaļas raksturojums veikts atsevišķi.

2.2. Pētījuma pirmais etaps - SUDEP I pētījums

(Neurologu informētība par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu Latvijā).

2.2.1 Pētījuma veids.

Pētījuma veikšanai tika izvēlēts šķērsgriezuma pētījuma veids.

2.2.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji.

Pētījuma pirmajam etapam tikai veikta Latvijas neirologu aptauja ar anketas starpniecību Latvijas Neirologu biedrības sēdē 30.01.2015. un turpmāk divu mēnešu laikā ar anketas elektroniskas versijas starpniecību (2. pielikums), lūgumu aizpildīt anketu izsūtot visiem pieejamajiem Neirologu biedrības biedru kontaktiem (n=200). Kopumā pētījuma populācija ietvēra 84 ārstus, kuri nodarbojas ar neiroloģisku pacientu ārstēšanu.

Kritēriji datu iekļaušanai pētījumā:

- Ārsta grāda esamības fakts;
- Praktiska iesaistīšanās epilepsijas pacientu ārstēšanā;
- Piekrišana dalībai pētījumā.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

- Nav ārsta grāda (piem., medicīnas students, medicīnas māsa);
- Netiek veikts praktiskais darbs ar epilepsijas pacientiem;
- Nepiekrišana dalībai pētījumā.

2.2.3. Izmeklēšanas metodes

Dati tika iegūti ar pētījuma anketas starpniecību. Aptaujas anketā bija iekļauti 18 jautājumi.

Pirmajā anketas sadaļā tika vērtētas ārsta zināšanas par SUDEP. Aptaujā tika lūgts subjektīvi vērtēt savas zināšanas par SUDEP, kā arī izvēlēties precīzāko šī sindroma definīciju no uzrādītajām.

Otrajā anketas sadaļā bija jautājumi par pacientu informēšanas praksi par SUDEP un viedokli par informēšanas nepieciešamību, ietverot jautājumus: Vai Jūs informējat savus pacientus ar epilepsiju par SUDEP? Vai Jūs informējat visus pacientus? Kuras pacientu grupas no nosauktajām ir tās, kuras Jūs informējat? Kad, jūsuprāt, patients būtu jāinformē par SUDEP? Turpmākie jautājumi bija par informēšanas iespējamo vai novēroto ietekmi uz pacientu: kāda, jūsuprāt, ir pacienta informētības par SUDEP ietekme uz sekojošiem faktoriem (līdzestības uzlabošanās, ārstēšanas efektivitātes uzlabošanās, pacienta dzīves kvalitātes izmaiņas, modificējamo SUDEP risku ietekmes mazināšana)? Vai, jūsuprāt, pacienta informētība par SUDEP var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti, radot pastāvīgu trauksmi? Vai, jūsuprāt, pacienta informētība

par SUDEP var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti, liekot kardināli mainīt dzīves ieradumus? Vai, jūsuprāt, informētības par SUDEP negatīvā ietekme uz pacienta dzīves kvalitāti ir pietiekams iemesls, lai pacientu par to neinformētu? Vai, jūsuprāt, pacientam ir tiesības pašam izlemt par informētības nepieciešamību tādā apjomā, kādā viņš/a to vēlas dzirdēt? Vai Jūs savā praksē esat saskārušies ar pacientu neapmierinātību par informēšanu par SUDEP?

Ārstu zināšanu par SUDEP sindromu objektivizēšanai tika izvērtētas ar jautājuma “Kādi preventīvi pasākumi ir rekomendējami ar SUDEP saistīto risku mazināšanai?” palīdzību, un tas ietvēra 21 atbildi, no kurām 13 bija iepriekš aprakstīti preventīvi pasākumi. Pēdējā jautājumā tika lūgts informēt, vai ārsta praksē ir bijuši SUDEP gadījumi (2. pielikums).

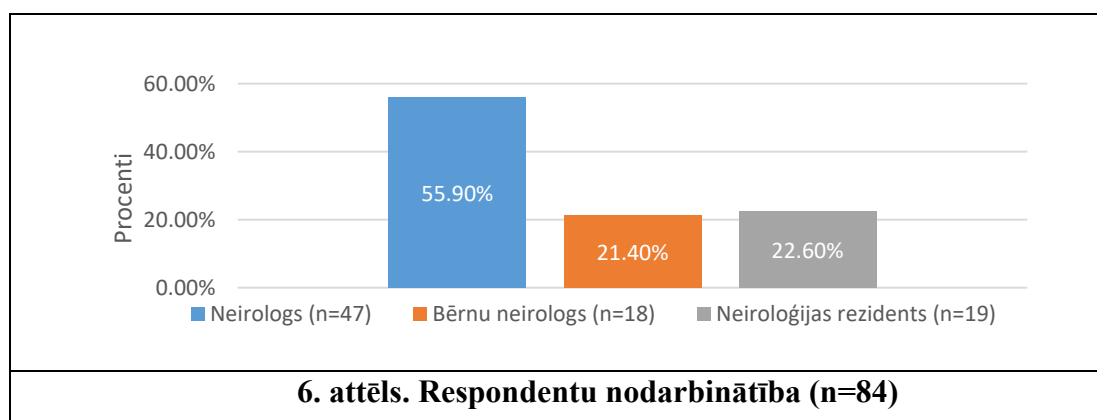
2.2.4. Datu statistiskā apstrāde

Statistikai analīzei tika pielietotas aprakstošās un analītiskās (slēdzienu) statistikas metodes. Kategoriskajām vērtībām tika aprakstīts frekvenču biežums, kas izteikts procentos un absolūtajos skaitļos. Kvantitatīvajiem mainīgajiem- atkarībā no datu sadalījuma vidējās aritmētiskās vērtības un standartdeviācijas vai mediānās vērtības un intervāls. Salīdzināšanai starp grupām, respondenti tika iedalīti 2 grupās, atbilstoši zināšanām par SUDEP: a) respondenti, kas savas zināšanas vērtēja kā labas, un b) respondenti, kas savas zināšanas vērtēja kā minimālas vai bez zināšanām par SUDEP. Grupu salīdzināšanai tika izmantoti Hī-kvadrāta tests (Chi-Square test) kategoriskajiem mainīgajiem un Manna-Vitneja U tests (Mann-Whitney U-test) kvantitatīvajiem mainīgajiem. Par statistiski ticamu tika uzskatīta p vērtība, kas mazāka par 0,05. Dati no anketām tika reģistrēti datorprogrammā Microsoft Excel, ar kuras palīdzību veikta statistiska apstrāde.

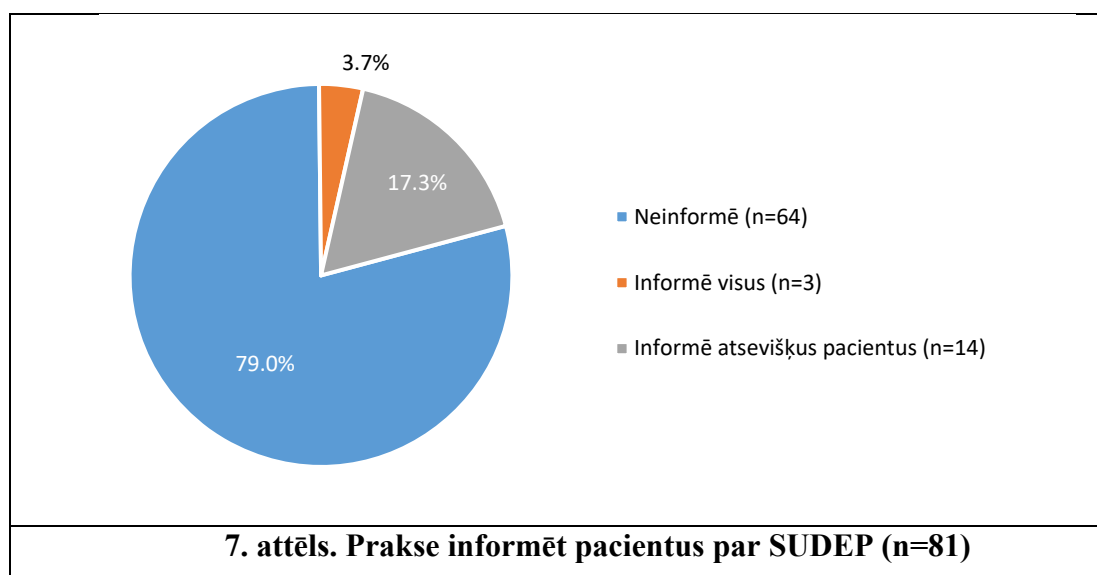
2.2.5. Rezultāti - SUDEP I pētījums

Atbildes snieguši bija 42% aptaujāto (n=84/200). Divpadsmit anketas bija daļēji aizpildītas, kas tika ņemts vērā datu analīzē, uzrādot kopējo atbildējušo skaitu atbilstoši katram jautājumam. No respondentiem 19 bija vīrieši un 65 bija sievietes. Vidējais vecums bija 41.9 gadi (23 līdz 79 gadi). Vairums respondentu- 55.9% (n=47/84) bija pieaugušo neirologi, 21.4% (n=18) bija bērnu neirologi, bet 22.6% (n=19) bija

neiroloģijas rezidenti. No respondentiem 33.3% (n=28) strādāja stacionārā, 34.5% (n=29) poliklīnikā, bet 32.1% (n=27) abās struktūrvienībās. Rīgā strādāja 77.4% (n=65) respondentu, bet pārējie 22.6% (n=19) strādāja ārpus Rīgas.



Vairums no respondentiem, jeb 76.8% (n=63/82) savas zināšanas par SUDEP vērtēja kā minimālas, 9.8% (n=8/82) nezināja šādu sindromu, bet 13.4% (n=11/82) zināšanas vērtēja kā labas. Pareizo SUDEP definīciju no dotajiem piemēriem spēja izvēlēties 75.3% respondentu (n=61/81). Lielākā daļa neirologu un neiroloģijas rezidentu, kas iesaistīti ar epilepsiju slimu indivīdu ārstēšanā, t.i. 79.0% (n=64/81), savus pacientus par SUDEP sindromu neinformē, 3.7% (n=3/81) informē visus pacientus, bet 17.3% (n=14/81) informē atsevišķas pacientu grupas.



Lai vērtētu respondentu viedokli par pacientu informēšanu par SUDEP, tika izslēgti tie respondenti, kuri nezināja par sindromu (n=8). Uz jautājumu “Kad, jūsaprāt, pacients būtu jāinformē par SUDEP?” atbildēja 72 respondenti, no tiem 41.7% (n=30/72) uzskatīja, ka pacients jāinformē epilepsijas diagnozes uzstādīšanas brīdī,

51.4% (n=37/72) uzskatīja, ka pacientus jāinformē, ja pacientam konstatē SUDEP riska faktorus, bet 6.9% (n=5/72) uzskatīja, ka pacientus par sindromu nav jāinformē. Tātad 93.1% neirologu (n=67/72) atbalsta pacientu informēšanu kādā slimības norises posmā vai, ja rodas specifiski apstākļi palielinātam riskam. Tikai tie ārsti, kas uzskatīja, ka pacientus par SUDEP sindromu ir jāinformē (n=67), tika iekļauti analizē par riska faktoriem pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromam. Lūdzot atbildēt, kuras pacientu grupas būtu jāinformē par SUDEP, tika analizēts, cik no respondentiem pareizi izvēlējās iepriekš aprakstītus galvenos SUDEP riska faktorus, t.i. 56.7% (n=38/67) atzīmēja pacientus vecuma grupā no 20-40 gadiem, 59.7% (n=40/67) alkohola lietošanu, bet ģeneralizētas toniski-kloniskas lēkmes 62.7% (n=42/67); lēkmju skaitu no 1-2 mēnesī 7.5% (n=5/67), lēkmju skaitu 3-4 mēnesī 19.4% (n=13/67), lēkmju skaitu virs 4 mēnesī 55.2% (n=37/67), lēkmes naktī 47.8% (n=32/67), vīriešu dzimuma pārstāvjus 50.7% (n=34/67), sieviešu dzimuma pārstāves 29.9% (n=20/67), trīs pretepilepsijas līdzekļu lietošanu 44.8% (n=30/67), subterapeutiskas pretepilepsijas medikamentu devas 28.4% (n=19/67), pretepilepsijas terapijas nelīdzestību 55.2% (n=37/67), medikamentu rezistentu epilepsiju 50.7% (n=34/67). Šādā veidā bija iespējams precizēt tos riska faktorus, ko ārsti nepietiekami apzinājās, lai gan kopumā tikai par dažiem riska faktoriem zināšanas bija vairāk nekā pusei respondentu.

No visiem respondentiem 85% (n=72/84) izteica savu viedokli par informēšanas iespējamo ietekmi uz epilepsija aprūpi un pacienta dzīves kvalitāti. Vairums neirologu, t.i. 69.4% (n=50/72) uzskatīja, ka informētība uzlabotu līdzestību, 11.2% (n=8/72) uzskatīja, ka līdzestība neuzlabosies, bet 19.4% (n=14/72) nebija viedokļa. Jautājot par informētības ietekmi uz epilepsijas ārstēšanas efektivitāti, 47.2% (n=34/72) uzskatīja, ka tā uzlabotos, 22.2% (n=16/72), ka tā neuzlabotos, bet 30.5% (n=22/72) nebija viedokļa. No atbildi sniegušajiem ārstiem 47.2% (n=34/72) uzskatīja, ka informētība ietekmē pacienā dzīves kvalitāti, 13.8% (n=10/72)- ka neietekmē, bet 2.8% (n=2/72) nebija viedokļa. Vairums no 73 uz jautājumu atbildējušajiem respondentiem jeb 75.3% (n=55) uzskata, ka informēšana par SUDEP var negatīvi ietekmēt dzīves kvalitāti, radot pastāvīgu trauksmi, bet pārējie 24.7% uzskatīja, ka informētība trauksmi neradītu. Gandrīz puse no 72 respondentiem (48.6%, n=35) uzskatīja, ka dzīves kvalitāte tiktu negatīvi ietekmēta dēļ kardinālas dzīves ieradumu maiņas nepieciešamības. Tomēr tikai 18.3% (n=13) no 71 atbildējušā ārsta uzskatīja, ka negatīvā ietekme ir pietiekams iemesls, lai neinformētu pacientus par SUDEP.

Uzsverams, ka 72.9% (n=54) no 74 respondentiem uzskatīja, ka pacientam ir jāļauj izvēlēties informācijas apjomu, ko viņš vēlas saņemt par SUDEP.

2.2.5.1 Faktori, kas ietekmē ārstu zināšanas par SUDEP

Lai noskaidrotu, kuri demogrāfiskie vai profesionālie faktori ietekmē zināšanas par SUDEP, tika salīdzināta respondentu grupa ar labām zināšanām par šo sindromu ar grupu, kurā zināšanas bija minimālas, nepietiekamas vai ārsti nezināja par šo sindromu. Nebija statistiskas ticamas atšķirības sadalījuma starp profesijām (neirologs, bērnu neirologs, neiroloģijas rezidents) starp abām grupām ($p=0.165$). Zināšanu līmenis par SUDEP neatšķīrās ārstiem, kas strādāja Rīgā vai reģionālās medicīnas iestādēs ($p=0.268$). Vidējais vecums respondentiem ar labām zināšanām bija 46.1 gads, bet ar sliktām zināšanām 40.6 gadi ($p=0.145$).

2.2.6. Diskusija – SUDEP I pētījums

Pētījuma laikā pieejamie dati liecināja, ka Latvijā ir 221 reģistrēts pieaugušo neirologs un 46 bērnu neirologi (11 ar sertifikātu abās specialitātēs) (Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde, 2013) un 25 neiroloģijas rezidenti. Šādā veidā pētījuma populācija aptvēra 29.9% no visiem Latvijas neirologiem un rezidentiem. Vēršanās ar lūgumu pie respondentiem notika divreiz- Latvijas Neirologu biedrības sēdes laikā un elektroniski, tāpēc ticami, ka pētījums aptvēra iespējami maksimālo respondentu loku, kuri vēlējās piedalīties pētījumā. Pie pētījuma trūkumiem atzīmējams, ka tas tomēr iekļāva tikai daļu no visiem praktizējošajiem neirologiem un relatīvi liela proporcija aptaujāto ārstu bija neiroloģijas rezidenti. Pretēji pētījumu rezultātiem no Lielbritānijas (Morton et al., 2006), ASV un Kanādas (Friedman et al., 2014), kur tikai neliela daļa respondentu (attiecīgi 7.5% un 11.6%) nekad nediskutē par SUDEP ar saviem pacientiem, Latvijā tikai 21% neirologu informē savus epilepsijas pacientus par SUDEP risku.

Lai gan vairums neirologu savu zināšanas par SUDEP vērtēja kā minimālas vai nepietiekamas, tomēr lielākā daļa zināja SUDEP definīciju, un katru šī sindroma riska faktoru zināja apmēram puse respondentu. Būtu nepieciešama padziļināta izpēte, kāpēc ārsti pretēji esošām zināšanām par SUDEP esamību, riska faktoriem un vairākuma (93.1%) pārliecības, ka par šo sindromu pacienti ir jāinformē, tomēr to nedara. Vismaz daļējs skaidrojums šādai praksei ir lielas daļas ārstu (75.3%) pastāvošā pārliecība par

iespējamu pastāvīgu trauksmi pēc informēšanas, tomēr tāpat liela daļa respondentu jeb 69.4% uzskata, ka pacientiem uzlabotos līdzestība terapijai. Minētā atradne par iespējamu informētības radīto trauksmi atbilst iepriekš aprakstītiem iemesliem, kāpēc ārsti neatklāj SUDEP risku (Beran et al., 2004; Vegni et al., 2011). Cits iemesls neinformēšanai par SUDEP varētu būt saistāms ar vietējām kulturālām un medicīnas tradīcijām proaktīvi nerunāt par slimību negatīvajiem aspektiem, ja pats pacients to nejautā. Šajā pētījuma sadaļā izdevās uzrādīt atšķirības SUDEP informēšanas praksē starp Austrumeiropas un Rietumeiropas valstīm, ASV un Kanādu. Pētījuma dizains ļāva atklāt pacientu grupas ar augstu SUDEP risku, kuras ārsti par tādām neuzskata, piemēram, 1 līdz 2 lēkmes mēnesī par risku SUDEP uzskatīja tikai 7.5% respondentu, bet to, ka sieviešu dzimums arī ir riska faktors SUDEP uzskatīja tikai 29.9% respondentu. Pētījuma rezultāti uzrādīja, ka tikai neliela daļa ārstu diskutē par SUDEP ar saviem pacientiem, zināšanas par riska faktoriem ir viduvējas, tāpēc ārstu izglītošana par informēšanas kardinālo nozīmi šī sindroma prevencijā, kā arī par SUDEP riska grupām būtu nozīmīgi aspekti, kas jāuzsver apmācības laikā. Statistiskās analīzes laikā neizdevās identificēt atšķirības starp nodarbinātību (neirologs, bērnu neirologs, neiroloģijas rezidents), ārsta prakses lokalizāciju (Rīga vai reģions), ārsta prakses veidu (darbs poliklīnikā vai stacionārā) vai vecumu ārstu grupā, kas savas zināšanas par SUDEP vērtēja kā labas, un grupā, kas zināšanas vērtēja kā nepietiekamas.

2.2.7. Secinājumi – SUDEP I pētījums

Latvijas ārsti pretēji novērotajam rietumvalstīs reti informē pacientus par SUDEP sindromu, to pamatojot ar nevēlēšanos pacientiem radīt trauksmi. Tikai 21% ārstu, kuri iesaistās epilepsijas pacientu aprūpē informē vismaz daļu pacientu par šo sindromu. Lai gan zināšanas par SUDEP ārstiem ir viduvējas, dominējošā daļa ārstu (93.1%) uzskata, ka pretēji viņu īstenotajai praksei, pacienti būtu jāinformē par šo epilepsijas potenciāli traģisko aspektu. Rezultāti norāda uz izglītojošu pasākumu nepieciešamību ārstiem ne tikai par SUDEP, bet arī par nepieciešamību iegūt zināšanas par pareizu veidu, kā informēt pacientus par slimību negatīvajiem aspektiem.

2.3. Pētījuma pirmais etaps - SUDEP II pētījums

(Pacientu vēlmes, tiekot informētiem par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu).

2.3.1 Pētījuma veids

Pētījuma veikšanai tika izvēlēts šķērsriezuma pētījuma veids.

2.3.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji

Pacientu informētības par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu un aprūpes vēlmju izpētīšanai tikai veikta anketēšana Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Gaiļezers" Ambulatorajā nodaļā un Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā laika posmā no 2016. gada aprīļa līdz 2017. gada janvārim (3. pielikums). Kopumā tika aptaujāti 55 epilepsijas pacienti.

Pētījuma iekļaušanas kritēriji bija sekojoši:

- 1) Pacienta vecums virs 18 gadiem;
- 2) Apstiprinātas epilepsijas diagnozes fakts;
- 3) Pacienta spēja sniegt informētu piekrišanu dalībai pētījumā.

Pētījuma izslēgšanas kritēriji:

- 1) Pacientam apstiprināta vai aizdomas par alternatīvu diagnozi, kas izpaužas ar pārejošu samaņas zudumu un/vai krampju lēkmēm: akūtas simptomātiskas krampju lēkmes, psihogēnas neepileptiskas lēkmes, ģīboņa epizodes;
- 2) Pacienta atteikums dalībai pētījumā.

Pētījumam tika saņemta ētikas komisijas atļauja Nr 55/2015 - 04.06.2015 (4. pielikums).

2.3.3. Izmeklēšanas metodes

Pētījuma anketā tika iekļauti 24 jautājumi, tajā skaitā a) jautājumi par izglītību, nodarbinātību un slimības anamnēzi, b) jautājumi, kas bija modificēti no Austrālijā veikta līdzīga pētījuma anketas (Xu et al., 2015) un c) oriģināli jautājumi par vēlmi tikt

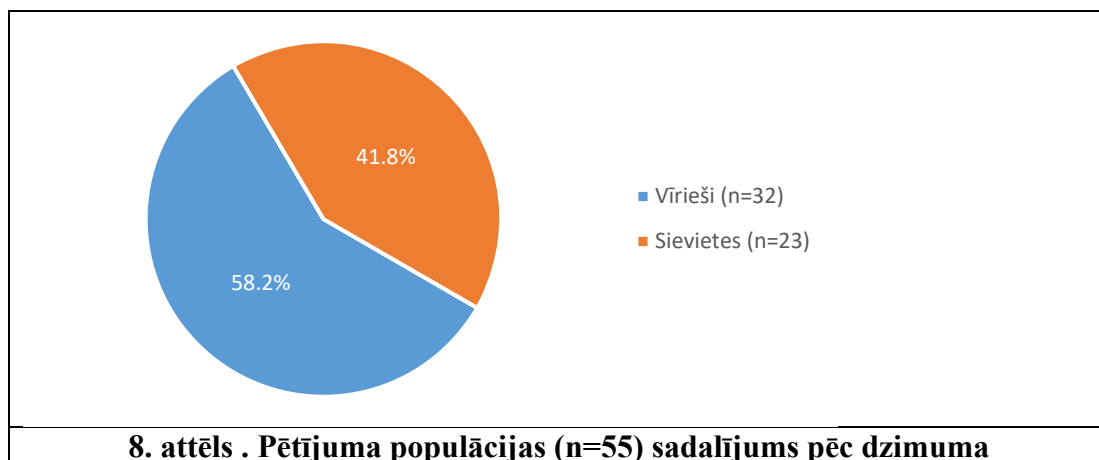
informētiem, informēšanas iespējamo psiholoģisko ietekmi un iespējamo ietekmi uz dzīvesveida paradumiem pēc uzzināšanas par SUDEP.

2.3.4. Datu statistiskā apstrāde

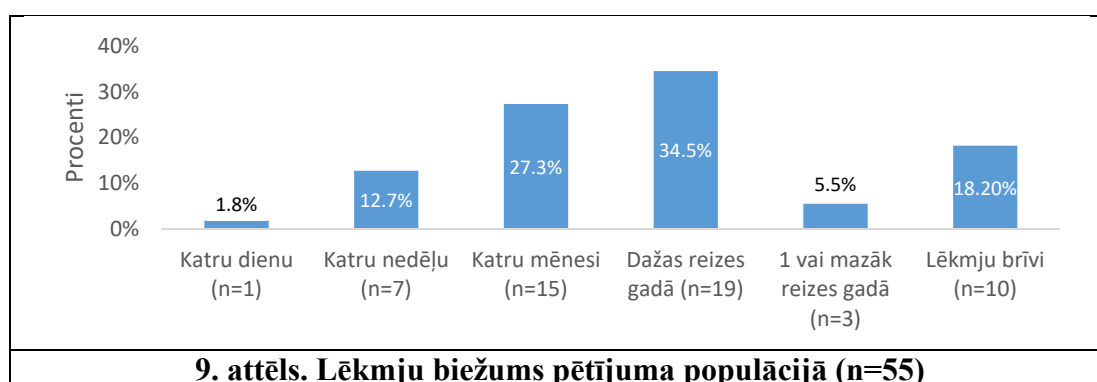
No aprakstošās statistikas metodēm kategoriskajiem mainīgajiem rezultāti tikai izteikti ar frekvenču biežumu (uzrādīti kā absolūtie skaitļi un vērtības procentos), numeriskajiem mainīgajiem- atkarībā no datu sadalījuma vidējās aritmētiskās vērtības un standartdeviācijas vai mediānās vērtības un intervāls. Datu normāls sadalījums tika pārbaudīts ar Šapiro-Vilka testu (Shapiro-Wilks Test) un Kolmogorova-Smirnova testu (*Kolmogorov–Smirnov test*). Asociācijas starp pacientu un epilepsiju raksturojošajiem mainīgajiem (vecums, dzimums, izglītības līmenis, epilepsijas tips, epilepsijas ilgums, nodarbošanās) un (a) informētību par SUDEP, (b) informētības potenciāli radītajiem psiholoģiskajiem vai dzīvesveida maiņas aspektiem un (c) vēlmēm tikt informētam par SUDEP tika pārbaudītas ar Hī-kvadrātā testu.

2.3.5. Rezultāti - SUDEP II pētījums

Pētījumā tika iekļauti 55 epilepsijas pacienti, 23 sievietes un 32 vīrieši, vecumā no 20-87 gadiem (vidēji 44.3 ± 15.0 gadi). Pamatskolas izglītība bija 18.2% (n=10), vidusskolas izglītība bija 40.0% (n=22), vidējā speciālā izglītība 21.8% (n=12), augstākā izglītība 20% (n=11) respondentu. Lielākā daļa pacientu- 60% (n=33) bija nestrādājoši vai pensionēti.



Epilepsijas raksturlielumi bija sekojoši: ilgums <1 gads bija 18.2% (n=10), 1-5 gadi 25.5% (n=14), 6-10 gadi 12.7% (n=7), 10-20 gadi 23.6% (n=11), >20 gadi 20% (n=11). Pētījuma populācijā epilepsijas tipu sadalījums bija sekojošs: fokāla epilepsija 58.2% (n=32), ģenētiska ģeneralizēta epilepsija 30.9% (n=17), nezināma tipa vai neklasificēta epilepsija 10.9% (n=6) respondentiem. Analizējot bilaterālu toniski-klonisku lēkmju biežumu, lēkmes bija katru dienu 1.8% (n=1), iknedēļas lēkmes bija 12.7% (n=7), ikmēneša lēkmes bija 27.3% (n=15), dažas lēkmes gadā bija 34.5% (n=19), 1-5 lēkmes pēdējo 5 gadu laikā bija 5.5% (n=3), bet 18.2% (n=10) respondentu pēdējo 5 gadu laikā nebija bijušas lēkmes, tātad pētījumā tika iekļauti gan medikamentu rezistentas epilepsijas gadījumi, gan lēkmju brīvi indivīdi.



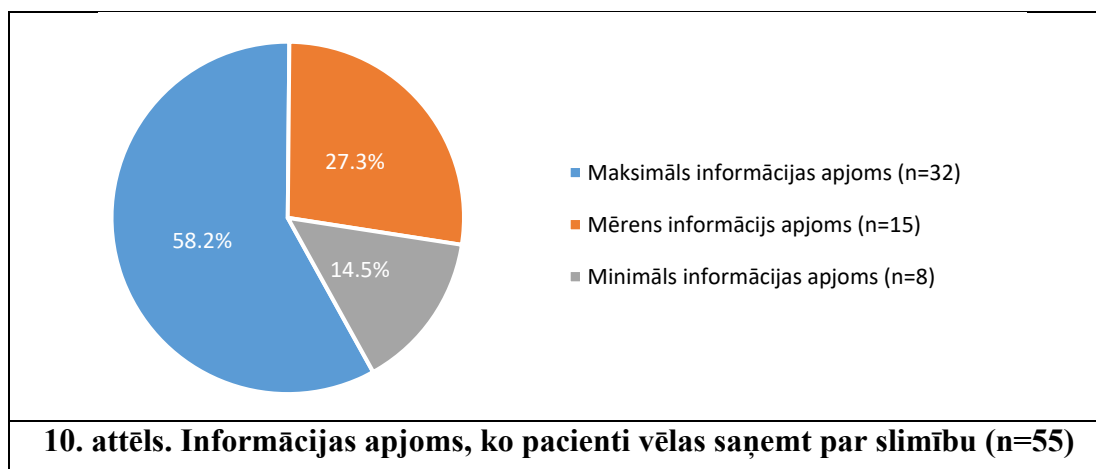
Vairums pacientu (76.4 %, n=42) subjektīvi vērtēja savu epilepsiju kā labi kontrolētu vai arī bija lēkmju brīvi, kamēr lietoja pretepilepsijas medikamentus, bet 23.6% (n=13) atzina, ka viņiem lēkmju kontrole padevās slikti.

2.3.5.1. Vēlme tikt informētiem par epilepsijas aspektiem.

Speciālists, kurš pacientiem visbiežāk sniedza informāciju par epilepsiju, bija neirologs, t.i. 61.8% (n=34) pacientu saņēma informāciju tieši no šī ārsta, bet 21.8% (n=12) pacientu informāciju saņēma no ģimenes ārsta, 16.4% (n=9) respondentu informācijas avots parasti bija masu mediji vai internets. Vairums pacientu (58.2%, n=32) vēlējās saņemt maksimāli daudz informācijas par savu slimību, 27.3% (n=15) vēlējās saņemt mēreni daudz informācijas, bet 14.5% (n=8)- minimālu informācijas apjomu.

Jautājot par nozīmīgiem negatīviem riskiem epilepsijas gadījumā (traumām, sliktu ārstēšanas prognozi, risku grūtniecībai, iespēju nomirt), 80.0% (n=44) respondentu uzskatīja, ka visiem pacientiem ir jāsaņem arī šāda informācija, lai gan

tikai ceturtdaļa pacientu jeb 25.5% (n=14) atzina, ka ir saņēmuši pietiekamu apjomu informācijas par minētajiem negatīvajiem aspektiem.



2.3.5.2. Informētība par SUDEP

Lielākā daļa pacientu jeb 74.5% (n=41) bija pārliecināti, ka epilepsijas gadījumā cilvēkiem ir palielināts risks pēkšņai nāvei, bet tikai 27.3% (n=15) bija informēti par SUDEP sindroma esamību. Lielākā daļa no 15 pacientiem, kas bija informēti par SUDEP jeb 40.0% (n=6) informāciju bija ieguvuši no sabiedriskajiem medijiem, bet vienāds skaits pacientu- 26.7% (n=4) informāciju bija ieguvuši vai nu no radniekiem un paziņām, vai no neirologa, jeb precizējot, tikai 7.2% (n=4/55) respondentu apgalvoja, ka neirologs ir informējis par SUDEP. Tātad, arī šajā pētījuma sadaļā tiek iegūts apstiprinājums tam, ka tikai neliela daļa neirologu informē savus pacientus par šo sindromu. No viesiem aptaujātajiem pacientiem 60.0% (n=33) vēlētos saņemt pamatinformāciju par SUDEP, bet 16% (n=9) izvēlētos nezināt par šo sindromu. Vairums pacientu- 63.6% (n=35) uzskatīja, ka informācija par SUDEP primāri būtu jāsaņem no neirologa, bet 34.5% (n=19), ka no ģimenes ārsta. 81.8% (n=45) respondentu uzskatīja, ka visus pacientus ir jāinformē par SUDEP sindromu. Ja pēkšņas nāves risks apdraudētu pacientu personīgi, 87.3% (n=48) respondentu apgalvoja, ka viņi par to vēlētos tikt informēti. Jautāti par piemērotāko brīdi informēšanai par SUDEP, 45.5% (n=25) respondentu vēlējās tikt informēti pirmās vizītes laikā pēc diagnozes uzstādīšanas, bet 18.2% (n=10) tikai, pasliktinoties lēkmju kontrolei. Minētais norāda uz informētības psiholoģiski sensitīvo raksturu, ka pacienti, lai gan kopumā izvēlas tikt informēti par SUDEP, apmēram piektdaļā gadījumu nevēlas uzzināt slimības negatīvos aspektus, ja viņu personiskais risks ir relatīvi zems.

2.3.5.3. Informētības par SUDEP ietekme

Jautājot par iespējamo informētības par SUDEP negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti, 61.8% (n=34) respondentu uzskatīja, ka šāda informācija varētu radīt pastāvīgu trauksmi. 54.5% (n=30) pacientu apgalvoja, ka viņu dzīves kvalitāte tiktu ietekmēta, liekot kardināli mainīt dzīves paradumus, pie tam, ja pacienti paredzētu, ka šāda informēšana negatīvi ietekmētu dzīves kvalitāti, (38.2%, n=21) no viņiem izvēlētos netikt informētiem par šo negatīvo epilepsijas aspektu. Jautāti par paradumiem un dzīves kvalitāti pēc uzzināšanas par personīgu paaugstinātu pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā risku, 40.0% (n=22) apgalvoja, ka dzīvē nekas nemainītos, 36.4%, (n=20) uzskatīja, ka dzīves kvalitāte uzlabotos, dēļ cenšanās dzīvot pilnvērtīgāku dzīvi, bet 23.6% (n=13) paredzēja dzīves kvalitāte pasliktinātos, dēļ dzīvošanas bailēs un neziņā. Kopumā 78.2% (n=43) pacientu apgalvoja, ka informētība par SUDEP risku uzlabotu viņu līdzestību medicīniskajai aprūpei. Pie tam, līdzestība ir ļoti nozīmīgs faktors lēkmju kontroles nodrošināšanai. Jautāti par faktoriem, kas visvairāk traucē un ietekmē dzīvi epilepsijas gadījumā, risks nomirt un sabiedrības aizspriedumi par epilepsiju bija starp retāk minētajiem aspektiem.

2.3.5.4. Epilepsijas negatīvo aspektu uztveres atšķirības atkarībā no pacientu vecuma, dzimuma, izglītības un nodarbinātības

Vīriešu kārtas respondenti bija mazāk informēti par SUDEP (15.6% pret 43.5%, $p=0.032$). Jautājot par vēlamu saņemto informācijas apjomu, nodarbinātie pacienti biežāk izvēlējās detalizētu informāciju (40.9%, n=9), salīdzinot ar nestrādājošiem pacientiem (12.1%, n=4) ($p=0.031$). Pacientu vecums, dzimums, izglītības līmenis neietekmēja pacienta vēlmi saņemt detalizētāku informāciju, ja respondentam personīgi būtu paaugstināts SUDEP risks. Vecuma grupā 18-25 gadi 12.5% (n=1) respondentu paredzēja, ka uzzināšana par SUDEP viņiem personīgi radītu pastāvīgu trauksmi, bet vecuma grupā 26-50 gadi šādu respondentu bija 81.5% (n=22) ($p=0.04$), tomēr starp vecuma grupām neatšķīrās to respondentu īpatsvars, kuriem informētība viņuprāt radītu nozīmīgu dzīves paradumu maiņu. Ja informētība par SUDEP radītu paredzami negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti, no šādas informācijas daudz biežāk atteiktos pacienti vecuma grupā 26-50 gadi (55.6%, n=15/27). Tāpat no informācijas saņemšanas biežāk atteiktos pacienti ar vidusskolas izglītību (63.6%, n=14), salīdzinot ar pacientiem ar augstāko izglītību (27.3%, n=3) ($p=0.016$). Pacienti ar augstāko izglītību biežāk atzina, ka informētība par SUDEP uzlabotu līdzestību (100.0%, n=11),

salīdzinot ar respondentiem ar pamatskolas izglītību (50.0%, n=5/10)(p=0.047). Par epilepsijas aspektā traucējošu faktoru SUDEP atzina 40.9% (n=9) strādājošu pacientu un 9.1% (n=3) nestrādājošu pacientu (p=0.008). Starp nodarbinātiem un nestrādājošiem indivīdiem nebija atšķirības, vai respondentus satrauc sekojoši epilepsijas aspekti: lēkmju risks, nepieciešamība lietot medikamentus, pretepilepsijas medikamentu blakus parādības, ierobežojumi darbā, autovadīšanas ierobežojumi vai aizliegums. Fakts, ka nodarbinātos respondentus vairāk satrauca sadzīves aizspriedumi epilepsijas dēļ, salīdzinot ar pacientiem, kuri nav nodarbināti, nerasniedza statistisku ticamību (31.8% vs. 12.1%, p=0.074). Tāpat netika vērota statistiska ticamība, ka darba ierobežojumi epilepsijas pacientus vīriešus satrauktu biežāk nekā sievietes (46.9% vs. 21.7%, p=0.056).

2.3.6. Diskusija - SUDEP II pētījums

Lai gan informētība par SUDEP pētījuma populācijā bija zema (27.3%), tā bija relatīvi labāka par iepriekšējos pētījumos uzrādīto (Xu et al., 2015). Vairums pacientu (40%) saņem informāciju par SUDEP no interneta un medijiem, bet tikai 7.2% respondentu uzzināja par šo sindromu no neirologu. Šādi dati atbilst promocijas darba pirmajā pētījumā atklātajam, ka tikai neliela daļa (21%) Latvijas neirologu jebkad ir informējuši savus pacientus par SUDEP. Jāuzsver, ka trešdaļa pacientu vēlas informāciju par SUDEP saņemt tieši no ģimenes ārsta, kas pamatotu plašāka izglītojošā darba nepieciešamību arī starp vispārējās prakses ārstiem, jo sindroma specifikas dēļ zināšanas par to varētu būt nepietiekamas, tādējādi nenodrošinot visas pacientam nozīmīgās informācijas saņemšanu. Vairums respondentu (61.8%) atbildēja, ka informētība par SUDEP, viņuprāt, radītu pastāvīgu trauksmi, tādējādi negatīvi ietekmējot dzīves kvalitāti. Šāds viedoklis par iespējami radītu trauksmi atbilst promocijas darba pirmajā pētījumā aprakstītajam ārstu viedoklim, kā arī secinātajam ziņojumos no citām valstīm (Beran et al., 2004; Vegni et al., 2011). Tomēr no iepriekš veiktu prospektīvu pētījumu rezultātiem zināms, ka, lai gan šāda trauksme ir paredzama, tā nesaglabāsies ilgtermiņā (Harden et al., 2015; Ramachandran Nair & Jack, 2016; Tonberg et al., 2015; Xu et al., 2015). Tādējādi pētījuma rezultāti apstiprina, ka pacienti piekrīt ārstu viedoklim par informēšanas radīto izteikto trauksmi, vēl jo vairāk uzsverot informēšanai atbilstošā laika un komunikācijas veida izvēles nozīmi, jo uzzināšana par SUDEP pacientam var būt psihotraumatizējoša.

Jāuzsver, ka, ja pacienti zinātu, ka viņiem personīgi ir augsts SUDEP risks, vairumā gadījumu, pēc respondentu domām, dzīves kvalitāte neciestu – vai nu nekas viņu paradumos nemainītos (40.0%), vai arī pacienti censtos dzīvot pilnvērtīgāku dzīvi (36.4%). Šādā veidā, zinot no iepriekšējiem pētījumiem, ka radītā trauksme parasti ir pārejoša, kopumā pēc informēšanas dzīves kvalitāte vai nu nemainītos, vai pat uzlabotos. Šis ir nozīmīgs arguments par labu pacientu informēšanai, tomēr šādu sakarību par reālu dzīves kvalitātes maiņu būtu jāpēta prospektīvi. Neskatoties uz to, ka pacienti uzsver iespējamu psihotraumatizējošo ietekmi, vairums no viņiem (81.8%) uzskata, ka informācija par SUDEP ir jāsaņem visiem pacientiem. Tāpat pārlicinoši lielākā daļa respondentu (90.9%) uzskata, ka ārstam ir jāinformē pacientus par epilepsijas negatīvajiem aspektiem. Minētā atradne atbilst iepriekš aprakstītajam par pacientu vēlmēm tikt informētiem (Tonberg et al., 2015; Xu et al., 2015), tāpat arī Latvijas pacienti vēlējas tikt informēti par SUDEP pirmās vizītes laikā vai drīz pēc epilepsijas diagnozes uzstādīšanas. Tika apstiprināts arī, ka, pēc vairuma pacientu (78.2%) domām, informētība par SUDEP uzlabotu viņu līdzestību terapijai un liktu aktīvāk sekot līdzī veselības stāvoklim. Tā kā nav citas pārlicinošas stratēģijas SUDEP prevencijai kā tikai efektīva lēkmju kontrole, būt informētiem par šo sindromu, ir pašu pacientu pierādīta izvēlē, kas nodrošina labāku līdzestību terapijai un uzlabo lēkmju kontroli (Leppik, 1990) sekundāri mazinot SUDEP risku. Pacientu īpatsvars, kuri uzskata, ka pēc informētības par SUDEP, viņu līdzestība uzlabotos, ir divas reizes augstāks nekā uzrādītais citu pētījumu rezultātos (Ramachandran Nair & Jack, 2016; Tonberg et al., 2015), kam skaidrojums varētu būt kulturālās atšķirībās.

Jāuzsver, ka liela daļa no pacientiem, kas paredzēja, ka informētība par SUDEP radītu izteikti negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti (38.2%), atteiktos no informācijas saņemšanas. Minētā pētījuma dati liek izdarīt rekomendāciju, ka pirms sarunas ar pacientu ir jājautā, vai viņš vēlas uzzināt par epilepsijas negatīvajiem aspektiem, tajā skaitā risku nomirt, kā arī, kad un cik daudz informācijas pacients vēlas saņemt. Šāda konsultācijas metodoloģija kopumā atbilst vispārpieņemtajai praksei medicīnā par negatīvas informācijas sniegšanu pacientiem, kad pacients pats izmanto savas tiesības zināt vai nezināt par kādu slimības aspektu, kā arī viņam vēlamās informācijas apjomu.

Pētījumā izdevās identificēt divas pacientu grupas atbilstoši vecumam un izglītības līmenim (26 līdz 50 gadi, vidusskolas izglītība), kuru respondenti, ja viņi sagaidītu informētības negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti, statistiski daudz biežāk atteiktos no šādas informācijas saņemšanas. Jāpiebilst, ka visi pacienti ar augstāko

izglītību paredzēja līdzestības uzlabošanos, ja tiktu informēti par SUDEP risku, bet tikai 50.0% pacientu ar pamatizglītību paredzēja šādu līdzestības uzlabošanos. Šādas sakarības netika aprakstītas citos pētījumos, kas uzsver papildus izglītošanas nepieciešamību šādās pacientu grupās ar paredzami zemu līdzestību, kā arī izsvērtāku un empātiskāku informēšanas pieeju tajās vecuma un izglītības līmeņa grupām, kam ir paredzama atteikšanās no uzzināšanas par epilepsijas negatīvajiem aspektiem dēļ bailēm par ziņu negatīvo ietekmi uz dzīves kvalitāti. No pētījuma sadaļas ierobežojumiem varētu atzīmēt pētījuma statistiskā spēka analīzes iztrūkumu, plānojot pētījumu. Informētības reālu ietekmi uz līdzestības uzlabošanos būtu prospektīvi jāpierāda, tāpēc par pētījuma sadaļas nepilnību atzīmējams prospektīvs izpētes trūkums, lai noskaidrotu, vai informētībai ir ilgtermiņa ietekme uz trauksmi, kā arī, lai noskaidrotu, vai informētība tiešām ietekmē līdzestību.

2.3.7. Secinājumi – SUDEP II pētījums

Pacientu informētība par SUDEP sindromu Latvijā ir zema, kas atbilst ārstu praksei reti informēt pacientus par šo epilepsijas aspektu. Dominējošais vairums pacientu uzskata, ka ārstam ir jāsniedz negatīva informācija par slimību (90.9%) un SUDEP (81.8%) pacientam, bet šāda veida informācijas iepriekšēju saņemšanu vajadzīgajā apjomā atzīmē tikai 25.5% pacientu, t.i. ārsti ir izvairīgi informācijas sniegšanā par negatīviem slimības aspektiem. Uzsverams, ka liela daļa pacientu atteiktos no informācijas saņemšanas, ja paredzētu šādas informācijas negatīvu ietekmi uz dzīves kvalitāti (38.2%), kā arī 9.1% pacientu uzskata, ka negatīva informācija par epilepsijas aspektiem pacientiem nav jāsniedz. Minētais pamato pacienta vēlmju par informēšanu un tās apjomu izzināšanu pirms negatīvu ziņu sniegšanas ar mērķi respektēt pacienta tiesības nezināt visus slimības aspektus, jo tie bieži vien nav ietekmējami.

2.4. Pētījuma otrais etaps – Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

2.4.1 Pētījuma veids

Pētījuma veikšanai tika izvēlēts šķērsriezuma pētījuma veids.

2.4.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji

Lai noskaidrotu depresijas simptomu atšķirības pēc alkohola atcelšanas lēkmēm pacientiem ar komorbīdu epilepsiju un bez tās, pētījuma otrajā etapā tika veikta pacientu, kuri stacionēti dēļ ar alkohola lietošanu saistītām krampju lēkmēm aptauja (5. pielikums) un izvērtēšana ar diagnostisko skalas- Alkohola lietošanas traucējumu identifikācijas testa (6. pielikums) (Babor et al., 2001) un Hamiltona depresijas novērtēšanas skalas (7. pielikums) (Hamilton, 1960) starpniecību. Izpēte tika veikta Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra "Gaiļezers" Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikā un atsevišķi pacienti tika rekrutēti Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klīnikā laika posmā no 2016. gada janvāra līdz 2016. gada decembrim. Kopumā tika iekļauti 108 pacienti dēļ ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm.

Pacienti tika iedalīti 2 grupās: 44 ar zināmu epilepsiju, un 64 bez iepriekš zināmas epilepsijas, abās grupās stacionēšanās iemesls bija krampju lēkme(-s) pēc alkohola lietošanas.

Iekļaušanas kritēriji pētījumā bija sekojoši:

- 1) Pacienta vecums 18-80 gadi;
- 2) Stacionēšanas etapā diagnosticēta ar alkohola lietošanu saistīta bezsamaņas-krampju lēkme;
- 3) Pēc pēdējās lēkmes un alkohola lietošanas pagājušas vismaz 36 stundas pirms aptaujas veikšanas;
- 4) Pacienta būtība možam, orientētam laikā, telpā, personībā aptaujas periodā vispārējā stāvokļa izvērtēšanas brīdī;
- 5) Pacienta spēja sniegt informētu piekrišanu;
- 6) Alkohola intoksikācijas simptomu neesamība aptaujas brīdī;
- 7) Nepieciešamības pēc medicīniskas intervences neesamība aptaujas brīdī.

Izslēgšanas kritēriji:

- 1) Neprovočēta bezsamaņas-krampju lēkme kā stacionēšanas iemesls;
- 2) Klīniska norāde par nespēju piedalīties aptaujā (dezorientēts, miegains, mazāk nekā 36 stundas pēc pēdējās lēkmes);
- 3) Cits akūtas simptomātiskas lēkmes iemesls, izņemot alkohola lietošanu.

Pētījums tika apstiprināts Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas Medicīnisko un biomedicīnas pētījumu ētikas komisijā, atļauja 131/2015-07.01.2016. (8. pielikums).

2.4.3. Izmeklēšanas metodes

Pacienti, kuri piekrita dalībai pētījumā, tika aptaujāti ar a) pētījuma mērķiem izveidotas 17 punktu pētījuma anketas, b) alkohola lietošanas traucējumu identifikācijas testa un c) Hamiltona depresijas novērtēšanas skalas starpniecību.

Alkohola lietošanas traucējumu identifikācijai pētījuma grupās tika izmantots AUDIT tests, kuš tika izstrādāts 1989.gadā Pasaules Veselības organizācijas speciālistu vadībā. Tā ir metode, kas palīdz atklāt pārmērīgu alkohola lietošanu, kā arī ļauj atklāt indivīdus, kuru alkohola lietošanas paradumi rada risku veselības traucējumiem vai alkohola atkarības attīstībai. AUDIT tests ir starptautiski standartizēta un aprobēta skrīninga metode, tās aprobācija ir veikta arī latviešu un krievu valodās. Papildus piedāvātajām skrīninga iespējām, testā ir iekļauti ieteikumi ārstiem par rīcību dažādas pakāpes alkohola lietošanas paradumu identificēšanas gadījumā, nosakot arī pacientam sniedzamās rekomendācijas. Minēto rekomendāciju efektivitāte alkohola riskantas vai kaitējošas lietošanas gadījumā ir pierādīta ar pētījumu rezultātiem (O'Donnell et al., 2013).

Alkohola lietošanas pakāpēm AUDIT testā ir atbilstība 2 diagnozēm SSK-10 klasifikācijā: F10.1 - alkohola kaitējoši pārmērīga lietošana un F10.2 - alkohola atkarība, tomēr jāakcentē, ka narkoloģiskajā praksē tām ir precīzi diagnostiskie kritēriji.

Atbilstoši AUDIT skalai, tiek izdalīti sekojošas alkohola lietošanas paradumu pakāpes:

*, „Zema riska līmeņa alkohola lietošana” (0-7 punkti)- termins apzīmē alkohola lietošanu apjomā, kas vispārējā populācijā nav saistāms ar alkohola radītām veselības problēmām. Tomēr atsevišķās reizēs arī šādi alkohola lietošanas paradumi palielina negadījumu un/vai traumu risku.

*, „Riskanta alkohola lietošana” (8-15 punkti) - tāda alkohola lietošana, kas ir saistīta ar palielinātu risku fiziskām, garīgām vai sociālām sekām alkohola lietošanas

dēļ (Babor et al., 1994). Pakāpe neatbilst SSK-10 klasifikācijas diagnozēm, bet tai ir praktiska nozīme skrīninga veikšanā (SPKC, 2015).

*„Kaitīga alkohola lietošana” (16-19 punkti) – ar jēdzienu izprot tādus alkohola lietošanas paradums, kas izraisa fizisku vai garīgu kaitējumu veselībai, piemēram, depresiju pēc alkohola lietošanas (Babor et al., 1994; WHO, 1993). Atbilstoši SSK-10 klasifikācijai, šim alkohola lietošanas paradumu līmenim atbilst diagnoze ar kodu F10.1 – alkohola kaitējoši pārmērīga lietošana.

*„Alkohola atkarības sindroms” (>20 punkti) – ar šo sindromu izprot kognitīvo, uzvedības un somatisko simptomu kopumu. Sindromam ir precīzi diagnostiskie kritēriji narkoloģijā, tāpēc jāuzsver, ka atbilstoši šim alkohola lietošanas paradumu līmenim ar AUDIT skalas palīdzību tiek nevis noteikta diagnoze, bet šis parametrs liecina par iespējamu alkohola atkarību (Babor et al., 2001; SPKC, 2015). Sievietēm katras alkohola lietošans pakāpes noteikšanai nepieciešams par 1 punktu mazāks vērtējums.

Atbilstoši AUDIT skalas noteiktajai alkohola lietošanas paradumu pakāpei, ārstiem tiek rekomendēts veikt noteiktas iejaukšanās darbības jeb itervences. Zema riska līmeņa alkohola lietošanas gadījumā ārsts var sniegt izglītojošu informāciju par alkohola lietošans negatīvajiem aspektiem. Riskantas alkohola lietošanas gadījumā tiek rekomendēts no ārsta puses sniegt vienkāršus ieteikumus samazināt riskantu alkohola lietošanu. Kaitīgas alkohola lietošanas gadījumā papildus vienkāršiem ieteikumiem samazināt riskantu alkohola lietošanu ārstam rekomendēts sniegt īsu konsultatīvu palīdzību un ilgstošu stāvokļa monitorēšanu. Aizdomu par alkohola atkarības sindromu gadījumā atbilstoši AUDIT skalai, tiek rekomendēts pacientu nosūtīt pie speciālista alkohola atkarības diagnozes noteikšanai atbilstoši diagnostiskajiem kritērijiem un ārstēšanas nozīmēšanai (SPKC, 2015).

AUDIT testa veikšanai dažāda veida alkoholisko dzērienu daudzums tika pārrēķināts absolūtā alkohola gramos, un izteikts „alkohola devu” veidā. Latvijā viena alkohola deva atbilst 12 gramiem absolūtā (100%) alkohola (SPKC, 2015).

HAM-D 17 skala ir viena no vairāk lietotajām skalām depresijas izvērtēšanai klīniskajā praksē un pētniecībā. HAM-D 17 skala tās oriģinālajā aprakstā tika izveidota, lai vērtētu depresijas simptomu izteiktību jau diagnosticētas depresijas gadījumā, kā arī ļauj vērtēt slimības dinamiku ārstēšanas procesā. Turpmākos aprakstos tiek norādīts, kā arī šī skala tiek lietota arī kā indikators depresijai, (Hedlund & Viewig, 1979; Johnson et al., 2015), daži autori to iesaka lietot kā depresijas skrīninga

instrumentu epilepsijas pacientu populācijā (Todorova & Velikova, 2012), jo HAM-D 17 skalai ir laba atbilstība ar SSK-10 kritērijiem noteiktai depresijas diagnozei. Ir izpētīta HAM-D 17 skalas kā skrīninga instrumenta izmantošana citu neiroloģisku nozoloģiju gadījumā, piemēram, Parkinsona slimības (Leentjens et al., 2000), Alcheimera slimības un insulta gadījuma (Naarding et al., 2002). Skala sastāv no 17 sadaļām, no kurām katra atbilst kādam no depresijas simptomiem, tos atbilstoši izteiktībai vērtējot ar 3 līdz 5 punktu palīdzību. Katras sadaļas skaitliskā vērtība tiek summēta, lai izteiktu kopējo HAM-D skalas punktu skaitu (Hamilton, 1960). Lielāks punktu skaits atbilst smagākai depresijas pakāpei. Skalas kopējais punktu skaits tiek interpretēts sekojoši: 0–7 punkti = norma; 8–13 punkti = viegla depresija; 14–18 punkti = mērena depresija; 19–22 punkti = smaga depresija; ≥ 23 = ļoti smaga depresija.

Nemot vērā, ka ar HAM-D 17 skalu var vērtēt dažādu depresijas simptomu smagumu, šīs skalas izmantošana ir ļāvusi izteikties par atsevišķu depresijas aspektu (pazīmju) izteiktības atšķirībām abās pacientu grupās, jo zināms, ka epilepsijas pacientiem depresija norit atipiski (Kanner et al., 2004). Uzsverams, ka depresijas diagnozes apstiprināšanai klīniskajā praksē pielieto diagnostiskos kritērijus, tāpēc HAM-D skalas izmantošanas mērķis šajā pētījumā bija nevis diagnosticēt depresiju, bet noskaidrot depresijas simptomu atšķirības starp pacientu grupām.

HAM-D skalā katras sadaļas vērtējumam tika aprēķināts pacientu īpatsvars, kuriem atbilst minētā vērtējuma pakāpe abās pacientu grupās.

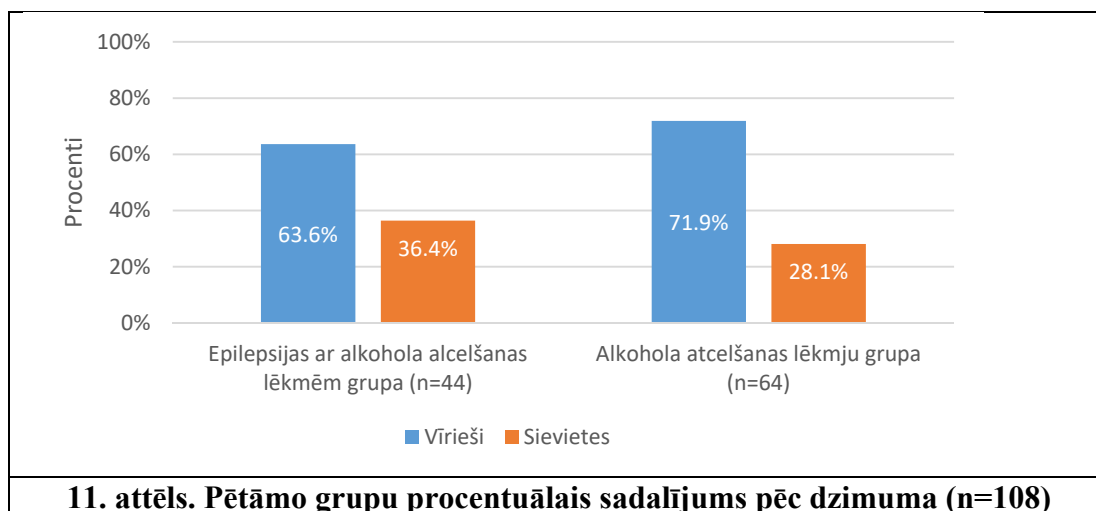
2.4.4. Datu statistiskā analīze

Datu statistiskā analīze tika veikta ar datorprogrammas IBM SPSS (22. versija) (IBM Corporation, Ņujorka, ASV) palīdzību. Aprakstošajai statistikai dati tika izteikti ar frekvencēm kategoriskajiem mainīgajiem (uzrādīti kā absolūtā vērtība un procentuālā vērtība). Numeriskajiem mainīgajiem ar normālu datu sadalījumu rezultāti tika uzrādīti kā vidējā aritmētiskā vērtība un standartnovirze; mainīgajiem bez normāla sadalījuma rezultāti tika uzrādīti kā mediānā vērtība un intervāls. Datu normāls sadalījums tika pārbaudīts ar Šapiro-Vilka testa palīdzību. Pīrsona korelācijas koeficients tika rēķināts, lai noteiktu korelācijas, Hī-kvadrāta tests tika izmantots atšķirību noteikšanai starp mainīgajiem. Loģistiskās regresijas analīze tika veikta, lai noteiktu asociāciju starp depresijas pazīmju esamību un pētījuma parametriem.

2.4.5. Rezultāti - Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

2.4.5.1. Demogrāfiskie dati

Epilepsijas pacientu grupā bija 36.4% (n=16) sieviešu un 63.6% (n=28) vīriešu. Vidējais vecums epilepsijas grupā bija 45.9±11.51 (19-36) gads ar epilepsijas ilgumu mediāni 10.5 (1-47) gadi. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā sievietes bija 28.1% (n=18), vīrieši 71.9% (n=46), vidējais vecums 46.4±10.13 (25-66) gadu vecumā, ar mediāno lēkmju stāžu 3 (1-28) gadi. Epilepsijas grupā lēkmju biežums pēdējā gada laikā mēnesī svārstījās minimāli no 0 līdz 6 lēkmēm, 75% no visiem pacientiem tā bija 0-1 lēkme mēnesī. Un sliktākajos mēnešos pēdējā gada laikā robežās no 1-14 lēkmēm, no kuriem 70.5% pacientu 1-4 lēkmes mēnesī.



11. attēls. Pētāmo grupu procentuālais sadalījums pēc dzimuma (n=108)

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā lēkmju biežums mēnesī pēdējā gada periodā svārstījās minimāli no 0 līdz 2 lēkmēm, 95.3% no visiem pacientiem tā bija 0 līdz 1 lēkme mēnesī. Un sliktākajos mēnešos robežās 1-6 lēkmes, 84% pacientu 1-2 lēkmes mēnesī.

2.4.5.2. Alkohola lietošanas paradumi

Piektdaļa epilepsijas grupas pacientu jeb 20.5% (n=9) lietoja alkoholu 1 reizi mēnesī, ceturtdaļa pacientu (25.0%, n=11) divreiz mēnesī, 22.7% (n=10) trīs reizes mēnesī, 15.9% (n=7) četras reizes mēnesī, pārējie 15.9% (n=7) 5-23 reizes mēnesī. Biežāk lietotais alkohola veids bija alus (38.6%, n=17), degvīns (20.5%, n=9). Zināms, ka 56.85% (n=25) pacientu pēc pašu subjektīvā vērtējuma lietoja par daudz alkohola vēl pirms epilepsijas diagnozes uzstādīšanas, un 47.7 (n=21) alkohola lietošanas

paradumi pēc epilepsijas diagnozes uzstādīšanas nemainījās, kamēr 20.5% (n=9) alkoholu sāka lietot biežāk, bet tikai 27.3% (n=12) alkoholu sāka lietot retāk. Tikai divi pacienti (4.5%) alkoholu lietot pārtrauca, un bija nokļuvuši stacionārā pēc izolēta alkohola lietošanas perioda ilgstošas abstinences fonā.

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā trešdaļa pacientu jeb 32.8% (n=21) lietoja alkoholu 2 reizes mēnesī, (17.2%, n=11) trīs reizes mēnesī, un tik pat liels pacientu skaits- četras reizes mēnesī, pārējie 29.7% (n=19) 5-20 reizes mēnesī. Biežāk lietotais alkohola veids bija degvīns (35.9%, n=23) un alus (23.4%, n=15). Vienā alkohola lietošanas reizē ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupas pacients lietoja vidēji (mediāni) 12 (1.5-37.5) alkohola vienības, bet epilepsijas pacientu grupā tika lietotas 3 (0.6-37.5) alkohola vienības.

2.4.5.3. Medicīniskās aprūpes raksturojums

Ambulatori pie neirologa uzraudzījās tikai 31.8% (n=14) pacientu epilepsijas grupā, un no pacientiem, kam bija rekomendēta pretepilepsijas terapija (n=38), regulāri to lietoja 60.5% (n=23/38), neregulāri lietoja 39.5% (n=15/38) un 13.6% no visiem šīs grupas pacientiem (n=6/44) apgalvoja, ka medikamenti nekad nav rekomendēti no ārstu puses. No visiem epilepsijas grupas pacientiem, kam ir arī alkohola provocētas lēkmes, 43.2% (n=19) saņēma 2 pretepilepsijas medikamentus, 22.7% (n=10) trīs preparātus, 20.5% saņēma monoterapiju, bet 13.6% (n=6) bija bez terapijas. No indivīdiem, kuri saņēma terapiju, 71.1% (n=27/38) pacientu atzina, ka epizodiski aizmirst ieņemt pretepilepsijas medikamentus, pie kam 44.4% (n=12/27) regulāri aizmirst ieņemt medikamentus. No tiem pacientiem, kas saņem pretepilepsijas terapiju, 55.2% (n=21/38) nelieto medikamentus laikā, kad tiek lietots alkohols.

Ambulatori pie neirologa uzraudzījās tikai 15.6% (n=10) pacientu ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā, un no šīs grupas pacientiem, lai gan pacientiem nebija epilepsijas, pretepilepsijas terapiju lietoja 54.7% (n=35/64), pie kam 11.4% (n=4/35) lietoja 2 pretepilepsijas medikamentus, 5.5% (n=2/35) lietoja 3 pretepilepsijas medikamentus, lai pārvarētu alkohola lietošanas izraisītas lēkmes. 40.6% (n=26) pacientu ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā apgalvoja, ka nekad nav saņēmuši brīdinājumu no ārsta, ka alkohols var provocēt krampju lēkmes, epilepsijas grupā šādu pacientu bija 34.1% (n=15/44). No pacientiem, kuri saņem pretepilepsijas terapiju 60% (n=21/35), nelieto medikamentus laikā, kad tiek lietots alkohols.

2.4.5.4. Pacientu emocionālais noskaņojums

Piektdaļa epilepsijas pacientu grupas respondentu (20.5%, n=9) apgalvoja, ka lēkmes neatstāj negatīvu emocionālu vai fizisku ietekmi uz viņu pašsajūtu, bet 47.7% (n=21) respondentu lēkmes atstāja negatīvu fizisku, un 11.4% (n=5)- emocionālu ietekmi, bet piektdaļai pacientu (20.5%, n=9) gan emocionālu, gan fizisku ietekmi. No epilepsijas grupas 18.2% pacientu (n=8) uzskatīja, ka medicīniskā personāla (māsas, sanitāri) attieksme pret viņiem ir sliktāka kā pret citiem pacientiem, tomēr 72.7% (n=32) ārsta attieksmi vērtēja kā labu vai ļoti labu. Ārstu attieksmi kā sliktu bija novērtējuši 6.8% (n=3) pacienti.

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā 17.2% (n=11) pacientu apgalvoja, ka lēkmes neatstāj negatīvu emocionālu vai fizisku ietekmi uz viņu pašsajūtu. No šīs grupas pacientiem 28.1% (n=18) lēkmes atstāja negatīvu fizisku, un 12.5% (n=8) negatīvu emocionālu ietekmi, bet 42.2% (n=27%) pacientu - gan emocionālu, gan fizisku ietekmi. 67.2% (n=43) apgalvoja, ka jūtas nomākti pēc katras krampju lēkmes. No ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupas 14.1% pacientu (n=9) uzskata, ka medicīniskā personāla (māsas, sanitāri) attieksme pret viņiem ir sliktāka kā pret citiem pacientiem, tomēr 60.9% (n=39) ārsta attieksmi vērtēja kā labu vai ļoti labu. Ārstu attieksmi kā sliktu bija novērtējuši 6.3% (n=4) pacienti.

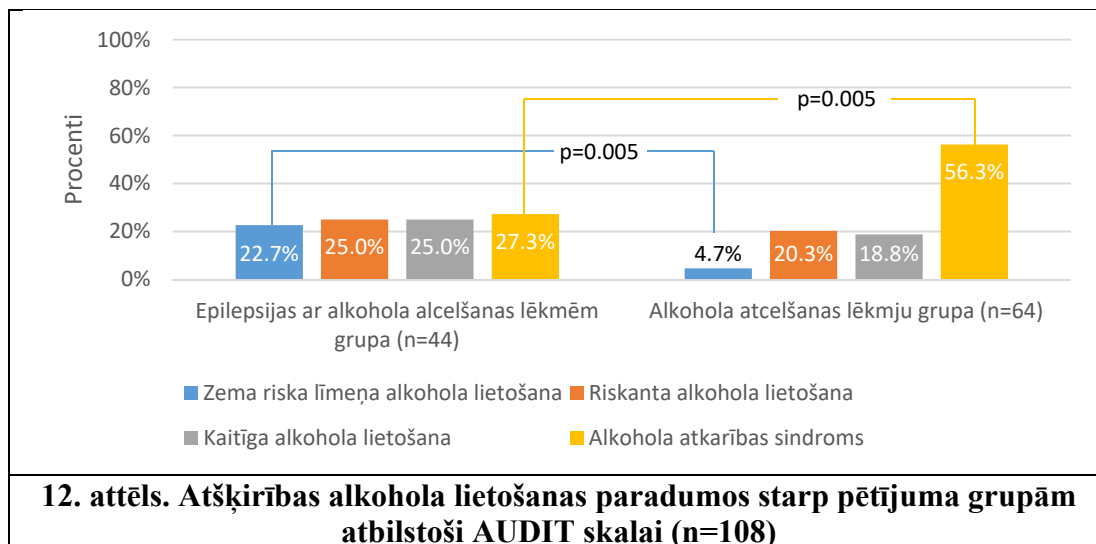
2.4.5.5. Alkohola lietošanas raksturojums

Epilepsijas pacientu grupā mediānais AUDIT punktu skaits bija 16 (1-29). Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā AUDIT vidējais punktu skaits bija 20.17±6.77 (6-36).

Atbilstoši AUDIT skalai, 0-7 punkti, kas atbilst „Zema riska līmeņa alkohola lietošanai”, bija tikai 4.7% (n=3) pacientu ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā, bet 22.7% (n=10) pacientu ar epilepsiju, kuri nokļuvuši slimnīcā ar provocētu lēkmi (p=0.005).

„Riskanta alkohola lietošana” (8-15 punkti) tika vērota praktiski vienādam skaitam pacientu abās grupās- 25% epilepsijas pacientu (n=11) un 20.3% (n=13) ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā. Pēc AUDIT skalas 16-19 (“Kaitīga alkohola lietošana”) bija 18.8% (n=12) alkohola atcelšanas lēkmju un 25% (n=11) epilepsijas pacientu.

Bija vērojams, ka statistiski ticami biežāk pacientiem ar alkohola lietošanu saistītu lēmju grupā it tads AUDIT skalas rādītājs (20-40 punkti), kad tiek rekomendēta alkohola atkarības speciālista konsultācija, alkohola atkarības diagnosticēšana un ārstēšana (56.3%, n=36 vs. 27.3%, n=12, p=0.005).



2.4.5.6. Depresijas pazīmju raksturojums

Hamiltona depresijas skalā epilepsijas grupā mediānais HAM-D punktu skaits bija 13 (2-23). Ar alkohola lietošanu saistītu lēmju grupā vidējais HAM-D punktu skaits bija 13.08±5.46 (3-24). No visiem epilepsijas pacientiem 65.9% (n=29) pēc Hamiltona depresijas skalas tika noteikts punktu skaits, kas atbilst vismaz viegliem depresijas simptomiem, pretstatā 81.3% (n=52) pacientiem ar alkohola lietošanu saistītu lēmju grupā (p=0.07). Tādējādi 75% pētījuma populācijas pacientu (n=81/108), izvērtējot ar Hamiltona depresijas skalas palīdzību, bija atbilstība vismaz vieglai depresijas pakāpei. Rezultātu apkopojums uzrādīts tabulas veidā (16. tabula).

16. tabula. Hamiltona depresijas skala (HAM-D 17 punktu variants), rezultāti	
Sadaļa	Epilepsijas grupa (n=44) vs. Alkohola atcelšanas lēmju grupa (n=64), p
1. Depresīvs garastāvoklis.	
0 - nav depresijas.	29.5%, 20.3%, 0.270
1 - nenozīmīgas uzvedības pazīmes vai sajūtas uzradās tikai aktīvi izvaicājot.	18.2%, 45,3%, 0.004
2 - viegls, sajūtas verbāli pauž pats.	29.5%, 29.7%, 0.987
3 - vidējs, neverbālās pazīmes - poza, sejas izteiksme, balss, bieža raudāšana.	22.7%, 4.7%, 0.004
4 - smags, spontānas verbālas un neverbālas izpausmes, kas raksturīgas depresīvam garastāvoklim.	-

<p>2. Vainas apziņa 0 - nav. 1 - nenozīmīgi pašpārmetumi iztaujājot, ka pametis citus nelaimē. 2 - viegla, spontāni pauž vainas apziņu par agrāk pieļautām kļūdām vai grēcīgu rīcību. 3- vidēja, slimība un ciešanas ir pelnīts sods par iepriekšējām kļūdām, pašapsūdzības murgi. 4 - smaga, novēro nosodošas vizuālas un dzirdes halucinācijas.</p>	<p>11.4%, 23.4%, 0.031 45.5%, 48.4%, 0.760 18.2%, 21.9%, 0.639 25.0%, 6.3%, 0.031 -</p>
<p>3. Pašnāvība (Domas un darbības pēdējās nedēļas laikā). 0 - nav. 1 - nenozīmīgs, uz tiešiem jautājumiem apliecina, ka dzīve ir tukša un nav vērts dzīvot. 2 - viegls, atkārtotas domas par nāvi, vēlēšanās nomirt. 3 - vidējs, suicidālas domas un uzvedība. 4 - smags, suicidāls mēģinājums.</p>	<p>38.6%, 35.9%, 0.775 20.5%, 40.6%, 0.053 38.6%, 12.5%, 0.002 0%, 10.9%, >0.999 2.3%, 0%, >0.999</p>
<p>4. Iemigšanas grūtības 0 - nav. 1 - vieglas, neregulāri iemigšanas traucējumi, ilgāk par 1/2 stundu. 2 - smagas, regulāras iemigšanas grūtības.</p>	<p>29.5%, 21.9%, 0.365 52.3%, 73.4%, 0.024 18.2%, 4.7%, 0.029</p>
<p>5. Virspusējs miegs 0 - nav. 1 - sūdzības par traucētu miegu, kas nedod atpūtu. 2 - smagi traucējumi, pamošanās vienu vai vairākas reizes un grūti atkārtoti iemigt. Jebkura celšanās no gultas vērtējama ar 2.</p>	<p>54.5%, 35.9%, 0.055 29.5%, 57.8%, 0.004 15.9%, 6.3%, 0.103</p>
<p>6. Agrīna pamošanās 0 - nav. 1 - viegla, pamošanās agrāk kā paredzēts, var atkal iemigt līdz normālam mošanās laikam. 2 - smaga, agrīna pamošanās un nespēja atkal iemigt.</p>	<p>34.1%, 43.8%, 0.314 34.1%, 40.6%, 0.492 31.8%, 15.6%, 0.137</p>
<p>7. Darbs un aktivitātes 0 - nav traucējumu. 1 - nenozīmīgi, jūtas bezspēcīgs, apātisks, mazāk aktīvs. 2 - viegli, jāpiespiež sevi veikt ikdienas aktivitātes; interešu zudums, nesaskata jēgu, gūst mazāk gandarījuma. 3 - vidēji, izteikti samazinājusies aktivitāte, pavada mazāk laika darbā (<par 3 h), mazāk paveic. 4 - smagi, nespēj strādāt, nepiedalās ikdienas aktivitātēs, neveic sevis aprūpi bez piespēšanās.</p>	<p>22.7%, 4.7%, 0.046 59.1%, 40.6%, 0.059 6.8%, 26.6%, 0.009 11.4%, 18.8%, 0.300 0%, 9.4, >0.999</p>

<p>8. Kavējums: psihomotors (palēninātas domas, runa un kustības).</p> <p>0 - nav. 1 - viegla, aizkavētība sarunas laikā. 2 - vidēja, acīmredzama aizkavētība. 3 - izteikta, grūtības sarunāties. 4 - depresīvs stupors.</p>	<p>27.3%, 23.4%, 0.651 65.9%, 50.0%, 0.101 4.5%, 25.0%, 0.005 2.3%, 1.6%, 0.788 -</p>
<p>9. Ažītācija (satraukums, uzbudinājums).</p> <p>0 - nav. 1 - viegla, nervozē sarunas laikā, grozās. 2 - vidēja, lauza rokas, rausta matus. 3 - izteikta, nespēja nosēdēt uz vietas, staigāšana. 4 - smaga, nepārtraukta kustība.</p>	<p>86.4%, 57.8%, 0.001 13.6%, 40,6%, 0.006 0%, 1.6%, >0.999 - -</p>
<p>10. Trauksmes psihiskie simptomi</p> <p>0 - nav. 1 - šaubīga, subjektīva spriedze, satraucamība. 2 - viegla, raizēšanās par mazsvarīgām lietām. 3 - vidēja, bažīgums redzams sejā un dzirdams balsī. 4 - smaga, bailes izpaužas bez iztaujāšanas, verbāli un neverbāli.</p>	<p>29.5%, 62.5%, <0.005 68.2%, 26.6%, <0.005 0%, 9.4%, >0.999 2.3%, 1.6%, 0.788 -</p>
<p>11. Trauksmes somātiskie simptomi</p> <p>0 - nav. 1 - viegli. 2 - mēreni. 3 - smagi. 4 - nepanesami.</p>	<p>52.3%, 32.8%, 0.043 15.9%, 42.2%, 0,004 27.3%, 21.9%, 0.519 4.5%, 1.6%, 0.354 0%, 1.6%, >0.999</p>
<p>12. Somātiskie simptomi (gastrointestināli traucējumi)</p> <p>0 - nav. 1 - viegls apetītes pazeminājums, bet ēd bez citu pamudinājuma, smaguma sajūta vēderā. 2 - smags, grūtības ēst bez pamudinājuma, nepieciešami laksatīvi līdzekļi vai citi līdzekļi gastrointestinālu traucējumu korekcijai.</p>	<p>86.4%, 57.8%, 0.002 11.4%, 40.6%, 0.001 2.3%, 1.6%, 0.788</p>
<p>13. Vispārējie somātiskie simptomi</p> <p>0 - nav. 1 - viegls smagums vai sāpes ķermenī, mugurā, galvā, muskuļos, enerģijas zudums un nogurdināmība. 2 - smags, jebkurš izteikts simptoms jāvērtē kā 2.</p>	<p>54.5%, 40.6%, 0.154 43.2%, 56.3%, 0.181 2.3%, 3.1%, 0.791</p>
<p>14. Uroģenitālie simptomi</p> <p>0 - nav. 1 - viegli. 2- smagi.</p>	<p>84.1%, 85.9%, 0.791 13.6%, 14.1%, 0.950 2.3%, 0%, >0.999</p>

15. Hipohondrija 0 - nav. 1 - viegla: epizodiska raizēšanās par fiziskām sajūtām un orgānu funkcijām. 2 - vidēja: daudz uzmanības tiek pievērsts veselības stāvoklim. 3 - smaga: biežas sūdzības, lūgums pēc palīdzības. 4 - ļoti smaga: hipohondriski murgi.	88.6%, 75%, 0.078 11.4%, 21.9%, 0.064 0%, 3.1%, >0.999 - -
16. Svara zudums 0 - nav svara zuduma; 1 - iespējams svara zudums; 2 - noteikts (atbilstoši pacienta ziņotajam) svara zudums.	81.8%, 64.1%, 0.045 15.9%, 34.4%, 0.033 2.3%, 1.6%, 0.788
17. Kritika par slimību 0 – Izprot, ka ir depresīvs un slims. 1 - viegli pavājināta: uzskata, ka slimība saistīta ar sliktu uzturu, klimatu, pārslodzi, vīrusu infekcijām, nepietiekamu atpūtu. 2 - smagi traucēta: neuzskata sevi par slimu.	50%, 26.6%, 0.013 36.4%, 62.5%, 0.007 13.6%, 10.9%, 0.672
Punktu summa: 0 - 7 = Norma 8 - 13 = Viegla depresija 14-18 = Vidēja depresija 19 - 22 = Smaga depresija > 23 = Ļoti smaga depresija	34.1%, 18.8%, 0.070 22.7%, 28.1%, 0.592 29.5%, 37.5%, 0.392 11.4%, 10.9%, 0.945 2.3%, 4.7%, 0.514
Paskaidrojumi: n.n. – nav statistiski ticamas atšķirības.	

2.4.5.7. Datu analīzes rezultāti

Datu analīzē ne epilepsijas pacientu grupā, ne ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā netika atrasta korelācija starp HAM-D punktu skaitu (depresijas smagumu) un lietotā alkohola vienību skaitu, lēkmju anamnēzes ilgumu gados, AUDIT skalas punktu skaitu. Tomēr, ja kopumā apskata visus pētījuma pacientus kā vienotu grupu, tiek novērota asociācija ar statistisku ticamību, ka pacientiem ar lielāku punktu skaitu AUDIT ir biežāka parametra “atkārtotas domas par nāvi, vēlēšanās nomirt” esamība HAM-D skalā. Tika novērota pozitīva korelācija starp alkohola lietošanas daudzumu vienā reizē un AUDIT skalas punktiem ($p < 0.005$, $r = 0,403$). Tika atrasta asociācija starp lietoto medikamentu skaitu un depresijas pazīmju biežumu pacientiem epilepsijas grupā (80% pacientu, kas saņem 3 pretepilepsijas medikamentus un stacionāri ar lēkmēm dēļ alkohola lietošanas, pēc HAM-D skalas ir vismaz vieglas depresijas pazīmes). Tika novērota tendence, nerasniedzot statistisko ticamību ($p = 0.068$), ka pacientiem, kuri ambulatori nenovērojas pie neirologa, biežāk ir smaga

vai ļoti smaga depresija (19% vs 0%). Tika novērota statistiski ticama saistība, ka pacientiem, kuri ambulatori pie neirologa nenovērojas, ir augstāks punktu skaits pēc AUDIT skalas (lielāks alkohola atkarības risks)- 50% no pacientiem, kuri neuzraugās pie neirologa, ir alkohola atkarība atbilstoši AUDIT skalai pretstatā 20% tiem, kuri uzraugās (p=0.003).

Tā kā abas grupas lietoja alkoholu apjomos, kas provocēja krampju lēkmes un alkohola atcelšanas lēkmes ir raksturīgas indivīdiem ar pārmērīgu un/vai ilgstošu alkohola lietošanu, visa pētījuma populācijā kā vienotā kopā tika precizēti faktori, kuri asociēti ar depresijas pazīmju attīstību. Atšķirības univariātu analīzē starp pacientiem ar un bez depresijas pazīmēm uzrādītas tabulā (17. tabula):

17. tabula. Analizēto parametru sastopamība pacientu grupā ar depresijas pazīmēm un pacientu grupā bez depresijas pazīmēm			
Visi pacienti (n=108)	Depresijas pazīmes ir (n=83)	Depresijas pazīmju nav (n=25)	p vērtība
Epilepsijas diagnoze	36.1% (n=30)	56.0% (n=14)	0.077
Dzimums (vīriešu)	66.3% (n=55)	76.0% (n=19)	0.358
Vecums	46.61 (19-66)	44.80 (23-63)	0.458
Ambulatora novērošanās pie neirologa	18.1% (n=15)	36.0% (n=9)	0.059
Regulāra pretepilepsijas medikamentu lietošana	28.9% (n=24)	36.0% (n=9)	0.13
Nomākta pašsajūta pēc lēkmes	65.1% (n=54)	72.0% (n=18)	0.519
Alkohola atkarības sindroms (AUDIT ≥ 20)	47.0% (n=39)	20.0% (n=5)	0.016
Kaitīga alkohola lietošana (AUDIT 16-19)	18.1% (n=15)	48.0% (n=12)	0.002
Riskanta alkohola lietošana (AUDIT 8-15)	22.9% (n=19)	24.0% (n=6)	0.908
Zema riska alkohola lietošana (AUDIT 0-7)	12.0% (n=10)	8.0% (n=2)	0.572
Slimības (krampju lēkmju) ilgums (gadi)	8.98 (1-47)	9.88 (1-44)	0.729
Lēkmju biežums mēnesī (/mēnesī)	1.67 (1-7)	1.90 (1-9)	0.520

Alkohola vienības lietošanas reizē	14.44 (1-37.5)	14.22 (1-33)	0.930
Alkohola vienības mēnesī	81.76 (1-537)	56.14 (1-373)	0.279
Lietoto pretepilepsijas medikamentu skaits	1.05 (0-3)	1.32 (0-3)	0.230
AUDIT punktu skaits	18.58 (2-36)	16.40 (1-33)	0.224

Parametri, kas ticami atšķīrās starp abām grupām (p vērtības < 0.05), kā arī parametri, kuri iespējams, varēja būt asociēti ar depresijas pazīmēm (regulāra pretepilepsijas medikamentu lietošana (līdzestība), lietotā alkohola vienību skaits mēnesī) tika iekļauti loģistiskās regresijas analīzes modelī, epilepsijas diagnozi, kas atšķīra grupas, iekļaujot kā kovariātu.

Apskatot visu pētījuma populāciju ar alkohola atcelšanas lēmēm kā vienotu kopu, loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar depresijas pazīmēm sekojošiem parametriem: epilepsijas diagnozei, regulārai pretepilepsijas medikamentu lietošanai, alkohola atkarības sindromam, lietoto alkohola vienību skaitam mēnesī.

Loģistiskās regresijas analīzē pētījuma populācijas pacientiem bija ticama asociācija ar depresijas pazīmēm sekojošiem parametriem: uzraudzībai pie neirologa ambulatori ($OR=0.318$; $95\% CI=0.109-0.925$, $p=0.035$), alkohola lietošanai kaitīgos apjomos ($OR=0.208$; $95\% CI=0.76-0.571$, $p=0.002$).

2.4.6. Diskusija - Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

Lai gan epilepsijas pacientiem tiek pieļauta alkohola lietošana tādos apjomos, kas neizraisa palielinātu risku bezsamaņas krampju lēmēm, pacienti šo rekomendāciju neievēro- trešdaļai pacientu ar epilepsiju, kuri pētījuma laikā tika stacionēti neiroloģijas nodaļā, lēkmes bija saistītas ar alkohola lietošanu. Tika atklāts, ka vairāk nekā puse epilepsijas pacientu pārmērīgi lietoja alkoholu vēl pirms saslimšanas ar epilepsiju, un lēmju attīstīšanās nebija noteicošs faktors alkohola lietošanas paradumu maiņai, jo tikai 27.3% pacientu samazināja alkohola patēriņu, bet līdzīgs skaits pacientu pēc epilepsijas attīstības alkoholu sāka lietot biežāk. Tika novērots, ka epilepsijas grupas pacienti vienā reizē lietoja ievērojami mazāk alkohola, to darīja retāk un izvēlējās dzērienus ar mazāku alkohola saturu, tomēr nav skaidra motivācija šādai

rīcībai. Pēc pētījuma datiem netika atrasta korelācija starp alkohola lietošanas paradumiem un depresijas pazīmju pakāpi, pretēji iepriekš aprakstītajam (Graham et al., 2007). Tika novērots, ka pacientiem ar lielāku vienas reizes alkohola patēriņu bija augstāks alkohola atkarības risks, tāpēc šo parametru varētu izmantot prognostiskos nolūkos.

Pacientu medicīniskās aprūpes analīzē tika novērots, ka pacienti ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā reti tiek uzraudzīti pie neirologa. Vairāk nekā puse pacientu ar krampju lēkmēm dēļ alkohola lietošanas, bet bez epilepsijas saņem pretepilepsijas terapiju, kas liecina, ka netiek panākts alkohola lietošanas problēmas risinājums, bet tiek paralēli ārstētas lēkmes, kuru nebūtu, ja netiktu lietots alkohols, kas vēl jo vairāk pamato izglītojoša darba nepieciešamību un motivēšanu atrasties ārsta uzraudzībā. Uzmanību būtu jāpievērš faktam, ka 17% pacientu bez epilepsijas, lai pārvarētu alkohola provocētās lēkmes, lietoja pat 2-3 pretepilepsijas līdzekļus. Uzsverams, ka liela daļa visu pētījuma pacientu iepriekš nebija brīdināti no ārsta puses, ka alkohols provocē krampju lēkmes, pie tam šī neinformētība pēc pētījuma datiem nav atkarīga no tā, vai pacients atrodas vai neatrodas neirologa uzraudzībā. No pētījuma datiem varam secināt, ka joprojām ir aktuāla pacientu vidū pieņemtā prakse, ka pretepilepsijas medikaments netiek lietots alkohola lietošanas laikā, kam var būt negatīva ietekme uz lēkmju kontroli. Turklāt, vairāk nekā puse pacientu pārtrauca lietot pretepilepsijas medikamentus alkohola lietošanas laikā. Šāds paradums, strauji atceļot medikamentus, palielina arī *status epilepticus* risku (Lie et al., 2015). Pētījumā tika atklāts, ka lēkmju negatīvā emocionālā vai fiziskā ietekme pacientiem tomēr nav pietiekams faktors alkohola lietošanas paradumu maiņai.

Jautājumi par attieksmi pret pacientiem tika iekļauti, lai netieši vērtētu stigmatizāciju pret alkoholu pārmērīgi lietojošiem pacientiem. Vairums pacientu vērtēja, ka ārstu attieksme pret viņiem ir laba vai ļoti laba, kas liecina par savstarpējās sadarbības labu potenciālu. Tomēr pētījuma rezultāti tajā skaitā uzrāda, ka trešdaļa epilepsijas grupas pacientu medicīnas personāla attieksmi vērtē kā sliktu vai sliktāku par attieksmi pret citiem pacientiem.

No AUDIT testa rezultātiem izriet, ka 95.3% alkohola atcelšanas lēkmju pacientu un 77.3% epilepsijas pacientu, kuriem ir arī ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes jau ir alkohola atkarības pazīmes vai arī alkohols tiek lietots tādos apmēros, ka pastāv risks attīstīties alkohola lietošanas sekām veselībai vai alkohola atkarībai. Minētā atrade liecina, ka ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pastāvēšanas faktam vajadzētu būt par

tiešu indikatoru narkologa konsultācijas nepieciešamībai. Šī pētījuma populācijā depresijas pazīmju prevalence bija augstāka nekā literatūras datos (Jackson & Turkington, 2005; Tellez-Zenteno et al., 2007; Wiegartz et al., 1999), bet to varētu izskaidrot ar specifisku apskatīto populāciju, kura nereprezentē visus ambulatorā aprūpē esošus epilepsijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pacientus. Depresijas pazīmju izteiktais biežums epilepsijas grupā (65.9%) pret divreiz zemāku prevalenci pētījumos uzrādītā neatlasītā epilepsijas populācijā liek domāt, ka alkohola lietošana ir papildus riska faktors depresijas attīstībai vai arī indikators jau esošai depresijai epilepsijas pacientiem, kuri lieto alkoholu apjomos, kas izraisa ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pastāvēšana epilepsijas pacientu populācijā varētu tikt izmantota kā diagnostisks parametrs depresijas riskam, un indicētu depresijas skrīningu. Lai gan depresijas pazīmju biežums statistiski neatšķīrās starp pētījuma grupām, depresijas aspekti bija atšķirīgi, epilepsijas pacientiem ar alkohola noteiktām lēkmēm depresija raksturojās ar biežāku vainas izjūtu, ka slimība (epilepsija) ir sods, viņi biežāk vēlējās būt miruši vai biežāk domāja par iespējamu nāvi, kas daļēji iepriekš ir aprakstīts citu pētījumu rezultātos (Jackson & Turkington, 2005). Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā biežāk tika novēroti miega traucējumi, psihomotors gausums. Uzraudzība pie neirologa bija asociēta ar retākām depresijas pazīmēm (OR=0.318; 95% CI=0.109-0.925, p=0.035), kam ticam skaidrojums būtu tas, ka uzraudzība ļauj atpazīt depresiju un uzsākt tās ārstēšanu. Arī alkohola lietošana kaitīgos apjomos bija asociēta ar retākām depresijas pazīmēm (OR=0.208; 95% CI=0.76-0.571, p=0.002), kam drošu izskaidrojumu nevar sniegt, bet, iespējams, sakarība saistīta ar alkohola radītajām pozitīvajām emocijām, kamēr nav attīstījušies veselības traucējumi vai alkohola atkarība.

No pētījuma praktiskajiem aspektiem var tikt uzsvērts, ka nepieciešams papildus izglītojošs darbs, lai pacientu ar krampjiem aprūpē nenotiktu fokusēšanās tikai uz lēkmju kontroli, bet arī laikus tiktu atpazīta depresijas, suicidalitātes un alkohola pārmērīgas lietošanas problēma.

No pētījuma sadaļas trūkumiem varētu atzīmēt pētījuma statistiskā spēka analīzes iztrūkumu, plānojot pētījumu, kā arī Hamiltona depresijas skalas izmantošanu, jo lai gan tā ļauj izteikties par dažādiem depresijas pazīmju izteiktības aspektiem, tādējādi ļaujot atklāt atšķirības starp pētāmajām grupām, šī skala tomēr primāri tikusi paredzēta simptomu izvērtēšanai pacientiem ar jau apstiprinātu depresijas diagnozi. Tāpēc turpmākiem pētījumiem vai rezultātu verifikācijai papildus būtu vēlams apstiprināt

depresijas diagnozi klīniski. Citu specifiski depresijas skrīningam paredzētu skalu izmantošana neļautu izteikties par depresijas atipiskiem aspektiem tādā veidā kā HAM-D skala.

2.4.7. Secinājumi - Depresijas un alkohola pārmērīgas lietošanas pazīmju pētījums

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju esamības fakts hospitalizētu epilepsijas pacientu populācijā liecina par apmēram 2 reizes augstāku depresijas pazīmju risku (65.9% pacientu ir depresijas pazīmes), salīdzinot ar pētījumos aprakstīto par epilepsijas pacientiem, kuriem nav ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju. Vairāk nekā 80% ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pacientiem bez epilepsijas ir depresijas pazīmes. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pastāvēšana liecina par augstāku alkohola atkarības risku (gan epilepsijas, gan ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pacientiem bez epilepsijas). Trešdaļa epilepsijas pacientu, 40% alkohola atcelšanas lēkmju pacientu apgalvo, ka nav informēti no ārstu puses par alkohola lietošanas saistību ar lēkmēm, kā arī >50% ar alkohola atcelšanas lēkmju pacientu lieto pretepilepsijas līdzekļus, lai gan viņiem nav epilepsijas. Skaidrojums šādām aprūpes īpatnībām varētu būt multifaktoriāls un vismaz daļēji saistīts ar stigmatizāciju un komunikācijas grūtībām starp ārstu un pacientu, bet drošam apgalvojumam jautājums būtu jāpēta.

2.5. Pētījuma trešais etaps – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem.

2.5.1 Pētījuma veids.

Pētījuma veikšanai tika izvēlēts retrospektīvs pētījuma veids.

2.5.2. Pētījuma materiāls un iekļaušanas/izslēgšanas kritēriji

Pētījuma trešajā etapā tika veikta izpēte par epilepsijas, pirmreizēju krampju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās novērojamajām blakusslimībām un riska faktoriem atkārtotām lēkmēm, delīrijam intrahospitāli un mirstībai ilglaicīgā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, uzmanību veltot elektrokardiogrammas parametriem. Tika veikts darbs ar Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionāra “Gaiļezers” pacientu medicīniskajām kartēm pacientiem, kuri laika posmā no 2006. gada līdz 2014. gadam bija ārstējušies Neiroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas 7. vispārējās neiroloģijas nodaļā. Tika iekļauti visi dzīvie pacienti, kuri bija izrakstīti ar diagnozēm epilepsija, provocēta(s) krampju lēkme(s), pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme, ja pirms stacionēšanas tika novērota bilaterāla toniski-kloniska bezsamaņas-krampju lēkme. Pacientu medicīniskās kartes arhīvā tika atlasītas manuāli, pārskatot visu pacientu izrakstīšanās diagnozes no 7. vispārējās neiroloģijas nodaļas minētajā laika posmā. Kopumā šajā pētījuma daļā tika iekļauti 1215 pacienti. Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas stacionārā “Gaiļezers” pastāvošā prakse aprakstītajā laika periodā paredzēja, ka pacienti ar bezsamaņas-krampju lēkmēm tika mērķtiecīgi stacionēti 7. vispārējās neiroloģijas nodaļā, kā arī tika pārvesti uz šo nodaļu pēc stāvokļa stabilizēšanas, ja sākotnēji stacionēti reanimācijas nodaļā, kā arī, ja sākotnēji stacionēti cita profila nodaļā. Šāda prakse ļāvusi iekļaut iespējami maksimālo ar bezsamaņas-krampju lēkmēm stacionēto pacientu skaitu. Pacientu daļa, kas tika izrakstīti no Neatliekamās medicīnas un pacientu uzņemšanas klīnikas pēc lēkmes netika iekļauti pētījumā, jo tādā veidā nebūtu izsekojama pacienta slimības īstermiņa norise, kā to paredz pētījuma mērķi. Pacienti ar akūtu simptomātisku lēkmi akūta cerebrāla infarkta vai intrakraniālas hemorāģijas gadījumā parasti tiek stacionēti 6. neirovaskulārajā nodaļā vai neiroķirurģijas nodaļā, kā arī pacienti ar pirmreizēji diagnosticētiem CNS audzējiem bieži tiek pārvesti uz neiroķirurģijas nodaļu, tāpēc šādi pacienti praktiski neveido pētījuma populāciju.

Pētījumam tika saņemta Rīgas Austrumu klīniskās uzuniversitātes slimnīcas Atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas atļauja 2014. gada 04. septembrī (atzinums Nr.12-A/14 no 04.19.2014.) (1. pielikums)

2.5.2.1. Pētījuma pacientu grupas

Pētījuma populācija tika sadalīta trīs galvenajās pētāmajās grupās atbilstoši izrakstīšanās diagnozei:

1) Epilepsijas pacientu grupa (535 pacienti):

- Iekļaušanas kritēriji: vecums >18 gadiem, epilepsijas diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze.

- Izslēgšanas kritēriji: pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, akūta simptomātiska krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, progresējoša galvas smadzeņu slimība ar akūtām simptomātiskām lēkmēm (t.sk. aktīvs galvas smadzeņu audzējs, progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana).

2) Akūtu simptomātisku krampju lēkmju pacientu grupa (545 pacienti):

- Iekļaušanas kritēriji: vecums >18 gadiem, akūtas simptomātiskas krampju lēkmes (jeb provocētas lēkmes) diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze.

- Izslēgšanas kritēriji: epilepsijas diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze, pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, progresējoša galvas smadzeņu slimība ar simptomātiskām lēkmēm (t.sk. aktīvs galvas smadzeņu audzējs, progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana).

No šajā grupā iekļautajiem pacientiem lielākā daļa (525 no 545) bija stacionēti dēļ ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm, tādēļ statistiskās ticamības iegūšanai, darba analītiskajā daļā tiek apskatīta tikai 525 pacientu pārstāvētā alkohola atcelšanas lēkmju grupa.

3) Pirmreizēju bezsamaņas-krampju lēkmju grupa (135 pacienti):

- Iekļaušanas kritēriji: vecums >18 gadiem, pirmreizējas bezsamaņas-krampju lēkmes diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze.

- Izslēgšanas kritēriji: epilepsijas diagnoze kā izrakstīšanās diagnoze, akūta simptomātiska krampju lēkme kā izrakstīšanās diagnoze, progresējoša galvas smadzeņu slimība ar simptomātiskām lēkmēm (t.sk. aktīvs galvas smadzeņu audzējs, progresējoša neurodeģeneratīva saslimšana).

2.5.3. Izmeklēšanas metodes

Tika veikta manuāla visu no Neuroloģijas un neiroķirurģijas klīnikas 7. vispārējās neiroloģijas nodaļas izrakstīto pacientu par laika posmu no 2006.-2014. gadam medicīnisko karšu atlase un izvērtēšana atbilstoši iekļaušanas un izslēgšanas kritērijiem, datu reģistrācija turpmākai analīzei. Reģistrējamo datu kritēriji un apjoms ir uzskaitīts sekojošajos apakšpunktos.

2.5.3.1. Epilepsijas diagnostiskie kritēriji

Atbilstoši Starptautiskās Pretepilepsijas līgas definīcijai, par epilepsiju tiek uzskatīta atbilstība jebkuram no sekojošajiem kritērijiem: 1) Vismaz 2 neprovocētas (vai refleksu) lēkmes, kas attīstās ar 24 stundu vai lielāku starplaiku; 2) Viena neprovocēta (vai refleksu) lēkme un varbūtība turpmākām lēkmēm vienāda ar vispārējo rekurences risku (vismaz 60%) pēc 2 neprovocētām lēkmēm nākamajos 10 gados; 3) Epilepsijas sindroma diagnoze (Robert S. Fisher et al., 2014b). Epilepsijas diagnozi (izrakstīšanās diagnozi) pētījumā iekļautajiem pacientiem bija noteicis sertificēts neirologs stacionēšanas etapā.

Epileptiska stāvokļa (*status epilepticus*) definīcija: epilepsijas lēkme, kas turpinās ilgāk par 30 minūtēm vai 2 vai vairākas lēkmes, starp kurām nav pilnīgas samaņas atgūšanas (ILAE, 1993).

Lēkmju biežums tika kategorizēts atbilstoši citos pētījumos izmantotajai metodoloģijai, un par retām lēkmēm tika uzskatītas tādas, kas notiek 1 reizi gadā vai retāk (Huber et al., 2007).

2.5.3.2. Akūtu simptomātisku krampju lēkmju etioloģiskā klasifikācija un kritēriji

Pētījumā akūtu simptomātisku lēkmju etioloģiskā klasifikācija tikai veikta atbilstoši sekojošiem kritērijiem (Beghi et al., 2010; Leung et al., 2010):

- Metaboli traucējumi: akūta simptomātiska lēkme: lēkme, kas notiek 24 stundu laikā pēc nozīmīga metabola traucējuma, piemēram, seruma glikoze <2,0 mmol/l, nātrijs <120 mmol/l, kalcijs <1,5 mmol/l, magnēzijs <0,3 mmol/l, kreatinīns >800 μmol/l.

- Toksisks CNS bojājums: akūta simptomātiska lēkme: lēkme, kas notiek precipitējošā medikamenta pārmērīgas devas iedarbības laikā vai narkotisko vielu, vai alkohola intoksikācijas laikā.

- Toksisks CNS bojājums, atkārtota akūta simptomātiska lēkme: cita lēkme, kas notiek pēc 24 stundām pēc pirmās lēkmes un vai nu 7 dienu laikā pēc pirmās lēkmes, vai pēc 7 dienu laika perioda, ja notiek atkārtota intoksicējošās vielas ekspozīcija.

- Medikamentu, alkohola atcelšana: akūta simptomātiska lēkme: lēkme, kas notiek pacientam ar medikamentu vai alkohola pārmērīgu lietošanu/atkarību, un pēdējā medikamenta vai alkohola deva tika saņemta iepriekšējo 1-3 dienu laikā.

- Cerebrāls infarkts, intracerebrāla hemorāģija, subarahnoidāla hemorāģija (kopumā apzīmēti kā insults): akūta simptomātiska lēkme: lēkme, kas notiek 7 dienu laikā pēc akūta insulta. Neprovocēta lēkme: ja lēkme notiek pēc 7 dienām pēc insulta.

- CNS tumors: akūta simptomātiska lēkme: lēkme laikā, kad tiek atklāts CNS tumors (primārs vai sekundārs, labdabīgs vai ļaundabīgs). Neprovocēta: ja lēkme attīstās pēc pilnīgas tumora rezekcijas. Progresējoša simptomātiska lēkme: ja tumors netiek ārstēts vai ir nepietiekami ekscidēts.

- CNS infekcija: akūta simptomātiska lēkme: epileptiskas lēkmes klīniska diagnoze CNS infekcijas atklāšanas laikā. Neprovocēta: ja pirmā lēkme notiek laikā, kad nav klīnisks vai laboratorisks apstiprinājums CNS infekcijai, bet CNS infekcija ir bijusi anamnēzē. CNS infekcija tiek klasificēta kā progresējoša simptomātiska, ja infekcija ir progresējoša, piemēram, Kreicfelda-Jakoba slimība.

- Traumatisks galvas smadzeņu bojājums: akūta simptomātiska lēkme: lēkmes klīniskā diagnoze 7 dienu laikā no traumatiskā smadzeņu bojājuma. Neprovocēta lēkme: pēc 7 dienām pēc traumatiskā smadzeņu bojājuma.

- Subdurāla hematoma: akūta simptomātiska lēkme: lēkmes klīniskā diagnoze apstākļos, kad radioloģiski konstatēta akūta vai subakūta subdurāla hematoma. Neprovocēta: ja radioloģiskā atrade uzrāda hronisku subdurālu hematomu.

- Sistēmas sarkanā vilkēde: akūta simptomātiska lēkme: lēkmes diagnoze apstākļos, kad laboratorijas parametri apstiprina aktīvu sistēmas sarkano vilkēdi.

- Arteriovenoza malformācija: akūta simptomātiska lēkme: lēkmes klīniskā diagnoze arteriovenozas malformācijas atklāšanas laikā. Neprovocēta: pirmā lēkme attīstās pēc tam, kad arteriovenoza malformācija tika pilnībā rezicēta.

- Reversiblas mugurējas encefalopātijas sindroms: akūta simptomātiska lēkme: epileptiskas lēkmes klīniskā diagnoze apstākļos, kad tiek diagnosticēta reversibla mugurēja encefalopātija pēc atbilstošiem radioloģiskajiem kritērijiem.

- Sinus sagitalis tromboze: akūta simptomātiska lēkme: lēkme diagnozes laikā, kad diagnosticēta sinus sagitalis tromboze.

- Multiplā skleroze: akūta simptomātiska lēkme: lēkmes klīniskā diagnoze aktīvas cerebrālas demielinizācijas vai multiplās sklerozes recidīva laikā.

Statistiski biežākie iemesli akūtām provocētām lēkmēm ir alkohola toksiskas iedarbības provocētas vai atcelšanas radītas un akūta vaskulāra centrālās nervu sistēmas bojājuma radītas akūtas simptomātiskas lēkmes (cerebrāls infarkts, venozo sinusu tromboze, intracerebrāla hemorāģija, subarahnoidāla hemorāģija). Pārējie minētie akūtu simptomātisku lēkmju etioloģiskie faktori ir reti. Darba mērķu sasniegšanai pētījumā tika iekļauti tikai pacienti pēc ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm. Pacienti ar cerebrāla infarkta un intrakraniālas hemorāģijas izraisītām akūtām simptomātiskām lēkmēm, lai gan bieži sastopami stacionāra populācijā, netika iekļauti pētījumā, jo pacienti ar šādām diagnozēm tiek mērķtiecīgi stacionēti neiroķirurģijas vai 6. neirovaskulārajā nodaļā, šo nodaļu medicīniskās kartes netika ietvertas datu altasē, tāpēc šādu pacientu iekļaušana radītu statistisku neprecizitāti, un tāpēc būt nemērķtiecīga.

2.5.3.3. Sērijveida lēkmju kritērijs

- Sērijveida lēkmju kritērijs: 3 vai vairāk lēkmes 24 stundu laikā (Haut et al., 2005; Martinez et al., 2009).

- Atkārotu lēkmju pirms stacionēšanas kritērijs: 2 lēkmes pēdējo 24 stundu laikā pirms stacionēšanas.

2.5.3.4. Reģistrētie klīniskie un paraklīniskie parametri

1) No pacientu medicīniskajām kartēm tika reģistrēti sekojoši parametri:

- Pacienta vecums, dzimums, epilepsijas ilgums, epilepsijas lēkmju biežums, lēkmju skaits pēdējās diennakts laikā, lietoto pretepilepsijas medikamentu skaits un devas, atkārtotas lēkmes pēdējās 24 stundās pirms stacionēšanas fakta esamība vai neesamība, atkārtotas lēkmes stacionēšanās pirmo 24 stundu laikā fakta esamība vai neesamība, atkārtotas lēkmes pēc >24 stundām pēc stacionēšanās laikā fakta esamība vai neesamība, atkārtotas stacionēšanas fakta esamība vai neesamība, delīrija kopumā

un hiperaktīva delīrija fakts laika posmā pēc >24 stundām pēc stacionēšanās, apziņas traucējumu esamība vai neesamība uzņemšanas nodaļā un pakāpe pēc Glāzgovas komas skalas, arteriālā tensija;

- Akūtu simptomātisku krampju lēkmju grupā tika papildus reģistrēts akūtas simptomātiskas lēkmes/lēkmju iemesls.

- Tika reģistrētas pacientam stacionēšanas etapā zināmās komorbiditātes (gan pēc anamnēzes datiem, gan no izrakstīšanās blakus diagnozēm).

- Akūtu simptomātisku krampju lēkmju grupā tika papildus reģistrēta aprūpes taktika un rekomendācijas.

- Paraklīniskie rādītāji: leukocītu skaits, eritrocītu skaits, trombocītu skaits, AlAT, AsAT, Na, K, bilirubīns, temperatūra, glikozes līmenis, C-reaktīvais olbaltums, eritrocītu grimšanas ātrums.

- EKG parametri (ritms, frekvence, PQ segments, QT intervāls, QTc intervāls, QRS intervāls) un klīniskās interpretācijas dati atbilstoši sertificēta kardiologa sniegtajam slēdzienam (agrīnas repolarizācijas EKG aina, Brugada EKG aina, garš QTc intervāls, īss QTc intervāls, nespecifiskas ST segmenta vai T viļņa izmaiņas, atrioventrikulāra blokāde, intraventrikulāri vadīšanas traucējumi, intraatriāli vadīšanas traucējumi, labā ātrija pārslodzes pazīmes EKG, kreisā ātrija pārslodzes pazīmes EKG, kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes, kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes, labā kambara hipertrofijas pazīmes, Q zoba izmaiņas). Pētījuma mērķu realizācijai nozīmīgākie EKG parametri ir aprakstīti literatūras apskata sadaļā.

- Par garu QTc intervālu tika uzskatītas QTc vērtības: ≥ 450 ms vīriešiem un ≥ 460 ms sievietēm (Rautaharju et al., 2009; P. J. Schwartz et al., 1993);

- Par īsu QTc intervālu tika uzskatītas QTc vērtības: < 360 ms (Anttonen et al., 2007).

- Galvas datortomogrāfijas izmeklējuma dati: galvas smadzeņu strukturālu un/vai atrofisku izmaiņu galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā fakta esamība stacionēšanas etapā- atbilstoši sertificēta radiologa sniegtajam slēdzienam.

2) Mirstības izpētei visiem pētījumā iekļautajiem pacientiem tika pārbaudīti dati par nāves faktu Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē, pārbaude tika veikta 2017. gada 16. augustā. Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē dati atbilstoši personas kodiem ir pieejami, sākot ar 2006. gadu.

- Ilgtermiņa kritērijs nāves fakta aspektā: atbilstoši nāves fakta pārbaudes brīdī esošajam- 3-11 (mediāni- 7) gadi pēc izrakstīšanās no stacionāra.

2.5.4 Datu statistiskā analīze

Datu statistiskajai apstrādei un analīzei tika izmantota datorprogramma SPSS, 22. versija (IBM Corporation, Ņujorka, ASV), pielietojot aprakstošās un analītiskās (slēdzienu) statistikas metodes.

Pētījuma grupu aprakstīšanai tika izmantotas aprakstošās statistikas metodes: kategoriskajām vērtībām frekvenču biežums, kas izteikts procentos un absolūtajos skaitļos. Atkarībā no datu sadalījuma tika aprēķināti centrālās tendences rādītāji: datiem ar normālu sadalījumu vidējā aritmētiskā vērtība, norādot izkliedi vienas standartnovirzes apmērā, bet datiem bez normāla sadalījuma mediānais lielums un intervāls. Lielākā daļa pētījuma datu bija normālam datu sadalījumam neatbilstoši, tāpēc lielākoties izteikti mediāno vērtību veidā.

Datu normāls sadalījums tika pārbaudīts ar Šapiro-Vilka testa (Shapiro-Wilk test) palīdzību.

Atšķirību salīdzināšanai starp divām neatkarīgām izlasēm katrā no pamatdiagnožu grupām tika izmantotas metodes atkarībā no datu izkļedes: numeriskajiem mainīgajiem bez normāla sadalījuma tika izmantots Manna-Vitneja U tests (Mann-Whitney U-test), savukārt datiem ar normālu sadalījumu tika izmatota vienfaktora dispersiju analīze (One-way ANOVA). Atšķirības starp kategoriskajiem mainīgajiem tika rēķinātas ar (Hī kvadrāta testu (Chi-Square test)). Par statistiski ticamām tika uzskatītas atšķirības starp grupām, ja p vērtība bija mazāka par 0.05.

Galvenās pētījuma grupas bija: epilepsijas grupa, alkohola atcelšanas lēkmju grupa un pirmreizēju lēkmju grupa. Katra grupa tika apskatīta kā unikāla nozoloģiska kopa, un netika veikta grupu savstarpēja salīdzināšana.

Pētījuma mērķu sasniegšanai tika analizēti sekojoši iznākumi katrā pētījuma grupā:

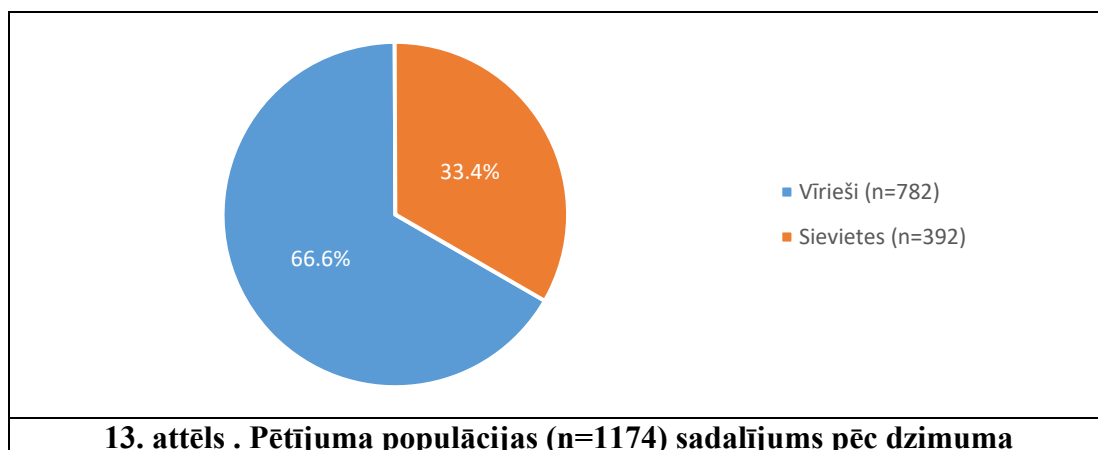
- atkārtota lēkme(s) stacionāra etapā;
- akūts delīrijs stacionārā;
- nāve vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās (pacienta nāves fakta esamība Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē).

Turpmākā datu analīzē tika izmantota loģistiskās regresijas metode, lai izpētītu asociācijas starp pētāmajiem klīniskajiem iznākumiem un pētījuma parametriem (klīniskajiem, laboratoriskajiem, radioloģiskajiem, elektrokardiogrāfiskajiem).

Katrā pētījuma grupā tika aprakstītas pacienta medicīniskajās kartēs minētās blakusslimības.

2.5.5. Rezultāti – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem

Pētījumā tika iekļauti 1174 neiroloģijas nodaļā stacionēti pacienti, kuri akūtā kārtā bija nogādāti slimnīcā pēc vismaz vienas bilaterālas toniski-klonisku krampju lēkmes, bet netika iekļauti atlases periodā stacionētie epilepsija pacienti ar fokālām lēkmēm bez pārejas bilaterālā toniski-kloniskā lēkmē, vai ar izolēti absansu vai miokloniskām lēkmēm pirms stacionāra (n=41), ja netika reģistrēta toniski-kloniska lēkme, jo šādu lēkmju kvantitatīva analīze nav iespējama. Pacientu populāciju veido 66.6% vīriešu (n=782) un 33.4% sieviešu (n=392) (13. attēls).

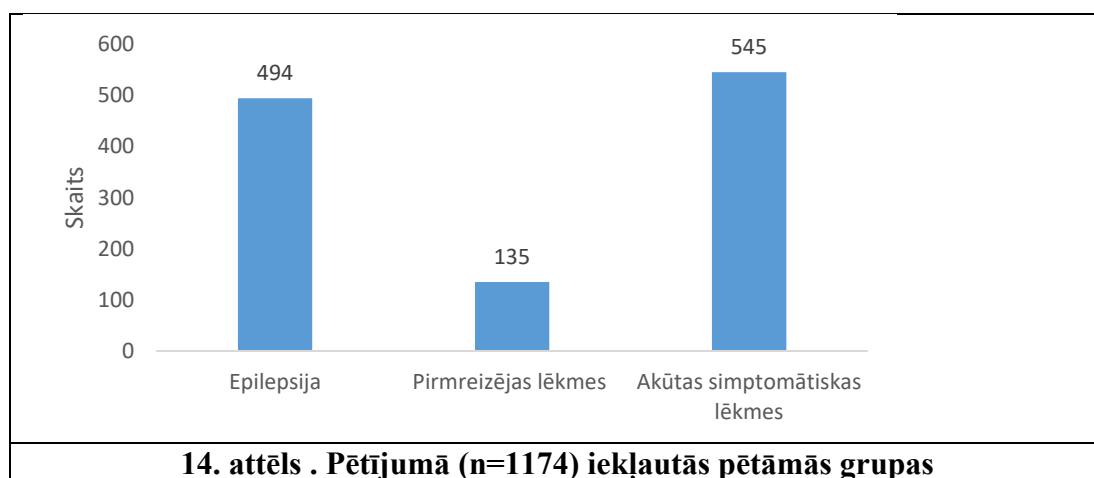


Populācijas mediānais vecums bija 48.00 (16-89) gadi. Pētījuma analīzē netika iekļauti epilepsijas pacienti ar aktīvu onkoloģisku slimību (n=11), šo pacientu dati ticami ietekmētu mirstību; bet šo pacientu dati kopā ar epilepsijas pacientu datiem bez toniski-kloniskām lēkmēm tika atainoti sadaļā par blakusslimībām, lai precīzi raksturotu epilepsijas populācijas blakusslimības (n=535). Pacienti ar pirmreizēji diagnosticētu vai aktīvu galvas smadzeņu audzēju netika iekļauti ne pētījuma atlasē, ne blakusslimību analīzē, jo primāri vai pēc diagnozes precizēšanas tiek pārvesti uz neiroķirurģijas nodaļu un tādēļ precīzi neatainotu CNS onkoloģisku slimību prevalenci epilepsijas vai akūtu simptomātisku lēkmju pacientu populācijā.

Ja pacients pētījuma periodā tika atkārtoti stacionēts, viņš palika iekļauts pētījuma populācijā, bet tika norādīts, ka pacients ir atkārtoti stacionēts. Kopumā šādu pacientu bija 9.7% (n=114), no kuriem 107 pētījumā analizētajās grupās (epilepsija, pirmreizēju lēkmju grupa, alkohola atcelšanas grupa).

2.5.5.1. Pētījuma pacientu grupas

No kopējās pētījuma populācijas epilepsijas pacientu bija 42.1% (n=494), pirmreizēju lēkmju pacientu bija 11.5% (n=135), provocētu lēkmju pacientu bija 46.4% (n=545) (14. attēls). Visā pētījuma populācijā pacientu vecumā 16-44 bija 43.5% (n=511), 45-64 gadi 37.1% (n=435), >65 gadiem 19.4% (n=228).

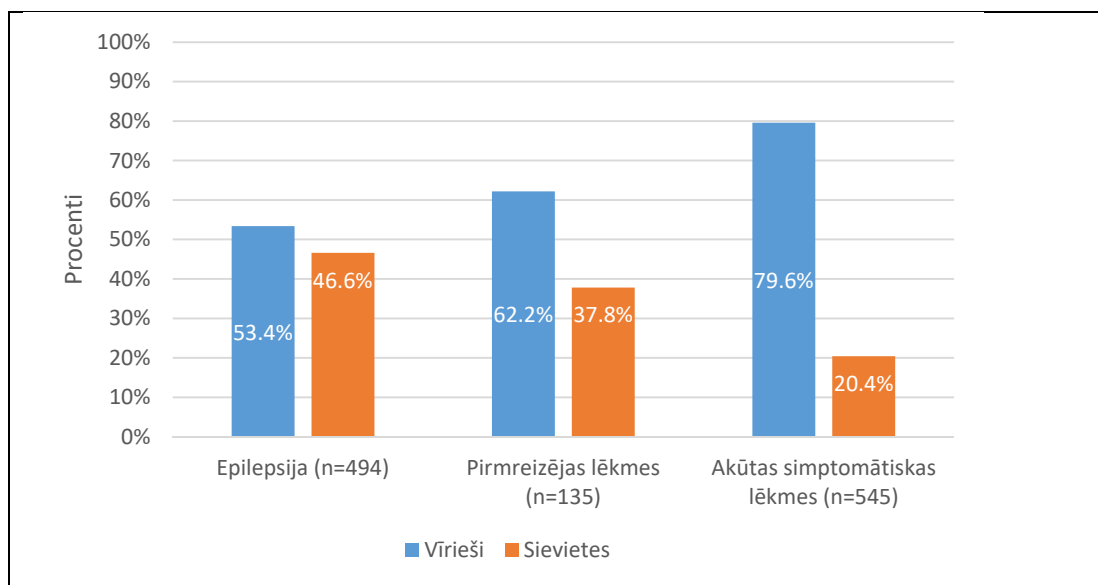


Epilepsijas pacientu grupā (n=494) bija 53.4% (n=264) vīriešu, 46.6% (n=230) sievietes, mediānais vecums bija 47.0 (16-86) gadi. Epilepsijas grupā vecumā no 16-44 gadiem bija 45.5% (n=225) pacienti, 45-64 gadiem bija 31.4% (n=155), vecuma grupā virs 65 bija 23.1% (n=114) pacientu.

Pirmreizēju lēkmju grupā (n=135) bija 62.2% (n=84) vīriešu, 37.8% (n=51) sievietes, mediānais vecums bija 49.62 (17-89) gadi. Pirmreizēju lēkmju grupā vecumā no 17-44 gadiem bija 42.2% (n=57) pacientu, 45-64 gadu vecumā 29.6% (n=40), vecuma grupā virs 65 bija 28.1% (n=38) pacientu.

Akūtu simptomātisku lēkmju grupā (n=545) bija 79.6% (n=434) vīriešu, 20.4% (n=111) sievietes, mediānais vecums bija 47.50 (18-88) gadi. No visiem provocēto lēkmju pacientiem pārliecinošais vairākums pacientu-96.3% (525/545) bija ar alkohola atcelšanas lēkmēm, citi akūtu simptomātisku lēkmju iemesli bija 3.7% (n=20) pacientu, tādi kā narkotisko vielu lietošana, akūta neirotinfekcija vai akūts cerebrāls infarkts, akūta CNS trauma, akūti metaboli traucējumi. Ņemot vērā mazo pacientu skaitu šajās grupās, un attiecīgi ierobežoto datu apjomu katram no lēkmju provocējošiem

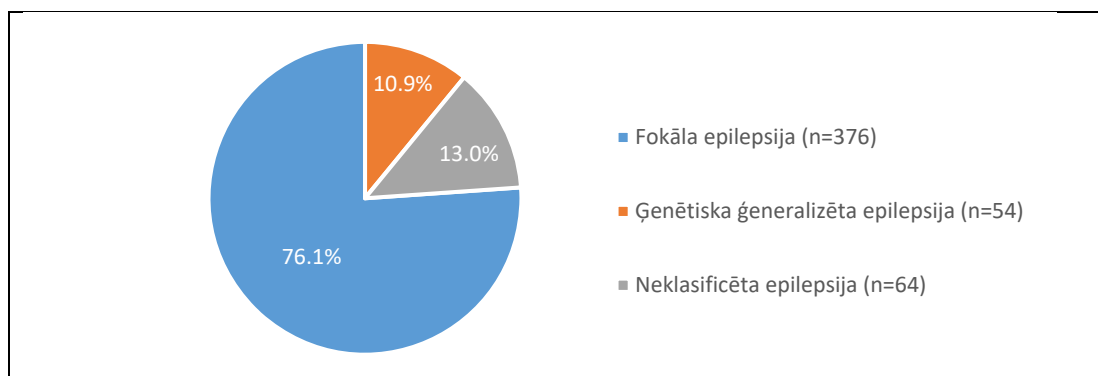
faktoriem, kas liegtu adekvāti vērtēt katru no grupām, turpmākā datu analīzē tika iekļauti tikai pacienti ar alkohola atcelšanas lēkmēm.



15. attēls. Pētāmo grupu procentuālais sadalījums pēc dzimuma

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā (525) bija 80.2% (n=421) vīriešu, 19.8% (n=104) sieviešu, mediānais vecums bija 47.57 (18-86) gadi. Alkohola atcelšanas lēkmju grupā vecumā no 18-44 gadiem bija 41.5% (n=218) pacientu, 45-64 gadu vecumā 45.0% (n=236), vecuma grupā virs 65 bija 13.5% (n=71) pacientu.

Pēc epilepsijas tipa klasifikācijas atbilstoši medicīniskajā dokumentācijā minētajam 76.1% (n=376) bija fokāla epilepsija (no kuriem 79.0% (n=297) bija strukturāla epilepsija un 21.0% (n=79) nezināma iemesla (kriptogēna) epilepsija, ģenētiska ģeneralizēta epilepsija bija 10.9% (n=54), neklasificēta epilepsija bija 13.0% (n=64).

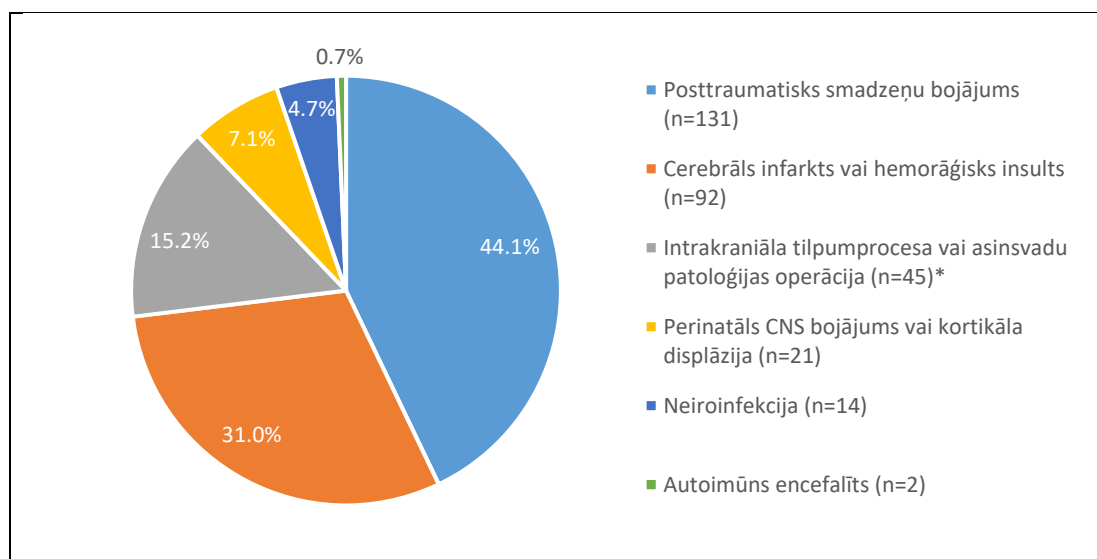


16. attēls. Epilepsijas pacientu populācijas (n=494) sadalījums pēc epilepsijas tipa

Pēc lēkmju tipiem, kas raksturīgas pacientam, bilaterālas toniski-kloniskās lēkmes bija 100% (n=494), jo šādu lēkmju neesamība bija izslēgšanas kritērijs.

Epilepsijas pacientu populācijā papildus toniski-kloniskām lēkmēm fokālas lēkmes tika reģistrētas 34.8% (n=172) pacientu. No epilepsijas pacientiem psihogēnu neepileptisku lēkmju blakusdiagnoze bija 4.5% pacientu (n=22). Ar pirmreizēju lēkmi stacionētiem pacientiem stacionēšanas lēkme visiem 100% (n=135) bija bilaterāla toniski-kloniska lēkme. Pirmreizēju lēkmju populācijā nebija ziņots par psihogēnām neepileptiskām lēkmēm.

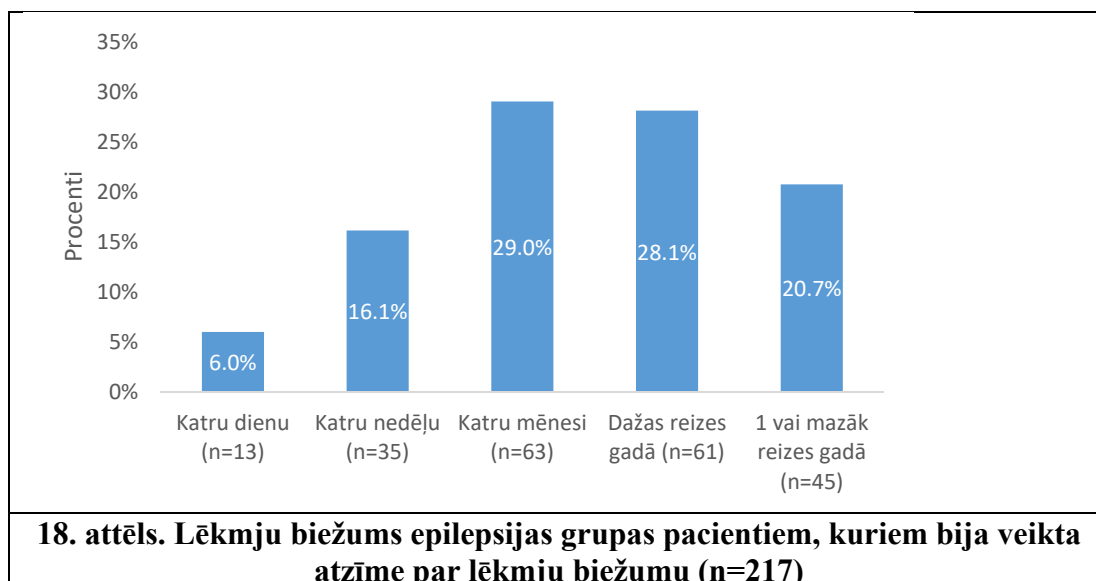
Fokālām strukturālām epilepsijām (n=297) sadalījums pēc etioloģijas bija sekojošs: posttraumatiskais smadzeņu bojājums 44.1% (n=131/297), sekas pēc cerebrāla infarkta vai hemorāģiska insulta 31.0% (n=92/297), sekas pēc intrakraniāla tilpumprocesa vai galvas smadzeņu asinsvadu patoloģijas operācijas 15.2% (n=45/297), sekas pēc neirotinfekcijas 4.7% (n=14/297), perinatāls CNS bojājums vai kortikāla displāzija 7.1% (n=21/297), sekas pēc autoimūna encefalīta 0.7% (n=2/297) gadījumu.



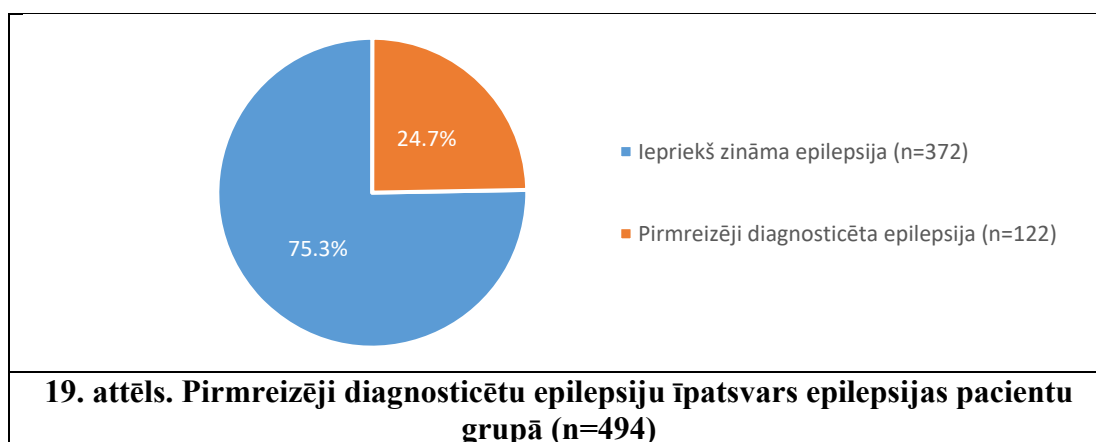
17. attēls. Pacientu ar fokālu strukturālu epilepsiju (n=297) sadalījums pēc etioloģijas

*-grupas atsevišķiem indivīdiem ir vairāki etioloģiskie iemesli, tāpēc summārais indivīdu skaits pārsniedz kopējo grupas lielumu.

Lēkmju biežums epilepsijas pacientiem, par kuriem bija pieejami dati (217/494): katru dienu 6.0% (13/217), katru nedēļu 16.1% (35/217), katru mēnesi 29.0% (63/217), dažas reizes gadā 28.1% (61/217), 1 lēkme vai retāk kā reizi gadā 20.7% (45/217).



No visiem pacientiem, kuriem izrakstīšanās diagnoze bija epilepsija, pirmreizēji apstiprināta epilepsijas diagnoze bija 24.7% (n=122/494) indivīdu, bet 75.3% (n=372/494) bija jau iepriekš zināma epilepsija. Šie pirmreizēji apstiprinātas diagnozes pacienti tika analizēti epilepsijas pacientu grupā, jo ilgtermiņa prognoze bija atkarīga no epilepsijas aspekta.

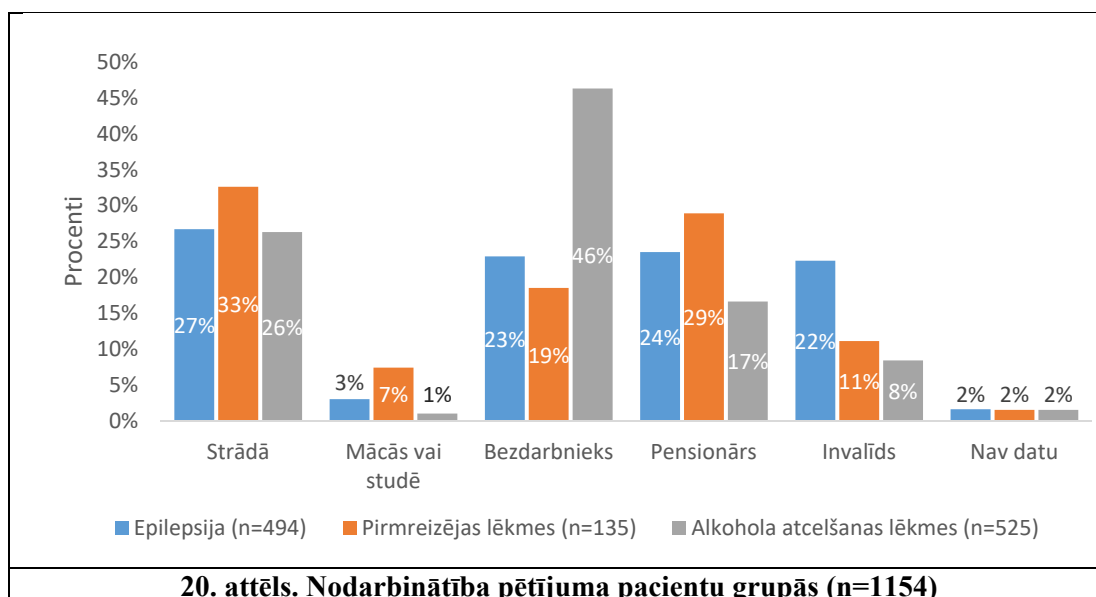


No pacientiem, kuriem epilepsijas diagnoze bija uzstādīta pirms stacionēšanas epizodes un bija zināms epilepsijas ilgums (n=335), tas mediāni bija 8.0 (0.083-44) gadi.

Pētījuma periodā atkārtoti stacionēti bija 12.1% (n=60) epilepsijas grupas pacientu. Atkārtoti stacionēti jau kā epilepsijas pacienti tika 4.4% (n=6) indivīdu no sākotnējās pirmreizēju lēkmju grupas. Kā arī atkārtoti pētījuma laikā tika stacionēti 7.8% (n=41) alkohola atcelšanas lēkmju pacientu.

2.5.5.2. Pacientu nodarbinātība

Analizējot šo rādītāju, tika primāri ņemts vērā, vai pacients ir nodarbināts, tāpēc gadījumos, kad pacients atbilda divām kategorijām, tika ņemta vērā tā, kas vairāk raksturoja nodarbinātības statusa esamību, piem., strādājošs pensionārs tika klasificēts kā strādājošs, strādājošs invalīds tika klasificēts kā strādājošs. No visiem pacientiem (n=1174) strādāja 27.3% (n=320), mācījās vai studēja 2.6% (n=30), 68.7% (n=806) bija bez pastāvīga darba, no kuriem 21.0% (n=246) bija pensionāri, 14.5% (n=170) bija invalīdi, 33.2% (n=390) bija bezdarbnieki, bet par 1.5% (n=18) pacientiem nebija datu par nodarbinātību.



Epilepsijas grupā strādājoši bija 26.7% (n=132), mācījās vai studēja 3.0% (n=15), bezdarbnieki bija 22.9% (n=113), pensionāri 23.5% (n=116), invalīdi 22.3% (n=110), par 1.6% (n=8) nebija datu par nodarbinātību.

Pirmreizēju lēkmju grupā strādājoši bija 32.6% (n=44), mācījās vai studēja 7.4% (n=10), bezdarbnieki 18.5% (n=25), pensionāri 28.9% (n=39), invalīdi 11.1% (n=15), par 1.5% (n=2) nebija datu par nodarbinātību.

Provocētu lēkmju grupā strādājoši bija 26.4% (n=144), mācījās vai studēja 0.9% (n=5), bezdarbnieki 46.2% (n=252), pensionāri 16.7% (n=91), invalīdi 8.3% (n=45), par 1.5% (n=8) nebija datu par nodarbinātību.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā strādājoši bija 26.3% (n=138), mācījās vai studēja 1.0% (n=5), bezdarbnieki 46.3% (n=243), pensionāri 16.6% (n=87), invalīdi 8.4% (n=44), par 1.5% (n=8) nebija datu par nodarbinātību.

2.5.5.3. Atkārtotas lēkmes

No visiem stacionētajiem pacientiem atkārtotas lēkmes 24 stundas pirms stacionāra tika novērotas 39.6% (n=465) pacientu, 24 stundu laikā pēc stacionēšanas atkārtotas lēkmes bija 21.6% (n=254) pacientu, bet turpmākajā stacionēšanas periodā atkārtotas lēkmes bija 7.0% (n=82) pacientu. Dēļ *status epilepticus* stacionēti bija 6.0% (n=70) pacientu, bet dēļ sērijveida lēkmēm 18.1% (n=213) pacientu. No pacientiem, kuriem bija atkārtotas lēkmes pirms stacionēšanās un stacionāra medicīniskajā kartē bija minēts lēkmju skaits (n=399), mediānais lēkmju skaits bija 2.67 (2-12). No visiem pacientiem 9.0% (n=106) bija nepieciešama ārstēšanās intensīvās terapijas nodaļā (gan lēkmju, gan alkohola radītu komplikāciju dēļ).

Epilepsijas pacientu grupā atkārtotas lēkmes pirms stacionāra tika novērotas 40.7% (n=201) pacientu, stacionēšanas periodā kopumā lēkmes atkārtojās 24.5% (n=121), jeb precizējot- 24 stundu laikā pēc stacionēšanas atkārtotas lēkmes bija 16.6% (n=82) pacientu, bet turpmākajā stacionēšanās periodā atkārtotas lēkmes bija 12.8% (n=63) pacientu. Šajā grupā nebija statistiski ticamas atšķirības, vai lēkme notiks biežāk pirmo 24 stacionēšanas stundu laikā vai turpmākajā periodā (p=0.088). Dēļ *status epilepticus* stacionēti bija 6.5% (n=32) pacientu, bet dēļ sērijveida lēkmēm 16.6% (n=82) pacientu.

Pirmreizēju lēkmju grupā atkārtotas lēkmes 24 stundās pirms stacionāra tika novērotas 13.3% (n=18) pacientu, 24 stundu laikā pēc stacionēšanas atkārtotas lēkmes bija 13.3% (n=18) pacientu, bet turpmākajā stacionēšanas periodā atkārtotas lēkmes bija 0% (n=0) pacientu. No pacientiem, kuriem bija atkārtotas lēkmes pirms stacionāra (n=18), tās atkārtojās pirmajās 24 stundās 27.8% (n=5/18) pacientu. Dēļ *status epilepticus* stacionēti bija 2.2% (n=3) pacientu, bet dēļ sērijveida lēkmēm 8.9% (n=12) pacientu.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā atkārtotas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionāra tika novērotas 45.3% (n=238) pacientu, 24 stundu laikā pēc stacionēšanas atkārtotas lēkmes bija 28.6% (n=150) pacientu, bet turpmākajā stacionēšanas periodā atkārtotas lēkmes bija 3.2% (n=17) pacientu. Dēļ *status epilepticus* stacionēti bija 6.7% (n=35) pacientu, bet dēļ sērijveida lēkmēm 21.7% (n=114) pacientu.

18. tabula. Atkārtotas lēkmes un status epilepticus pētījuma populācijā				
	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemelsi) (n=1174)	Epilepsijas grupa (n=494)	Pirmreizēju lēkmju grupa (n=135)	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa (n=525)
Atkārtotas lēkmes 24 h pirms stacionēšanas	39.6% (n=465)	40.7% (n=201)	13.3% (n=18)	45.3% (n=238)
Atkārtotas lēkmes 24 h pēc stacionēšanas	21.6% (n=254)	16.6% (n=82)	13.3% (n=18)	28.6% (n=150)
Atkārtotas lēkmes >24 h pēc stacionēšanas	7.0% (n=82)	12.8% (n=63)	0% (n=0)	3.2% (n=17)
Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas	18.1% (n=213)	16.6% (n=82)	8.9% (n=12)	21.7% (n=114)
Status epilepticus pirms stacionēšanas	6.0% (n=70)	6.5% (n=32)	2.2% (n=3)	6.7% (n=35)

2.5.5.4. Delīrijs un pacienta vispārējais stāvoklis

Visā pētījuma populācijā delīrijs laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots 19.3% (n=226) pacientiem, no kuriem daļai bija vērojams hiperaktīvs delīrijs ar psihiatrisku simptomātiku kā murgi, halucinācijas, psihomotors uzbudinājums- 11.2% (n=131). Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā tikai novēroti 37.4% (n=439) pacientu. Vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā tika raksturots sekojoši: labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs – 38.2% (n=448), vidēji smags/vidēji grūts- 39.1% (n=459), smags/grūts 13.8% (n=162), koma- 1.7% (n=20), par 7.2% (n=85) nebija datu.

Epilepsijas grupā delīrijs laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots 13.2% (n=65) pacientu, no kuriem daļai bija vērojams hiperaktīvs delīrijs - 5.1% (n=25). Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā tikai novēroti 37.9% (n=187). Vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā tika raksturots sekojoši: labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs- 37.4% (n=185), vidēji smags/vidēji grūts- 41.7% (n=206), smags/grūts 12.3% (n=61), koma-1.8% (n=9), par 6.7% (n=33) nebija datu. 6.7% (n=33) pacientu bija nepieciešams ārstēties reanimācijas nodaļā.

Pirmreizēju lēkmju grupā delīrijs laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots 5.2% (n=7) pacientu, no kuriem daļai bija vērojams hiperaktīvs delīrijs- 2.2% (n=3). Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā tikai novēroti 31.1% (n=42). Vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā tika raksturots sekojoši: labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs – 59.3% (n=80), vidēji smags/vidēji grūts-30.4% (n=41), smags/grūts 4.4% (n=6), koma-1.5% (n=22), par 4.4% (n=6) nebija datu. Reanimācijas nodaļas terapija bija nepieciešama 3.7% (n=5) pacientiem.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā delīrijs laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots 28.2% (n=148) pacientu, no kuriem daļai bija vērojams hiperaktīvs delīrijs- 19.0% (n=100). Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā tikai novēroti 38.9% (n=204). Vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā tika raksturots sekojoši: labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs –33.5% (n=176), vidēji smags/vidēji grūts-38.5% (n=202), smags/grūts17.5% (n=92), koma- 1.7% (n=9), par 8.8% (n=46) nebija datu. Nepieciešamība tikt ārstētiem reanimācijas nodaļā bija 12.6% (n=66) pacientu.

19. tabula. Delīriju stacionāra etapā un vispārējais stāvoklis uzņemšanas nodaļā pētījuma populācijā				
	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli) (n=1174)	Epilepsijas grupa (n=494)	Pirmreizēju lēkmju grupa (n=135)	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa (n=525)
Delīrijs >24 h pēc stacionēšanas	19.3% (n=226)	13.2% (n=65)	5.2% (n=7)	28.2% (n=148)
Hiperaktīvs delīrijs >24h pēc stacionēšanas	11.2% (n=131)	5.1% (n=25)	2.2% (n=3)	19.0% (n=100)
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	39.1% (n=459)	37.9% (n=187)	31.1% (n=42)	38.9% (n=204)
Labs/apmierinošs/relatīvi apmierinošs stāvoklis	38.2% (n=448)	37.4% (n=185)	59.3% (n=80)	33.5% (n=176)
Vidēji smags/vidēji grūts vispārējais stāvoklis	39.1% (n=459)	41.7% (n=206)	30.4% (n=41)	38.5% (n=202)
Smags/grūts vispārējais stāvoklis	13.8% (n=162)	12.3% (n=61)	4.4% (n=6)	17.5% (n=92)
Koma	1.7% (n=20)	1.8% (n=9)	1.5% (n=22)	1.7% (n=9)
Reanimācijas nodaļa	9.0% (n=106)	6.7% (n=33)	3.7% (n=5)	12.6% (n=66)

2.5.5.5. Radioloģiskās izmaiņas galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā

Pētījumā tika izvērtētas 2 galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējuma radioloģiskās atrades: strukturālas pārmaiņas galva smadzenēs un atrofiskas pārmaiņas galvas smadzenēs, datus iegūstot no radiologa sniegtā izmeklējuma apraksta.

Epilepsijas grupā strukturālas galvas smadzeņu pārmaiņas tika vērotas 35.6% (n=176) pacientu, 5.7% (n=28) datortomogrāfija nebija veikta. Atrofiskas izmaiņas tika vērotas 33.0% (n=163) pacientu. Kopumā vai nu atrofija vai strukturālas pārmaiņas tika vērotas 50.4% (n=249) pacientu.

Pirmreizēju lēkmju grupā strukturālas galvas smadzeņu pārmaiņas tika vērotas 14.8% (n=20) pacientu, 3.0% (n=4) datortomogrāfijas izmeklējums nebija veikts. Atrofiskas izmaiņas tika vērotas 28.9% (n=39) pacientu. Kopumā vai nu atrofija vai strukturālas pārmaiņas tika vērotas 32.6% (n=44) pacientu.

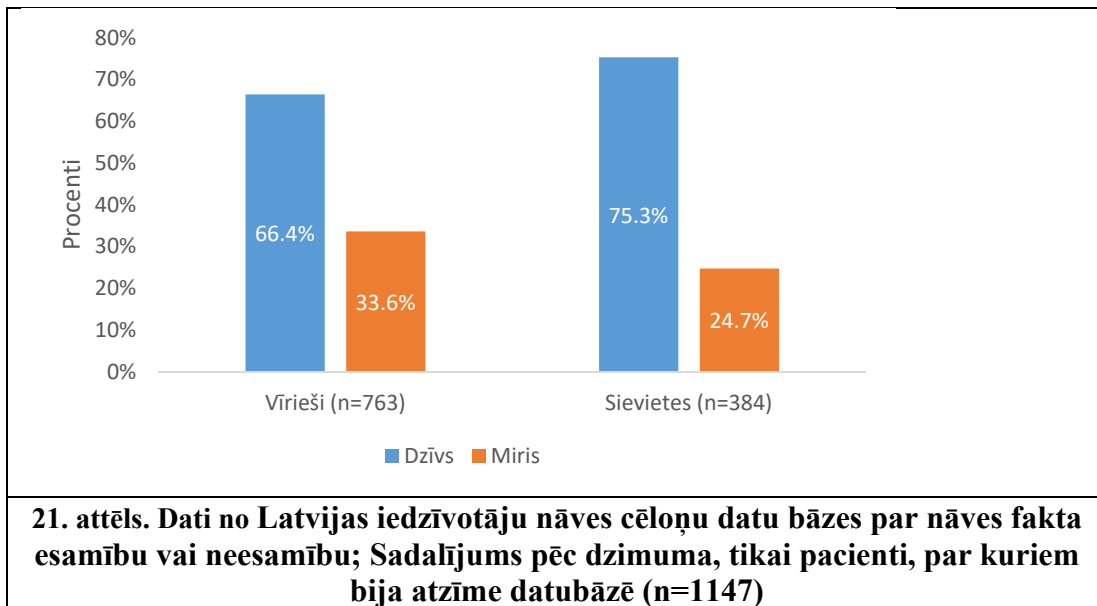
Alkohola atcelšanas lēkmju grupā strukturālas galvas smadzeņu pārmaiņas tika vērotas 24.2% (n=127) pacientu, 2.9% (n=15) datortomogrāfijas izmeklējums nebija veikts. Atrofiskas izmaiņas tika vērotas 40.4% (n=212) pacientu. Kopumā vai nu atrofija vai strukturālas pārmaiņas tika vērotas 49.5% (n=260) pacientu.

Salīdzinot epilepsijas grupu un alkohola atcelšanas lēkmju grupu, strukturālas pārmaiņas statistiski ticami atšķīrās starp grupām ($p < 0.005$), šādas izmaiņas bija biežākas epilepsijas pacientiem, arī atrofiskas pārmaiņas statistiski ticami atšķīrās starp grupām, bet biežāk tika vērotas alkohola atcelšanas lēkmju grupā ($p = 0.045$).

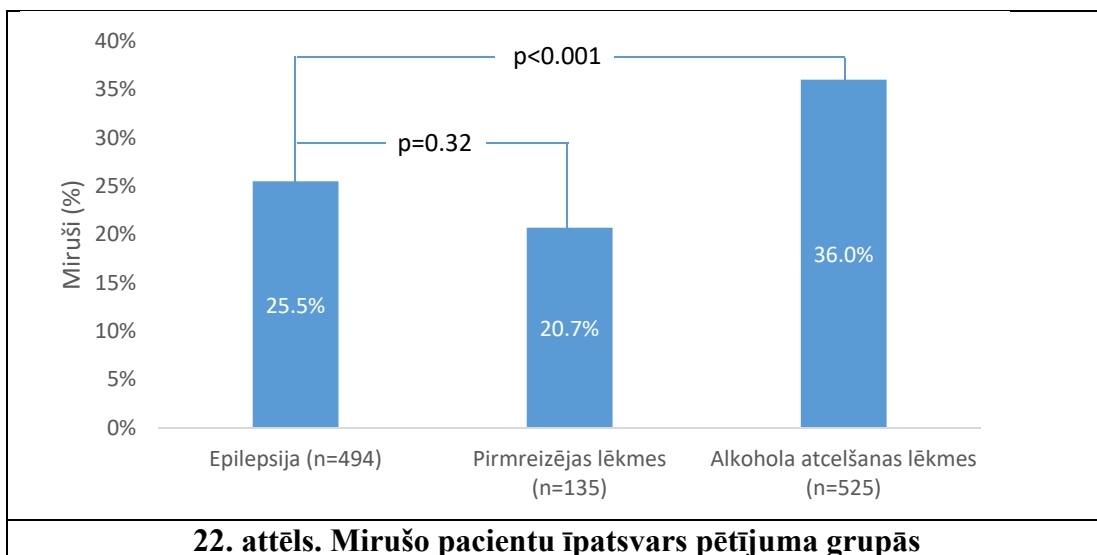
2.5.5.6. Mirstība pētījuma populācijā

Mirstības dati tika apkopoti 2017. gada 16. augustā, t.i 3-11 gadus pēc pacienta stacionēšanas, mediāni pēc 7.0 gadiem (vidējais aritmētiskais 7.0 gadi). No 1174 pacientiem apsekošanas brīdī miruši bija 29.9% (n=351) pacientu. Dzīvi bija 67.8% (n=796). Par 2.3% (n=27) reģistrā nebija pieejami dati. No pacientiem, par kuriem bija pieejami dati reģistrā (n=1147), salīdzinot mirstību pēc dzimumiem bija miruši 33.6% (n=256/763) vīriešu un 24.7% (n=95/384) sieviešu ($p = 0.002$).

Apskatot mirstību pa vecuma grupām 16-44 gadu vecuma grupā miruši bija 14.8% (n=74/501), 45- 64 gadu vecuma grupā 34.8% (n=148/425), >65 gadu vecuma grupā 58.4% (n=129/221) pacientu.



Epilepsijas pacientu grupā miruši bija 25.5% (n=126/494), alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupā miruši bija 36.0% (n=189/525), pirmreizēju lēkmju grupā 20.7% (n=28/135). Par 4 epilepsijas pacientiem, par 7 pirmreizēju lēkmju pacientiem, par 16 alkohola provocētu lēkmju pacientiem datu par mirstību nebija. Atšķirība starp mirstību pirmreizēju lēkmju grupā un epilepsijas grupā nebija statistiski ticama ($p=0.32$), bet atšķirība bija ticama starp alkohola atcelšanas lēkmju grupu un epilepsijas grupu ($p<0.001$).



Atbilstoši vecuma grupām epilepsijas pacientiem 16-44 gadu vecuma grupā miruši bija 11.6% (n=26/224), 45-64 gadu vecuma grupā 22.1% (n=34/154), >65 gadu vecuma grupā 58.9% (n=66/112) pacientu. Pirmreizēju lēkmju pacientiem 17-44 gadu vecuma grupā miruši bija 1.8% (n=1/57), 45-64 gadu vecuma grupā 21.6% (n=8/37),

>65 gadu vecuma grupā 52.8% (n=19/36). Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem 18-44 gadu vecuma grupā miruši bija 21.3% (n=45/211), 45-64 gadu vecuma grupā 45.2% (n=104/230), >65 gadu vecuma grupā 58.8% (n=40/68). Bija statistiski nozīmīga atšķirība pirmreizēju lēkmju grupā starp pacientiem vecumā līdz 44 gadu vecumam un vecākiem (p=0.002). Gados jaunu cilvēku grupā (līdz 44 gadiem) vislielākā mirstība tika novērota alkohola atcelšanas lēkmju grupā, kur miris bija katrs piektais darbspējīga vecuma cilvēks, rezultāts bija ticami biežāks, nekā līdzvērtīga vecuma epilepsijas vai pirmreizēju lēkmju grupās (p<0.005).

2.5.5.7. Vispārējās populācijas pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri pētījuma pacientiem

Elektrokardiogrammas bija veiktas un bija pieejams apraksts 93.3% (n=1095/1174) pētījumā iesaistīto personu. Epilepsijas grupā EKG bija veikta 93.9% (n=464/494) pacientu. Vispārējā populācijā aprakstīto EKG pēkšņas kardiālas nāves riska marķieru un Volfa-Parkinsona-Vaita (WPW) EKG izmaiņu sastopamība pētījuma populācijā ir atainota tabulā:

20. tabula. Pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri pētījuma populācijā				
EKG parametrs	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli)	Epilepsijas grupa	Pirmreizēju lēkmju grupa	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa
Jebkurš pēkšņas kardiālas nāves riska marķieris	11.4% (n=134)	7.7% (n=38)	12.6% (n=17)	14.9% (n=78)
Agrīnas repolarizācijas EKG aina	2.7% (n=32)	1.4% (n=7)	3.1% (n=4)	4.1% (n=20)
Garš QTc intervāls	8.3% (n=98)	5.5% (n=27)	9.3% (n=12)	12.3% (n=59)
Īss QTc intervāls <360 ms	3.9% (n=46)	5.1% (n=25)	3.0% (n=4)	2.9% (n=15)*
Īss QTc intervāls <330 ms	0.5% (n=4)	0.8% (n=4)	0.8% (n=1)	0.2% (n=1)
Brugada EKG aina	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)	0 (n=0)
WPW izmaiņas	0.3% (n=4)	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0.4% (n=2)
*- 2 pacientiem īss QTc bija citu akūtu simptomātisku iemeslu dēļ, tāpēc tie nav atainoti alkohola atcelšanas lēkmju grupā, 1 pacients nebija atrodams Latvijas iedzīvotāju nāves ceļoņu datu bāzē.				

2.5.5.8. Papildus EKG parametri, kas tika iekļauti izpētei

Papildus izpēte tika veikta arī par citiem elektrokardiogrammas parametriem (21. tabula).

21. tabula. Vispārējie EKG parametri pētījuma populācijā				
Parametrs	Pētījumā kopumā (t.sk. citi provocējoši iemesli)	Epilepsijas grupa	Pirmreizēju lēkmju grupa	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa
Frekvence (/min)	86.20±22.31	81.24±19.40	78.53±18.08	92.56±23.83
Mirdzaritmija	5.9% (n=69)	6.1% (n=30)	8.5% (n=11)	5.4% (n=26)
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	23.6% (n=277)	25.1% (n=124)	20.0% (n=26)	24.5% (n=119)
Atrioventrikulāra blokāde	2.1% (n=25)	2.8% (n=14)	3.1% (n=4)	1.4% (n=7)
Intraventrikulāri vadīšanas traucējumi	20.4% (n=239)	19.6% (n=97)	17.7% (n=23)	23.1% (n=112)
Intraatriāli vadīšanas traucējumi	5.6% (n=66)	6.5% (n=32)	3.8% (n=5)	6.0% (n=29)
Labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	6.0% (n=71)	4.3% (n=21)	6.2% (n=8)	8.5% (n=41)
Kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	16.6% (n=195)	14.8% (n=73)	16.9% (n=22)	19.8% (n=96)
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	2.1% (n=25)	2.2% (n=11)	2.2% (n=3)	2.1% (n=11)
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes	12.5% (n=147)	11.1% (n=55)	23.3% (n=29)	12.6% (n=61)
Q zoba izmaiņas	6.2% (73)	5.1% (n=25)	10.0% (n=13)	6.4% (n=31)

2.5.5.9. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas grupa

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam. Parametru atšķirības dzīvu un mirušu pacientu grupās uzrādīti tabulas veidā (22. tabula).

22. tabula. EKG, asinsspiediena un demogrāfisko datu sastopamība dzīvu un mirušu epilepsijas pacientu grupās			
Parametrs	Dzīvi (n=364) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=126) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Vecums (gadi)	41(28.5-56)	65(48-73)	<0.001
Vecums 16-64 gadi	87.4% (n=318)	47.6% (n=60)	<0.001
Vecums >65 gadiem	12.6% (n=46)	52.4% (n=66)	<0.001
Jeburš kardiālas nāves riska marķieris EKG	5.8% (n=21)	12.7% (n=16)	0.011
Agrīnas repolarizācijas EKG aina	1.8% (n=6)	0.8% (n=1)	0.482
Garš QTc intervāls	3.8% (n=13)	11.1% (n=13)	0.003
Īss QTc intervāls <360 ms	4.4% (n=15)	8.5% (n=10)	0.086
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	23.4% (n=80)	35.3% (n=42)	0.011
Atrioventrikulāra blokāde	2.3% (n=8)	5.0% (n=6)	0.139
Intraventrikulāri vadīšanas traucējumi	18.7% (n=64)	26.1% (n=31)	0.088
Intraatriāli vadīšanas traucējumi	4.1% (n=14)	15.1% (n=18)	<0.001
Labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	3.5% (n=12)	6.7% (n=8)	0.138
Kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes	12.9% (n=44)	23.5% (n=28)	0.006
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	1.4% (n=5)	4.8% (n=6)	0.027
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes	7.9% (n=27)	23.5% (n=28)	<0.001
Q zoba izmaiņas	3.5% (n=12)	10.1% (n=12)	0.005
Mirdzaritmija	3.5% (n=12)	15.1% (n=18)	<0.001
Sirdsdarbības frekvence	75 (67-87)	82 (70-101)	<0.005
TA sistoliskais (mmHg)	140 (120-150)	140 (130-170)	0.005
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-90)	80 (80-90)	0.206
PQ segments (ms)	160 (140-180)	160 (140-180)	0.632
QRS (ms)	90 (83-100)	90 (80-100)	0.408
QTc mediānā vērtība (ms)	400 (386-417)	405 (386.85-424)	0.173

Epilepsijas grupas pacientiem ar pagarinātu QTc intervālu miruši bija 50% (n=13), bet bez šīs pazīmes miruši bija 24.2% (n=104) (p=0.003), alkohola provocētu lēkmju grupā ar pagarinātu QTc intervālu miruši bija 50.8% pacientu, pretstatā 34.5% bez šīs pazīmes (p=0.0126). Līdzīga sakarība tika vērota arī pirmreizēju lēkmju grupā, t.i. miruši bija 41.7% pacientu ar pagarinātu QTc intervālu pret 17.9% bez šīs pazīmes (p=0.021).

Epilepsijas grupas pacientiem ar īsu QTc intervālu bija miruši 40% (n=10) grupas pārstāvju, bet bez šīs pazīmes 24.7% (n=116), tā kā mirušo pacientu grupā bija maz indivīdu patoloģijas retās sastopamības dēļ, atšķirība nerasniedza statistisku ticamību univariātu analīzē (p=0.086), bet tā kā mirstība ar šo pazīmi bija bieža, un tai ir bioloģiska saistība ar mirstību, pazīme kā parametrs tika iekļauta binārās loģistikās regresijas analīzes modelī atbilstoši iepriekš aprakstītajai metodoloģijai (Wang et al., 2017). Līdzīgas sakarības vērojamas arī epilepsijas grupā pacientiem ar kreisā kambara hipertrofiju, kurā ar šo pazīmi bija miruši 50.9% (n=28), bet bez šīs pazīmes 22.4% (n=91)(p<0.001). Epilepsijas pacientiem ar intraventrikulāras vadīšanas traucējumu pazīmi EKG miruši bija 32.6% pacientu (n=31), bet bez šīs pazīmes 24.0% (n=88) (p=0.088).

Parametri, kuri ticami atšķirās starp abām grupām (p vērtības < 0.05) tika iekļauti loģistikās regresijas analīzes modelī, tajā papildus tika iekļauti literatūrā aprakstītie pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri. Kopumā turpmāk izmantojot sekojošus parametrus: īss QTc, pagarināts QTc, nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas, intraatriāli vadīšanas traucējumi, kreisā ātrija pārslodze, kreisā kambara pārslodze, kreisā kambara hipertrofija, Q zoba izmaiņas, agrīna repolarizācijas EKG aina, mirdzaritmija, vecums.

Epilepsijas grupā loģistikās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās sekojošiem parametriem: agrīnas repolarizācijas EKG ainai, nespecifiskām ST-T izmaiņām, kreisā ātrija pārslodzes pazīmēm un mirdzaritmijai, pagarinātam QTc, kreisā kambara hipertrofijai.

Loģistikās regresijas analīzē ticama asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās epilepsijas grupā bija vecumam OR=1.053 (95% CI=1.038-1.067, p<0.001) un intraatriāliem vadīšanas traucējumiem OR=2.22 (95% CI=1.002-4.92, p=0.049), īsam QTc intervālam OR=4.830 (95% CI =1.668-14.328, p=0.004), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm OR=4.137 (95% CI=1.124-19.430, p=0.042).

2.5.5.11. EKG parametru saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – epilepsijas subpopulācija bez nozīmīgām blakusslimībām

Lai izslēgtu kardiālo blakusslimību ietekmi uz EKG parametriem un, lai mazinātu citu nopietnu veselības stāvokļu ietekmi uz mirstību ilgtermiņā, turpmākai datu analīzei tika izslēgti pacienti (n=173/494) ar sekojošām komorbiditātēm: alkohola un narkotiku atkarība, HIV infekcija, vīrusu hepatīti, hroniska nieru slimība, glomerulonefrīts, hroniska obstruktīva plaušu slimība, bronhiāla astma, cerebrovaskulāra slimība, tajā skaitā sekas pēc cerebrāla infarkta un intracerebrālas hemorāģijas, cukura diabēts, iedzimtas sirdskaites, kardiomiopātija, mirdzaritmija, koronāra sirds slimība, akūts koronārs sindroms un vecs miokarda infarkts.

Šajā pētījuma subpopulācijā ar izslēgtajām augstāk minētajām komorbiditātēm (n=321) vidējais pacientu vecums bija 40.9 (Standartnovirze (SD) 16.20) gadi. Sievietes bija 46.4% (n=149/321), bet vīrieši – 53.6% (n=172/321). Par 2 pacientiem (vīrieši) miršanas fakta dati nebija pieejami, bet par 99.3% (n=319/321) pacientu šie dati bija pieejami. Miruši bija 17.2% (n=55/319) pacientu, no kuriem sievietes bija n=23, bet vīrieši – n=32, bet dzīvi – 82.8% (n=264/319) pacientu.

EKG šajā subpopulācijā bija veikta 91.9% (295/321) pacientu. 98.6% (n=291/295) pacientu bija pieejami dati par QT intervālu; Vidējais QTc bija 399.82 ms (SD 26.6). Mirušo grupā QTc bija 393.77 (SD 31.2) un dzīvo grupā QTc bija 400.99 (SD 25.5), lai gan atšķirības nebija statistiski nozīmīgas (p=0.29). 99.3% (n=293/295) pacientu bija pieejami dati par nespecifiskām ST segmenta un T viļņa izmaiņām.

No pacientiem, kuriem bija pieejama EKG (n=295) un pieejami dati par mirstību (n=293), dzīvi bija 83.6% (n=245/293), miruši – 16.4% (n=48/293). Pacientu subpopulācijas (n=293) univariātu analīzes dati ir uzradīti tabulas veidā (23. tabula). Statistiski ticama atšķirība starp pētījuma grupām (miris/dzīvs) tika atklāta kreisā ātrija pārslodzei (p=0.002), kambaru pārslodzei (p=0.03), kreisā kambara hipertrofijai (p<0.005), kā arī tika novērota tendence statistiskās ticamības virzienā labā ātrija pārslodzei (p=0.068), intraatriāliem vadīšanas traucējumiem (p=0.079) un īsam QT intervālam (p=0.064).

23. tabula. EKG parametru sastopamība epilepsijas subpopulācijā bez nozīmīgām blakusslimībām			
Parametrs	Dzīvs un parametrs bija sastopams un zināms	Miris un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Īss QTc intervāls <360 ms (n=14)	3.7% (n=9)	10.6% (n=5)	0.042
Garš QTc (n=10)	2.9% (n=7)	6.4% (n=3)	0.208
Nespecifiskas ST-T izmaiņas (n=63/293)	20.0% (n=49)	29.2% (n=14)	0.157
Intraventrikulāri vadīšanas traucējumi (n=55/293)	18.4% (n=45)	20.8% (n=10)	0.689
Intraatriāli vadīšanas traucējumi (n=15/293)	4.1% (n=10)	10.4% (n=5)	0.079
Labā ātrijs pārslodzes EKG pazīmes (n=11/293)	2.9% (n=7)	8.3% (n=4)	0.068
Kreisā ātrijs pārslodzes EKG pazīmes (n=39/291)	10.6% (n=26)	27.1% (n=13)	0.002
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes (n=5/293)	0.8% (n=2)	6.3% (n=3)	0.033
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes (n=21/293)	4.5% (n=11)	20.8% (n=10)	<0.005
Q izmaiņas (n=5/293)	1.2% (n=3)	4.2% (n=2)	0.190
Ne-Q perēkļa izmaiņas (n=7/293)	2.4% (n=6)	2.1% (n=1)	>0.999
Atrioventrikulāra blokāde (n=6/293)	2.4% (n=6)	0% (n=0)	0.594
Agrīna repolarizācijas EKG aina (n=7/293)	2.4% (n=6)	2.1% (n=1)	>0.999
WPW izmaiņas (n=1/293)	0.4% (n=1)	0% (n=0)	>0.999

Parametri, kas ticami atšķīrās starp abām grupām (p vērtības < 0.05) tika iekļauti loģistikās regresijas analīzes modelī, tajā papildus tika iekļauti literatūrā aprakstītie pēkšņas kardiālas nāves riska marķieri. Kopumā turpmāk izmantojot sekojošus parametrus: pagarināts QTc intervāls, īss QTc intervāls, nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas, intraatriāli vadīšanas traucējumi, kreisā ātrijs pārslodzes EKG pazīmes, kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes, kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes, Q izmaiņas, kambaru agrīnas repolarizācijas EKG aina, WPW izmaiņas.

Loģistikās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra sekojošiem parametriem: kambaru agrīnas repolarizācijas EKG aina OR=1.206 (95% CI=0.127-11.433, p=0.870); WPW OR=0 (95% CI=0.00-0, p>0.999), pagarināts QTc intervāls (vīriešiem ≥450ms,

sievietēm ≥ 460 ms) OR=1.280 (95% CI=0.251-6.515, p=0.766); labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes OR=1.99 (95% CI=0.44-9.14, p=0.38); intraatriāli vadīšanas traucējumi OR=1.568 (95% CI=0.427-5.755, p=0.498); kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes OR=1.750 (95% CI=0.732-4.187, p=0.208, Q izmaiņas OR=0.762 (95% CI=0.088-6.631, p=0.806), nespecifiskas ST-T izmaiņas OR=1.712 (95% CI=0.787-3.723, p=0.175, dzimums OR=0.669 (95% CI=0.331-1.352, p=0.263).

Loģistiskās regresijas analizē statistiski ticama asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra bija sastopama īsam QTc intervālam OR=4.631 (95% CI=1.378 – 15.560, p=0.013), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm OR=8.047 (95% CI=1.219 – 53.128, p=0.03), un kreisā kambara hipertrofijai OR=5.009 (95% CI=1.829-13.721, p=0.002), vecumam OR=1.033 (95% CI=1.011-1.055, p=0.003).

2.5.5.12. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – pirmreizēju lēkmju grupa

Parametru atšķirības univariātu analizē dzīvu un mirušu pirmreizēju lēkmju pacientu grupās uzrādītas tabulas veidā:

24. tabula. EKG, asinsspiediena un demogrāfisko datu sastopamība dzīvu un mirušu pirmreizēju lēkmju pacientu grupās			
Parametrs	Dzīvi (n=100) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=28) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Vecums (gadi)	39 (25-55.5)	71.5(63-79.5)	<0.001
Vecums 16-64 gadi	83.0% (n=83)	32.1% (n=9)	<0.001
Vecums >65 gadiem	17.0% (n=17)	67.9% (n=19)	<0.001
Kardiālas nāves riska marķieris EKG	10% (n=10)	17.9% (n=5)	0.253
Agrīnas repolarizācijas EKG aina	4.0% (n=4)	0% (n=0)	0.281
Garš QTc intervāls	5.0% (n=5)	19.2% (n=5)	0.021
Īss QTc intervāls <360 ms	4.0% (n=4)	0% (n=0)	>0.999
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	18.0% (n=18)	22.2% (n=6)	0.808
Atrioventrikulāra blokāde	1.0% (n=1)	11.3% (n=3)	0.009
Intraventrikulāri vadīšanas traucējumi	17.0% (n=17)	18.5% (n=5)	0.923

Intraatriāli vadīšanas traucējumi	1.0% (n=1)	14.8% (n=4)	0.008
Labā ātrijs pārslodzes pazīmes EKG	5.0% (n=5)	11.1% (n=3)	0.372
Kreisā ātrijs pārslodzes pazīmes EKG	11.0% (n=11)	37.0% (n=10)	0.002
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	3.0% (n=3)	0% (n=0)	>0.999
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes	19.0% (n=19)	29.6% (n=8)	0.275
Q zoba izmaiņas	6.0% (n=6)	22.2% (n=6)	0.013
Mirdzaritmija	5.0% (n=5)	22.2% (n=6)	0.006
Frekvence	74 (65-89)	79 (68-95.5)	0.192
TA sistoliskais (mmHg)	135 (120-153)	160 (140-180)	0.001
TA diastoliskais (mmHg)	80 (75-90)	90 (80-95)	0.001
PQ segments (ms)	155 (140-180)	150 (145-195)	0.768
QRS (ms)	96 (89.5-103)	99 (90-118)	0.143
QTc mediānā vērtība (ms)	406.90 (392.5-416)	424 (402-443)	0.003

Pirmreizējā lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas sekojošiem parametriem: īss QTc intervāls, pagarināts QTc intervāls, nespecifiskas ST segmenta un T viļņa izmaiņas, intraatriāli vadīšanas traucējumi, kreisā ātrijs pārslodzes EKG pazīmes, kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes, kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes, Q zoba izmaiņas, agrīnas repolarizācijas EKG aina.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas pirmreizēju lēkmju grupā bija tikai sistoliskajam asinsspiedienam, bet izredžu attiecība bija nenozīmīga OR=1.02 (95% CI=1.002-1.037, p=0.025).

2.5.5.13. EKG parametru, vecuma, asinsspiediena saistības ar ilgtermiņa prognozi izpēte – alkohola atcelšanas lēkmju grupa

Parametru atšķirības univariātu analīzē dzīvu un mirušu alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupās uzrādīti tabulas veidā (25. tabula).

25. tabula. EKG, asinsspiediena un demogrāfisko datu sastopamība dzīvu un mirušu alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupās			
Parametrs	Dzīvi (n=320) un parametrs bija sastopams un zināms	Miruši (n=189) un parametrs bija sastopams un zināms	p vērtība
Vecums (gadi)	44 (34-53)	55 (45-63)	<0.001
Vecums 16-64 gadi	91.3% (n=292)	78.8% (n=149)	<0.001
Vecums >65 gadiem	8.7% (n=28)	21.2% (n=40)	<0.001
Kardiālas nāves riska marķieris EKG	13.8% (n=44)	16.9% (n=32)	0.331
Agrīnas repolarizācijas EKG aina	6.2% (n=18)	1.1% (n=2)	0.08
Garš QTc intervāls	9.3% (n=27)	17.1% (n=30)	0.013
Īss QTc intervāls <360 ms	2.5% (n=8)	3.2% (n=6)	0.653
Nespecifiskas ST-T izmaiņas	18.2% (n=53)	33.0% (n=59)	0.001
Atrioventrikulāra blokāde	1.4% (n=4)	1.7% (n=3)	0.79
Intraventrikulāri vadīšanas traucējumi	20.5% (n=60)	27.9% (n=50)	0.066
Intraatriāli vadīšanas traucējumi	4.8% (n=14)	7.8% (n=14)	0.228
Labā ātrija pārslodzes pazīmes EKG	6.5% (n=19)	11.2% (n=20)	0.074
Kreisā ātrija pārslodzes pazīmes EKG	15.1% (n=44)	27.4% (n=49)	0.001
Kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmes	1.6% (n=5)	3.2% (n=6)	0.23
Kreisā kambara hipertrofijas EKG pazīmes	13.0% (n=38)	11.7% (n=21)	0.700
Q zoba izmaiņas	4.5% (n=13)	10.1% (n=18)	0.017
Mirdzaritmija	4.1% (n=12)	6.7% (n=12)	0.209
Frekvence	87 (74-102)	95 (83-110)	<0.005
TA sistoliskais (mmHg)	140 (130-160)	150 (140-170)	0.015
TA diastoliskais (mmHg)	90 (80-95)	90 (80-100)	0.142
PQ segments (ms)	160 (140-160)	160 (140-180)	0.353
QRS (ms)	94 (88-100)	90 (81-100)	0.110
QTc mediānā vērtība (ms)	405 (390-421)	411.65 (397-433)	0.004

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas sekojošiem parametriem: labā ātrija pārslodzes EKG pazīmes, agrīnas repolarizācijas EKG aina, kreisā ātrija pārslodzes EKG pazīmes, nespecifiskas ST-T pārmaiņas, sistoliskais TA, pagarināts QTc intervāls, QTc mediānā vērtība, īss QTc intervāls, Q zoba izmaiņas.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija nāvei vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija: sirdsdarbības frekvencei OR=1.01 (95% CI=1.001-1.018, p=0.031) un vecumam OR=1.052 (95% CI=1.036-1.068, p<0.001).

2.5.5.14. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar mirstību vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam. Parametru atšķirības dzīvu un mirušu pacientu grupās uzrādītas tabulas veidā:

26. tabula. Klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamība dzīvu un mirušu pacientu grupās			
Epilepsijas grupa	Dzīvi (n=364)	Miruši (n=126)	p vērtība
Strukturālas izmaiņas galvas CT	34.7% (n=117)	47.2% (n=59)	0.014
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	27.6% (n=93)	53.6% (n=67)	<0.001
Jebkuras izmaiņas galvas CT	42.9% (n=156)	71.4% (n=90)	<0.001
Atkārtota lēkme pirms stacionāra	41.8% (n=152)	38.9% (n=49)	0.572
Lēkme 24 h laikā stacionārā	15.9% (n=58)	17.5% (n=22)	0.69
Lēkme > 24h stacionārā	14.6% (n=53)	7.9% (n=10)	0.056
Delīrijs	11.3% (n=41)	19.0% (n=24)	0.026
Hiperaktīvs delīrijs	3.6% (n=13)	8.7 (n=11)	0.021
Sērijveida lēkmes	18.1% (n=66)	12.7% (n=16)	0.159
Status epilepticus	5.8% (n=21)	7.9% (n=10)	0.389
Pirmreizēju lēkmju grupa	Dzīvi (n=100)	Miruši (n=28)	p vērtība
Strukturālas izmaiņas galvas CT	11.5% (n=11)	25.0% (n=7)	0.122

Atrofiskas izmaiņas galvas CT	21.9% (n=21)	53.6% (n=15)	0.002
Jebkuras izmaiņas galvas CT	24.0% (n=24)	57.1% (n=16)	0.001
Atkārtota lēkme pirms stacionāra	14.0% (n=14)	14.3% (n=4)	>0.999
Lēkme 24 h laikā stacionārā	12% (n=12)	17.9% (n=5)	0.528
Lēkme > 24h stacionārā	0% (n=0)	0% (n=0)	-
Delīrijs	4% (n=4)	10.7% (n=3)	0.346
Hiperaktīvs delīrijs	3% (n=3)	0% (n=0)	0.594
Sērijveida lēkmes	9% (n=9)	7.1% (n=2)	>0.999
Status epilepticus	2% (n=2)	3.6% (n=1)	>0.999
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa	Dzīvi (n=320)	Miruši (n=189)	p vērtība
Strukturālas izmaiņas galvas CT	19.0% (n=59)	35.0% (n=64)	<0.005
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	31.3% (n=98)	58.1% (n=104)	<0.005
Jebkuras izmaiņas galvas CT	37.8% (n=121)	67.2% (n=127)	<0.001
Atkārtota lēkme pirms stacionāra	39.1% (n=125)	55.6% (n=105)	<0.005
Lēkme 24 h laikā stacionārā	26.6% (n=85)	31.2% (n=59)	0.264
Lēkme > 24h stacionārā	3.4% (n=11)	3.2% (n=6)	>0.999
Delīrijs	21.9% (n=70)	37.0% (n=70)	<0.005
Hiperaktīvs delīrijs	15.0% (n=48)	24.9% (n=47)	0.007
Sērijveida lēkmes	20.0% (n=64)	25.9% (n=49)	0.124
Status epilepticus	6.9% (n=22)	6.3% (n=12)	0.857

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas sekojošiem parametriem: atkārtotām lēkmēm >24 stundās stacionārā, sērijveida lēkmēm pirms stacionāra, *status epilepticus* pirms stacionāra, strukturālām izmaiņām galvas smadzeņu CT, apjukumam stacionārā.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija nāvei vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra epilepsijas pacientu grupā bija vecumam OR=1.05 (95% CI=1.03-1.06, $p<0.001$) un hiperaktīvam delīrijam stacionārā OR=2.51 (95%

CI=1.006-6.25, $p=0.048$), delīrijam stacionārā OR=1.88 (95% CI=1.052-3.34, $p=0.033$), atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT izmeklējumā OR=1.67 (95% CI=1.04-2.68, $p=0.034$).

Pirmreizēju lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas sekojošiem parametriem: atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT izmeklējumā, hiperaktīvam delīrijam, strukturālām izmaiņām galvas smadzeņu CT, jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas sekojošiem parametriem: delīrijam, hiperaktīvam delīrijam, strukturālām izmaiņām galvas smadzeņu CT.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija nāvei vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija vecumam OR=1.05 (95% CI=1.03-1.07, $p<0.001$), atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT izmeklējumā OR=2.1 (95% CI=1.39-3.19, $p<0.001$), atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionāra OR=2.01 (95% CI=1.34-3.01, $p=0.001$), jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT OR=2.38 (95% CI=1.58-3.59, $p<0.001$).

Epilepsijas grupā no pacientiem, kuriem stacionēšanas laikā bija delīrijs, apsekošanas brīdī miruši bija 44.0% pacientu. No pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm, kuriem stacionēšanas laikā bija hiperaktīvs delīrijs, datu pārbaudes brīdī miruši bija 47%, bet no pacientiem ar jebkura veida delīriju- 47.3%.

2.5.5.15. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra īstermiņa prognostiskā nozīme

Katrā no pētāmām grupām atkārtotas lēkmes pirms stacionāra sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam: a) lēkmei(-ēm) pirmajās 24 stundās stacionārā; b) lēkmei(-ēm) >24 stundās kopš stacionēšanas; c) lēkmei (-ēm) visā stacionēšanas periodā. Pārskatāmības labad univariātu analīzes rezultāti par atkārtotu lēkmju sastopamību uzrādīti tabulu veidā, bet loģistiskās regresijas analīzes rezultāti uzrādīti tabulās (27.-29. tabula).

27. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez atkārtotas lēkmes pirmajās 24 stacionēšanas stundās			
Epilepsijas grupa	Grupa: Lēkme <24h stacionārā ir	Grupa: Lēkme <24h stacionārā nav	p vērtība
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	45.1% (n=37)	39.8% (n=164)	0.371
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	27.8% (n=5)	11.1% (n=13)	0.067
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	47.3% (n=71)	44.5% (n=167)	0.628

28. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez atkārtotas lēkmes pēc >24 stundām kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Grupa: Lēkme pēc >24h stacionārā ir	Grupa: Lēkme pēc >24h stacionārā nav	p vērtība
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	54.0% (n=34)	38.7% (n=167)	0.022
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	0% (n=0)	0% (n=0)	-
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	82.4% (n=14)	44.1% (n=224)	0.002

29. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez atkārtotas lēkmēm visā stacionēšanas periodā			
Epilepsijas grupa	Grupa: Lēkme visā stacionēšanas periodā ir	Grupa: Lēkme visā stacionēšanas periodā nav	p vērtība
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	47.1% (n=57)	38.6% (n=144)	0.098
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	27.8% (n=5)	11.1% (n=13)	0.067
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	48.7% (n=77)	43.9 (n=161)	0.339

Epilepsijas grupā no pacientiem, kuriem pirms stacionēšanas bija atkārtota lēkme, tā atkārtojās visā stacionēšanās periodā 28.4% (n=57), bet no tiem, kuriem nebija, tā atkārtojās 21.8% (n=64) (p=0.098).

Pirmreizēju lēkmju grupā no pacientiem, kuriem pirms stacionēšanas bija atkārtota lēkme, tā atkārtojās pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas 27.8% (n=5), bet no tiem, kuriem nebija, tā atkārtojās 11.1% (n=13) (p=0.053).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā no pacientiem, kuriem pirms stacionēšanas bija lēkme, tā atkārtojās <24h stacionēšanas periodā 32.4% (n=77), bet no tiem, kuriem nebija, tā atkārtojās 28.2% (n=81) (p=0.304). Uzsverams, ka, ja pirmreizēju lēkmju pacientam būtu notikusi lēkme >24 h periodā pēc stacionēšanas, atbilstoši mūsdienu epilepsijas definīcijai, pacientam tiktu uzstādīta epilepsijas diagnoze un pacients tiktu analizēts epilepsijas grupā. Šis apstāklis jāņem vērā, vērtējot uzrādīto, ja pēc >24 h kopš stacionēšanas, pirmreizēju lēkmju pacientiem nav reģistrētas atkārtotas lēkmes.

Pacientiem, kuriem bija atkārtota lēkme 24 stundu periodā pirms stacionēšanas univariātu analīzē ticami biežāk tika novērota lēkme stacionēšanas periodā, kas ilgāks par 24 stundām kopš stacionēšanas brīža gan epilepsijas grupā (p=0.022), gan alkohola atcelšanas lēkmju grupā (p=0.002), tomēr pēc loģistiskās regresijas analīzes, šāda sakarība saglabājās tikai alkohola atcelšanas grupā.

2.5.5.16. Atkārtotu lēkmju riska faktori laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanās

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam, t.i. atkārtotas lēkmes faktam stacionēšanas periodā pēc vairāk nekā 24h kopš stacionēšanas. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

30. tabula. Klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamība pacientiem ar un bez atkārtotas lēkmes periodā pēc >24h kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā ir	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	38 (26-54)	48 (32-64)	0.001
Strukturālas izmaiņas galvas CT	34.0% (n=18)	38.3% (n=158)	0.544
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	24.5% (n=13)	36.3% (n=150)	0.090
Jebkuras izmaiņas galvas CT	38.1% (n=24)	52.2% (n=225)	0.036
Sērijveida lēkme	33.3% (n=21)	14.2% (n=61)	<0.001
<i>Status epilepticus</i>	9.5% (n=6)	6.0% (n=26)	0.293

Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	33.3% (n=21)	39.2% (n=166)	0.368
AlAT (U/l)	16 (11-20)	19 (13-31)	0.005
ASAT (U/l)	20 (15-25)	23 (18-36.5)	0.020
Glikoze (mmol/l)	5.44 (4.85-6.18)	6.09 (5.14-7.4)	0.001
Kālijs (mmol/l)	4.24 (4-4.57)	4.15 (3.84-4.54)	0.147
Nātrijs (mmol/l)	140 (135-141.42)	138.87 (135.79- 141.82)	0.798
EGĀ (mm/h)	7 (3-13)	7 (3-14)	0.996
CRO (mg/l)	2.10 (0.84-11.16)	1.9 (0.71-6.34)	0.343
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	7.08 (5.5-10.2)	8.93 (5.9-13)	0.062
Bilirubīns (tiešais) (µmol/l)	2.19 (1.4-3)	2.5 (1.84-4)	0.178
Bilirubīns (netiešais) (µmol/l)	5 (3.14-7)	6 (4-9)	0.135
LEU (*10 ⁹ /L)	7.34 (5.75-8.7)	8.08 (6.36-10.4)	0.055
RBC (*10 ¹² /L)	4.59 (4.28-4.92)	4.55 (4.24-4.87)	0.520
PLT (*10 ⁹ /L)	259 (218-304)	231 (196-279)	0.010
PLT <150*10 ⁹ /L	4.8% (n=3)	7.9% (n=34)	0.379
TA sistoliskais (mmHg)	130(120-147.5)	140 (120-160)	0.192
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-90)	80 (80-90)	0.619
Sirdsdarbības frekvence	80 (69-90.5)	76.5 (67-90)	0.631
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	54.0% (n=34)	38.7% (n=167)	0.022
Pirmreizēju lēkmju grupa	Lēkmju periodā >24 h nebija	Lēkmju periodā >24 h nebija	
Alkohola atcelšanas grupa	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā ir	Grupa: lēkme pēc >24 h stacionārā nav	
Parametrs			
Vecums (gadi)	49 (37-62)	48 (36-58)	0.759
Strukturālas izmaiņas galvas CT	47.1% (n=8)	24.1% (n=119)	0.044
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	58.8% (n=10)	41.1% (n=202)	0.210
Jebkuras izmaiņas galvas CT	58.8% (n=10)	49.2% (n=250)	0.436
Sērijveida lēkme	52.9% (n=9)	20.7% (n=105)	0.004
<i>Status epilepticus</i>	29.4% (n=5)	5.9% (n=30)	0.003
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	66.7% (n=10)	48.0% (n=194)	0.192
AlAT (U/l)	37.61 (21.5-49)	40 (23-81)	0.337
ASAT (U/l)	40.5 (27.5-64)	63 (34.19-128.5)	0.056
Glikoze (mmol/l)	6 (4.98-8.15)	6.9 (5.55-8.87)	0.163
Kālijs (mmol/l)	3.97 (3.8-4.15)	4.04 (3.63-4.41)	0.301

Nātrijs (mmol/l)	140.5 (136-141.5)	137 (132.94-140)	0.274
EGĀ (mm/h)	7.5 (3-25)	8.5 (5-18)	0.781
CRO (mg/l)	3.7 (2.48-26.9)	2.97 (1.02-12.52)	0.165
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	13 (5.45-19.65)	16 (9.35-22.9)	0.183
Bilirubīns (tiešais) (μmol/l)	3.3 (1.8-8.6)	5.19 (3-7.9)	0.259
Bilirubīns (netiešais) (μmol/l)	8 (2.15-10.6)	11 (6.2-15.3)	0.089
LEU (*10 ⁹ /L)	9.92 (7.46-11.3)	8.67 (6.83-11.8)	0.625
RBC (*10 ¹² /L)	4.4 (4.14-4.81)	4.41 (4.10-4.75)	0.881
PLT (*10 ⁹ /L)	261 (173-295.5)	188.5 (132-250)	0.008
PLT <150*10 ⁹ /L	5.9% (n=1)	31.5% (n=160)	0.024
TA sistoliskais (mmHg)	150 (130-160)	150 (130-165)	0.753
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-95)	90 (80-95)	0.484
Sirds darbības frekvence	88 (75.5-104.5)	90 (77-104)	0.729
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	82.4% (n=14)	44.1% (n=224)	0.002
Benzodiazepīni pastāvīgi nodaļā	25.0% (n=2)	15.7% (n=41)	0.618

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar atkārtotām lēkmēm laika periodā >24 stundās pēc stacionēšanas sekojošiem parametriem: vecumam, strukturālām izmaiņām galvas smadzeņu CT, atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT, atkārtotām lēkmēm pirms stacionāra.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm periodā >24 stundās pēc stacionēšanas epilepsijas grupā bija vienīgi sērijveida lēkmēm pirms stacionāra OR=2.78 (95% CI=1.52-5.10, p<0.001) un glikēmijas līmenim OR=0.71 (95% CI=0.58-0.87, p=0.001).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar atkārtotām lēkmēm laika periodā >24 stundās pēc stacionēšanās sekojošiem parametriem: vecumam, sērijveida lēkmēm, trombocitopēnijai, atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija atkārtotām lēkmēm pirms stacionāra OR=4.35 (95% CI=1.19-15.8, p=0.025), *status epilepticus* pirms stacionāra OR=5.356 (95% CI=1.66-17.24, p=0.005), bet asociācijai statistisku ticamību nesasniedza strukturālas izmaiņas galvas smadzeņu CT OR=2.74 (95% CI=0.99-7.58, p=0.053).

2.5.5.17. Atkārtotas lēkmes stacionāra periodā pirmajās 24 stundās riska faktori

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināti atbilstoši pētāmajam iznākamam, t.i. atkārtotas lēkmes faktam stacionēšanas perioda pirmajās 24 stundās. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

31. tabula. Klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamība pacientiem ar un bez atkārtotas lēkmes periodā <24h kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Grupa: lēkme stacionāra periodā <24 h ir	Grupa: lēkme stacionāra periodā <24 h nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	42 (27-62)	47 (32-63)	p>0.111
Strukturālas izmaiņas galvas CT	40.8% (n=31)	37.2% (n=145)	0.553
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	35.5% (n=27)	34.9% (n=136)	0.913
Jebkuras izmaiņas galvas CT	53.7% (n=44)	49.8% (n=205)	0.519
Sērijveida lēkme	25.6% (n=21)	14.8% (n=61)	0.016
<i>Status epilepticus</i>	22.0% (n=18)	3.4% (n=14)	<0.001
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	49.4% (n=40)	36.3% (n=147)	0.027
AIAT (U/l)	20 (12-31)	18 (13-29)	0.653
ASAT (U/l)	23 (17-43)	23 (17.02-34)	0.504
Glikoze (mmol/l)	5.91(5.2-7.05)	5.89 (5.10-7.3)	0.989
Kālijs (mmol/l)	3.96 (3.66-4.36)	4.2 (3.96-4.6)	<0.001
Nātrijs (mmol/l)	140 (135.16-142)	139 (135.92-141.09)	0.874
EGĀ (mm/h)	8 (4-15)	7 (3-14)	0.321
CRO (mg/l)	1.88 (0.84-12.3)	1.98 (0.7-6.2)	0.198
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	7 (4.9-10.9)	8.7 (6-12.3)	0.106
Bilirubīns (tiešais) (μmol/l)	20.5 (1.7-4)	2.55 (1.7-3.7)	0.550
Bilirubīns (netiešais) (μmol/l)	5 (3-9)	6 (4-8.85)	0.437
LEU (*10 ⁹ /L)	8.03 (6.66-10.3)	7.96 (6.19-10.10)	0.475
RBC (*10 ¹² /L)	4.48 (4.16-4.87)	4.57 (4.26-4.88)	0.310
PLT (*10 ⁹ /L)	243.5 (204-300)	232.5 (198-279.5)	0.123
PLT <150*10 ⁹ /L	9.8% (n=8)	7.0% (n=29)	0.393
TA sistoliskais (mmHg)	140 (125-150)	140 (120-160)	0.904
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-90)	80 (80-90)	0.602
Sirds darbības frekvence	80.5 (70-100)	76 (67-87)	0.015
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	45.1% (n=37)	39.8% (n=164)	0.371

Pirmreizēju lēkmju grupa	Grupa: lēkme stacionāra periodā <24 h ir	Grupa: lēkme stacionāra periodā <24 h nav	p vērtība
Vecums (gadi)	57.5 (41-83)	51 (29-65)	0.029
Strukturālas izmaiņas galvas CT	11.1% (n=2)	15.9% (n=18)	0.739
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	44.4% (n=8)	27.4% (n=31)	0.169
Jebkuras izmaiņas galvas CT	44.4% (n=8)	30.8% (n=36)	0.249
Sērijveida lēkme	33.3% (n=6)	5.1% (n=6)	0.001
<i>Status epilepticus</i>	11.1% (n=2)	0.9% (n=1)	0.047
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	55.6% (n=10)	27.8% (n=32)	0.028
AIAT (U/l)	16 (13.75-24.93)	18 (15-31.5)	0.318
ASAT (U/l)	20 (15.02-38.65)	23.13 (18-33)	0.428
Glikoze (mmol/l)	6.96 (6.4-7.36)	6.73 (5.48-7.5)	0.192
Kālijs (mmol/l)	3.98 (3.64-4.27)	4.04 (3.78-4.41)	0.451
Nātrijs (mmol/l)	138.72 (136.16-140)	140 (135.93-142)	0.130
EGĀ (mm/h)	41 (17.5-61.5)	6 (4-10)	0.003
CRO (mg/l)	1 (0.5-3.7)	1.7 (0.8-4.08)	0.687
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	8.5 (6-9.4)	10.2 (6.75-13.35)	0.499
Bilirubīns (tiešais) (µmol/l)	2.38 (2.10-2.90)	3.62 (2-4.78)	0.380
Bilirubīns (netiešais) (µmol/l)	5.5 (3.9-6.10)	7.28 (4-12.8)	0.484
LEU (*10 ⁹ /L)	8.07 (7.18-8.79)	8.07 (6.65-9.8)	0.575
RBC (*10 ¹² /L)	4.59 (4.01-4.79)	4.62 (4.27-4.98)	0.235
PLT (*10 ⁹ /L)	265.5 (227-317)	237 (190-278)	0.073
PLT <150*10 ⁹ /L	5.6% (n=1)	10.3 (n=12)	0.529
TA sistoliskais (mmHg)	140 (120-150)	140 (120-160)	0.301
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-80)	80 (80-90)	0.205
Sirdsdarbības frekvence	80(72-93)	74 (64-89)	0.051
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	27.8% (n=5)	11.1% (n=13)	0.067
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa	Grupa: lēkme stacionāra periodā <24 h ir	Grupa: lēkme stacionāra periodā <24 h nav	p vērtība
Vecums (gadi)	47.5 (37-59)	48.0 (36-58)	0.646
Strukturālas izmaiņas galvas CT	22.1% (n=33)	26.0% (n=94)	0.370
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	39.2% (n=58)	42.8% (n=154)	0.489

Jebkuras izmaiņas galvas CT	44.0% (n=66)	51.7% (n=194)	0.109
Sērijveida lēkme	39.3% (n=59)	14.7% (n=55)	<0.005
<i>Status epilepticus</i>	15.3% (n=23)	3.2% (n=12)	<0.005
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	63.4% (n=83)	42.0 (n=121)	<0.005
AlAT (U/l)	39 (20.69-74.54)	41 (23.21-81)	0.476
ASAT (U/l)	59 (34.3-122.44)	62.69 (33.38-128)	0.785
Glikoze (mmol/l)	6.54 (5.5-8.67)	7.05 (5.6-8.9)	0.152
Kālijs (mmol/l)	4.13 (3.74-4.44)	3.99 (3.62-4.37)	0.095
Nātrijs (mmol/l)	138 (133-141.43)	136.97 (132.66-139.44)	0.162
EGĀ (mm/h)	11(7-20)	8 (4-17)	0.067
CRO (mg/l)	5.12 (1.12-18.06)	2.38 (1-10.9)	0.055
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	12(7-20)	17 (11-23)	0.004
Bilirubīns (tiešais) (µmol/l)	4 (2.3-7)	6 (3-8)	0.005
Bilirubīns (netiešais) (µmol/l)	8 (5-13.22)	11.95 (7.74-17)	0.003
LEU (*10 ⁹ /L)	8.66 (6.54-11.25)	8.75 (6.95-11.85)	0.315
RBC (*10 ¹² /L)	4.37 (4.03-4.65)	4.44 (4.13-4.8)	0.030
PLT (*10 ⁹ /L)	195 (141.5-257.5)	188 (131.5-249.5)	0.370
PLT <150*10 ⁹ /L	26.7% (n=40)	32.3% (n=121)	0.209
TA sistoliskais (mmHg)	150(130-160)	150(130-170)	0.349
TA diastoliskais (mmHg)	90(80-90)	90(80-96)	0.487
Sirdsdarbības frekvence	90(77-104.5)	91(77-104)	0.829
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	47.3% (n=71)	44.5% (n=167)	0.628

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analizē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas sekojošiem parametriem: vecumam, apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā, atkārtotām lēkmēm pirms stacionāra.

Loģistiskās regresijas analizē ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas epilepsijas grupā bija sekojošiem parametriem: *status epilepticus* pirms stacionēšanas OR=12.57 (95% CI=4.55-34.72, p<0.001), sērijveida lēkmēm pirms stacionēšanas OR=3.62 (95% CI=1.39-9.45, p=0.009), augstākam kālija līmenim OR=0.483 (95% CI=0.27-0.88, p=0.016), sirdsdarbības frekvencei OR=1.018 (95% CI=1.00-1.03, p=0.019).

Pirmreizēju lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas nevienam no analizētajiem parametriem (vecumam, *status epilepticus* pirms stacionāra, sērijveida lēkmēm pirms stacionāra, apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā, eritrocītu grimšanas ātrumam, sirdsdarbības frekvencei).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas sekojošiem parametriem: eritrocītu skaitam, vecumam, jebkurām izmaiņām CT, C reaktīvā olbaltuma līmenim.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar atkārtotām lēkmēm pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija sekojošiem parametriem: sērijveida lēkmēm OR=3.78 (95% CI=2.28-6.28, $p<0.001$), *status epilepticus* pirms stacionāra OR=3.89 (95% CI=1.73-8.74, $p=0.001$), apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=1.72 (95% CI=1.09-2.72, $p=0.021$).

2.5.5.18. Atkārtotu lēkmju saistība ar delīrija un hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā

No epilepsijas pacientiem, kuriem bija atkārtotas lēkmes pirms stacionāra 17.4% ($n=35/201$) attīstījās delīrijs periodā, kas ilgāks par 24h kopš stacionēšanas. Pirmreizēju lēkmju grupā pacientiem, kuriem bija atkārtotas lēkmes pirms stacionāra, 16.7% ($n=3/18$) attīstījās delīrijs, bet alkohola atcelšanas lēkmju grupā, no tiem pacientiem, kuriem pirms stacionāra bija atkārtotas lēkmes, delīrijs attīstījās 34.9% ($n=83/238$) gadījumu.

Pārskatāmības labad univariātu analīzes rezultāti par atkārtotu lēkmju sastopamību pacientu grupās, kuriem attīstījās delīrijs un kuriem neattīstījās delīrijs laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas uzrādīti tabulu veidā (32.-33. tabula), bet loģistiskās regresijas analīzē rezultāti uzrādīti tālāk.

32. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez delīrija epizodes pēc >24 stundām kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	53.8% (n=35)	38.7% (n=166)	0.020
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	42.9% (n=3)	11.7% (n=15)	0.05
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	56.1% (n=83)	41.1% (155)	0.002

33. tabula. Atkārtotu lēkmju pirms stacionāra sastopamība pacientu grupās ar vai bez hiperaktīva delīrija epizodes pēc >24 stundām kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Hiperaktīvs delīrijs pēc >24h ir	Hiperaktīvs delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	52.0% (n=13)	40.1% (n=188)	0.237
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	100% (n=3)	11.4% (n=15)	0.002
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Atkārtota lēkme 24h pirms stacionēšanas	61.0% (n=61)	41.6% (n=177)	0.001

2.5.5.19. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar delīrija attīstību stacionārā

Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā epilepsijas grupā bija 38.5% (n=187), pirmreizēju lēkmju grupā 31.6% (n=42), alkohola provocētu lēkmju grupā 48.7% (n=204). Delīrijs vēlāk kā 24 stundas kopš stacionēšanas tika konstatēts epilepsijas

grupā 13.2% (n=65) pacientu, pirmreizējo lēkmju grupā 5.2% (n=7), alkohola atcelšanas lēkmju grupā 48.7% (n=204) pacientu. No minētajiem pacientiem daļai delīrijs izpaudās kā hiperaktīvs delīrija tips. Epilepsijas grupā hiperaktīvs delīrijs tika konstatēts 5.1% (n=25) pacientu, pirmreizēju lēkmju grupā 2.2% (n=3), alkohola atcelšanas lēkmju grupā 19.0% (n=100) pacientu.

Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam, t.i. delīrija attīstībai laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas. Sākotnējā analizē tika iekļauti visi, gan hipoaktīvi, gan hiperaktīvi delīrija gadījumi. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

34. tabula. Klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamība pacientiem ar un bez delīrija epizodes pēc >24h kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Delīrijs pēc >24h ir	Delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	53 (36-67)	46 (31-62)	0.109
Strukturālas izmaiņas galvas CT	45.2% (n=28)	36.6% (n=148)	0.197
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	48.4% (n=30)	32.9% (n=133)	0.017
Jebkuras izmaiņas galvas CT	66.2% (n=43)	48.0% (n=206)	0.006
Sērijveida lēkme	32.3% (n=21)	14.2% (n=61)	<0.001
<i>Status epilepticus</i>	21.5% (n=14)	4.2% (n=18)	<0.001
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	83.1% (n=54)	31.6 (n=133)	<0.001
AlAT (U/l)	17 (12-28)	19 (13-30)	0.302
ASAT (U/l)	26.5 (16.5-49.5)	22.4 (17.89-33)	0.386
Glikoze (mmol/l)	6 (5.05-7.2)	5.9 (5.13-7.3)	0.713
Kālijs (mmol/l)	4.35 (3.89-4.77)	4.15 (3.87-4.53)	0.068
Nātrijs (mmol/l)	136 (133.03-142)	139 (136-141.43)	0.216
EGĀ (mm/h)	10 (6-23)	6 (3-13)	0.025
CRO (mg/l)	7.25 (1.75-18.05)	1.77 (0.7-5.9)	0.002
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	9.8 (5.9-13)	8.3 (5.65-12)	0.541
Bilirubīns (tiešais) (µmol/l)	3 (1.7-4.4)	2.43 (1.7-3.6)	0.496
Bilirubīns (netiešais) (µmol/l)	7 (4-11)	5.7 (3.78-8.6)	0.373
LEU (*10 ⁹ /L)	7.87 (6.61-10.25)	8 (6.19-10.10)	0.598
RBC (*10 ¹² /L)	4.45 (4.15-4.78)	4.57 (4.26-4.91)	0.154
PLT (*10 ⁹ /L)	225 (187.5-267)	237 (202-285)	0.057
PLT <150*10 ⁹ /L	13.8% (n=9)	6.5% (n=28)	0.037
TA sistoliskais (mmHg)	140 (122.5-150)	140 (120-160)	0.585

TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-90)	80 (80-90)	0.651
Sirdsdarbības frekvence	76 (67-100)	77 (68-90)	0.378
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	53.8% (n=35)	38.7% (n=166)	0.020
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Vecums (gadi)	68 (50.5-70.5)	51.5 (29-66)	0.199
Strukturālas izmaiņas galvas CT	0% (n=0)	16.1% (n=20)	0.248
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	14.3% (n=1)	30.6% (n=38)	0.357
Jebkuras izmaiņas galvas CT	14.3% (n=1)	33.6% (n=43)	0.289
Sērijveida lēkme	28.6% (n=2)	7.8% (n=10)	0.119
<i>Status epilepticus</i>	14.3% (n=1)	1.6% (n=2)	0.026
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	71.4% (n=5)	29.4% (n=37)	0.032
AlAT (U/l)	19.32 (11.75-32.46)	18 (15-30)	0.809
ASAT (U/l)	24.93 (19-31.11)	22.13 (18-34)	0.841
Glikoze (mmol/l)	8.21 (7.36-12.06)	6.76 (5.52-7.4)	0.015
Kālijs (mmol/l)	4.07 (4-5)	4.03 (3.76-4.41)	0.479
Nātrijs (mmol/l)	136.16 (123.38-138.08)	139.49 (136.09-142)	0.201
EGĀ (mm/h)	-	6.5 (4-11.5)	-
CRO (mg/l)	2.09 (1.56-22.4)	1.45 (0.6-3.89)	0.303
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	10.65 (4-17.3)	10 (6.75-13.5)	0.727
Bilirubīns (tiešais) (μmol/l)	1.3 (1-1.59)	3.25 (2-4.58)	0.028
Bilirubīns (netiešais) (μmol/l)	9.36 (3-15.71)	6.3 (4-11.3)	0.943
LEU (*10 ⁹ /L)	8.97 (7.68-11.22)	8.03 (6.74-9.67)	0.371
RBC (*10 ¹² /L)	4.78 (4.27-4.98)	4.61 (4.23-4.98)	0.757
PLT (*10 ⁹ /L)	275 (208-299.5)	241 (195.5-281)	0.447
PLT <150*10 ⁹ /L	0% (n=0)	10.2% (n=13)	0.375
TA sistoliskais (mmHg)	160 (140-180)	140 (120-160)	0.113
TA diastoliskais (mmHg)	90 (85-100)	80 (80-90)	0.193
Sirdsdarbības frekvence	99 (89-114)	75 (65-87)	0.003
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	42.9% (n=3)	11.7% (n=15)	0.05
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Vecums (gadi)	55 (44.5-63.0)	45 (35-55)	<0.001

Strukturālas izmaiņas galvas CT	31.3% (n=46)	22.1% (n=81)	0.028
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	55.8% (n=82)	35.5% (n=130)	<0.001
Jebkuras izmaiņas galvas CT	61.5% (n=91)	44.8% (n=169)	0.001
Sērijveida lēkme	24.3% (n=36)	20.7% (n=78)	0.410
<i>Status epilepticus</i>	14.2% (n=21)	3.7% (n=14)	<0.005
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	71.1% (n=86)	39.6% (n=118)	<0.005
AlAT (U/l)	40 (25.5-81.9)	40 (22.91-79)	0.595
ASAT (U/l)	70.4 (30-156.5)	57.5 (31-120.44)	0.035
Glikoze (mmol/l)	7.2 (5.7-9.12)	6.8 (5.5-8.74)	0.150
Kālijs (mmol/l)	3.94 (3.55-4.23)	4.2 (3.68-4.43)	0.012
Nātrijs (mmol/l)	135.08 (131-139.45)	138 (134-140.06)	0.031
EGĀ (mm/h)	12 (7-23)	7 (4-16)	0.001
CRO (mg/l)	7.45 (1.8-27)	2.33 (0.89-8.9)	<0.001
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	17.07 (10.8-23.3)	15.5 (9-22)	0.161
Bilirubīns (tiešais) (μmol/l)	6 (3-8.7)	4.55 (3-7.4)	0.049
Bilirubīns (netiešais) (μmol/l)	11.17 (7-15.3)	10.8 (6-15.2)	0.448
LEU (*10 ⁹ /L)	9.39 (7.04-12.10)	8.59 (6.73-11.4)	0.117
RBC (*10 ¹² /L)	4.38 (4.06-4.65)	4.43 (4.13-4.81)	0.072
PLT (*10 ⁹ /L)	177 (126-242)	194 (137-256)	0.116
PLT <150*10 ⁹ /L	35.1% (n=52)	28.9% (n=109)	0.164
TA sistoliskais (mmHg)	150 (130-170)	150 (130-160)	0.342
TA diastoliskais (mmHg)	90 (80-100)	90 (80-95)	0.776
Sirds darbības frekvence	97 (84.5-110)	88 (73-102)	<0.001
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	56.1% (n=83)	41.1% (155)	0.002
Benzodiazepīnu terapija pastāvīgi stacionārā	18.7% (n=14)	14.9% (n=29)	0.456
Benzodiazepīnu terapija nepieciešamības gadījumā stacionārā	46.7% (n=35)	27.8% (n=54)	0.003

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas sekojošiem parametriem: C reaktīvajam olbaltumam, atkārtotām lēkmēm 24 stundu

laikā pirms stacionāra, vecumam, trombocitopēnijai, atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT, jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar delīrija attīstību epilepsijas grupā bija sekojošiem parametriem: *status epilepticus* pirms stacionāra OR=3.89 (95% CI=1.43-10.6, p=0.008), apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=8.39 (95% CI=3.74-18.83, p<0.001), trombocitopēnijai OR=2.59 (95% CI=1.07-6.28, p=0.035), sērijveida krampju lēkmēm pirms stacionāra OR=2.17 (95% CI 1.17-4.0, p=0.013).

Pirmreizēju lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas nevienam no analizētajiem parametriem.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanās sekojošiem parametriem: vecumam, strukturālām izmaiņām galvas smadzeņu CT, apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā, AsAT, tiešā bilirubīna līmenim, kālija līmenim asinīs, eritrocītu grimšanas ātrumam.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar delīrija attīstību alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija sekojošiem parametriem: atrofiskām izmaiņām galvas smadzeņu CT OR=2.31 (95% CI=1.55-3.50, p<0.001), jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT OR=1.98 (95% CI=1.33-2.95, p=0.001), *status epilepticus* pirms stacionāra OR=3.66 (95% CI=1.76-7.57, p<0.001), atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionāra OR=1.67 (95% CI=1.12-2.51, p=0.012).

2.5.5.20. Klīnisko un paraklīnisko parametru saistība ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā

Atsevišķa analīze tika veikta par hiperaktīva delīrija gadījumiem. Katrā no pētāmām grupām parametru sastopamība tika salīdzināta atbilstoši hiperaktīva delīrija attīstībai vai tā neesamībai laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas. Hiperaktīvi delīrija gadījumi ir daļa no iepriekšējā analīzē iekļautajiem visiem delīrija notikumiem. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā:

35. tabula. Klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamība pacientiem ar un bez hiperaktīva delīrija epizodes pēc >24h kopš stacionēšanas			
Epilepsijas grupa	Hiperaktīvs delīrijs pēc >24h ir	Hiperaktīvs delīrijs pēc >24h nav	p vērtība
Parametrs			
Vecums (gadi)	55 (38-64)	47 (31-63)	0.276

Strukturālas izmaiņas galvas CT	41.7% (n=10)	37.6% (n=166)	0.686
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	50% (n=12)	34.2% (n=151)	0.113
Jebkuras izmaiņas galvas CT	68.0% (n=17)	49.5% (n=232)	0.071
Sērijveida lēkme	32.0% (n=8)	15.8% (n=74)	0.034
<i>Status epilepticus</i>	16.0% (n=4)	6.0% (n=28)	0.047
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	80% (n=20)	36.2% (n=167)	<0.001
AIAT (U/l)	21.5 (15.75-66.0)	18.74 (12.98-29.71)	0.08
ASAT (U/l)	37.0 (21-88)	22.69 (17.0-33.0)	0.015
Glikoze (mmol/l)	6.6 (5.45-9.15)	5.9 (5.10-7.25)	0.088
Kālijs (mmol/l)	4.41 (4.08-5.03)	4.16 (3.86-4.53)	0.069
Nātrijs (mmol/l)	133.0 (128-140.42)	139.0 (135.99-141.98)	0.068
EGĀ (mm/h)	23.0 (11-26)	7.0 (3-14)	0.005
CRO (mg/l)	7.18 (0.43-14.85)	1.96 (0.74-6.53)	0.447
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	13.0 (9.5-15.7)	8.2 (5.52-12)	0.008
Bilirubīns (tiešais) (µmol/l)	4.0 (3-7.2)	2.4 (1.65-3.60)	0.008
Bilirubīns (netiešais) (µmol/l)	9.0 (6-13.6)	5.6 (3.7-8.8)	0.049
LEU (*10 ⁹ /L)	8.04 (7.32-11.05)	8 (6.28-10.2)	0.360
RBC (*10 ¹² /L)	4.46 (4.15-4.74)	4.55 (4.25-4.9)	0.239
PLT (*10 ⁹ /L)	213 (174-281)	236 (202-284)	0.145
PLT <150*10 ⁹ /L	20% (n=5)	6.8% (n=32)	0.015
TA sistoliskais (mmHg)	139 (120-144)	140 (120-160)	0.263
TA diastoliskais (mmHg)	80 (70-90)	80 (80-90)	0.215
Sirds darbības frekvence	74 (85.5-89)	77 (68-90)	0.442
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	52.0% (n=13)	40.1% (n=188)	0.237
Pirmreizēju lēkmju grupa			
Vecums (gadi)	49 (35.5-50.5)	52 (31-68)	0.281
Strukturālas izmaiņas galvas CT	0% (n=0)	15.6% (n=20)	0.457
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	0% (n=0)	30.5% (n=39)	0.254
Jebkuras izmaiņas galvas CT	0% (n=0)	33.3% (n=44)	0.223
Sērijveida lēkme	33.3% (n=1)	8.3% (n=11)	0.245
<i>Status epilepticus</i>	66.7% (n=2)	0.8% (n=1)	0.001

Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	100% (n=3)	30.0% (n=39)	0.030
AIAT (U/l)	40 (29.66-78.05)	18 (14.86-30)	0.099
ASAT (U/l)	33.65 (27-40.3)	22 (18-34)	0.334
Glikoze (mmol/l)	6.40 (5.6-14.94)	6.83 (5.55-7.5)	0.960
Kālijs (mmol/l)	4.6 (4.30-5.01)	4.03 (3.76-4.41)	0.129
Nātrijs (mmol/l)	132 (121.31- 134.08)	139.95 (136.52-142)	0.024
EGĀ (mm/h)	-	6 (4-11)	-
CRO (mg/l)	12 (6.19-20.10)	1.56 (0.61-3.55)	0.360
Bilirubīns (kopējais) (µmol/l)	10.15 (3-17.3)	10 (6.75-13.15)	0.701
Bilirubīns (tiešais) (µmol/l)	1.3 (1-1.58)	3.25 (2-4.58)	0.028
Bilirubīns (netiešais) (µmol/l)	8.86 (2-15.71)	6.3 (4-11.3)	0.836
LEU (*10 ⁹ /L)	11.0 (10.12-12.45)	8.03 (6.74-9.58)	0.054
RBC (*10 ¹² /L)	4.43 (4.17-4.58)	4.61 (4.23-4.98)	0.260
PLT (*10 ⁹ /L)	317 (272-356)	241 (193-281)	0.135
PLT <150*10 ⁹ /L	0% (n=0)	9.8% (n=13)	0.567
TA sistoliskais (mmHg)	140 (135-140)	140 (120-160)	0.839
TA diastoliskais (mmHg)	80 (80-85)	80 (80-90)	0.938
Sirdsdarbības frekvence	91 (90-97.5)	75 (65-89.5)	0.064
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	100% (n=3)	11.4% (n=15)	0.002
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa			
Vecums (gadi)	53 (42.5-62.0)	46 (36.0-58.0)	<0.001
Strukturālas izmaiņas galvas CT	30.3% (n=30)	23.4% (n=97)	0.151
Atrofiskas izmaiņas galvas CT	50.5% (n=50)	39.1% (n=162)	0.039
Jebkuras izmaiņas galvas CT	58% (n=58)	47.5% (n=202)	0.060
Sērijveida lēkme	28.0% (n=28)	20.2% (n=86)	0.105
<i>Status epilepticus</i>	12.0% (n=12)	5.4% (n=23)	0.025
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	64.6% (n=53)	44.8% (n=151)	0.001
AIAT (U/l)	43.5 (26.5-81.9)	38.5 (22.96-80)	0.377
ASAT (U/l)	72.4 (35.5-144.82)	59.5 (33.19-125)	0.279
Glikoze (mmol/l)	7.33 (6.03-9.55)	6.8 (5.49-8.65)	0.038
Kālijs (mmol/l)	3.93 (3.57-4.23)	4.07 (3.66-4.42)	0.069
Nātrijs (mmol/l)	136.0 (129.8- 140.5)	137.75 (133-140)	0.200

EGĀ (mm/h)	15 (8-23)	7 (4-16)	0.001
CRO (mg/l)	7.6 (1.46-24)	2.77 (0.9-10.85)	0.005
Bilirubīns (kopējais) (μmol/l)	20.0 (11-25.51)	15.55 (9-22)	0.024
Bilirubīns (tiešais) (μmol/l)	7.0 (4-9)	4.62 (3-7.48)	0.016
Bilirubīns (netiešais) (μmol/l)	11.0 (7.87-17.11)	10.6 (6-15.2)	0.218
LEU (*10 ⁹ /L)	9.34 (6.82-11.95)	8.64 (6.85-11.6)	0.453
RBC (*10 ¹² /L)	4.4 (4.06-4.70)	4.41 (4.11-4.77)	0.477
PLT (*10 ⁹ /L)	177.5 (122-241)	193.5 (137-255.5)	0.201
PLT <150*10 ⁹ /L	37.0% (n=37)	29.2% (124)	0.127
TA sistoliskais (mmHg)	150 (130-170)	150 (130-160)	0.187
TA diastoliskais (mmHg)	90 (80-100)	90 (80-95)	0.687
Sirds darbības frekvence	96.5 (85-113)	88 (75-102)	<0.005
Atkārtota lēkme 24 h pirms stacionēšanas	61.0% (n=61)	41.6% (n=177)	0.001
Benzodiazepīnu terapija pastāvīgi stacionārā	14.8% (n=8)	16.2% (n=35)	0.793
Benzodiazepīnu terapija nepieciešamības gadījumā stacionārā	53.7% (n=29)	27.9% (n=60)	<0.001

Epilepsijas grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanās sekojošiem parametriem: vecumam, atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionēšanās, EGĀ, strukturālām izmaiņām galvas CT, sērijveida lēkmēm pirms stacionāra, *status epilepticus* pirms stacionāra, kopējam bilirubīna līmenim.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar hiperaktīvu delīriju epilepsijas grupā bija trombocitopēnijai OR=3.20 (CI=1.02-10.1, p=0.047), kopējam bilirubīna līmenim, tomēr tā ietekme bija nenozīmīga OR=1.04 (95% CI=1.00-1.08, p=0.044), apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=13.5 (95% CI=2.17-83.95, p=0.005), AsAT OR=1.01 (95% CI=1.003-1.02, p=0.005).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē nebija statistiskas ticamības asociācijai ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanās sekojošiem parametriem: vecumam, atrofiskām izmaiņām

galvas smadzeņu CT, jebkurām izmaiņām galvas smadzeņu CT, paaugstinātai glikēmijai, glikēmijas vērtībai, sērijveida krampju lēkmēm pirms stacionēšanās, veicot korekciju pēc vecuma.

Loģistiskās regresijas analīzē ticama asociācija ar hiperaktīvu delīriju alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=1.80 (95% CI=1.035-2.96, p=0.037) un atkārtotām lēkmēm 24 stundu laikā pirms stacionāra OR=2.22 (95% CI=1.33-3.69, p=0.002).

Pirmreizēju lēkmju grupā loģistiskās regresijas analīzē statistiski ticama asociācija ar hiperaktīva delīrija attīstību stacionārā laika periodā >24 stundas pēc stacionēšanas netika atrasta nevienam no pētītajiem parametriem.

2.5.5.21. Pētījumā noskaidroto riska faktoru apkopojums.

Ērtības, pārskatāmības un apkopjuma labad galvenie pētījumā precizētie riska faktori uzrādīti tabulu veidā (36.-38. tabula).

36. tabula. Riska faktori mirstībai vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra		
Epilepsijas grupa - mirstība vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, EKG parametri		
Riska faktors	Izredžu attiecība	Ticamības intervāls (95% CI, p)
Intraatriāli vadīšanas traucējumi	OR=2.22	1.002-4.92, p=0.049
Īss QTc intervāls	OR=4.830	1.668-14.328, p=0.004
Kreisā kambara pārslodze	OR=4.137	1.124-19.430, p=0.042
Epilepsijas grupa - mirstība vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, EKG parametri (izslēgtas nozīmīgas blakusslimības)		
Īss QTc intervāls	OR=4.631	1.378-15.560, p=0.013
Kreisā kambara pārslodze	OR=8.047	1.219-53.128, p=0.03
Kreisā kambara hipertrofija	OR=5.009	1.829-13.721, p=0.002
Epilepsijas grupa - mirstība vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra		
Hiperaktīvs delīrijs stacionārā	OR=2.51	1.006-6.25, p=0.048
Delīrijs stacionārā	OR=1.88	1.052-3.34, p=0.033
Atrofiskas izmaiņas galvas smadzeņu CT	OR=1.67	1.04-2.68, p=0.034
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa - mirstība vēlinā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra		
Atkārtotas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionāra	OR=2.01	1.34-3.01, p=0.001
Atrofiskas izmaiņas galvas smadzeņu CT	OR=2.10	1.39-3.19, p<0.001
Atrofiskas vai strukturālas izmaiņas galvas smadzeņu CT	OR=2.38	1.58-3.59, p<0.001

37. tabula. Atkārtotu lēkmju attīstības riska faktori		
Epilepsijas grupa – atkārtotas lēkmes laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas		
Riska faktors	Izredžu attiecība	Ticamības intervāls (95% CI, p)
Sērijveida lēkmes pirms stacionāra	OR=2.78	1.52-5.10, p<0.001
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa - atkārtotas lēkmes laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas		
Atkārtotas lēkmes pirms stacionāra	OR=4.35	1.19-15.8, p=0.025
<i>Status epilepticus</i> pirms stacionāra	OR=5.356	1.66-17.24, p=0.005
Epilepsijas grupa - atkārtotas lēkmes pirmajās 24 stundās kopš stacionēšanas		
Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas	OR=3.62	1.39-9.45, p=0.009
<i>Status epilepticus</i> pirms stacionēšanas	OR=12.57	4.55-34.72, p<0.001
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa - atkārtotas lēkmes pirmajās 24 stundās kopš stacionēšanas		
Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas	OR=3.78	2.28-6.28, p<0.001
<i>Status epilepticus</i> pirms stacionāra	OR=3.89	1.73-8.74, p=0.001
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	OR=1.72	1.09-2.72, p=0.021

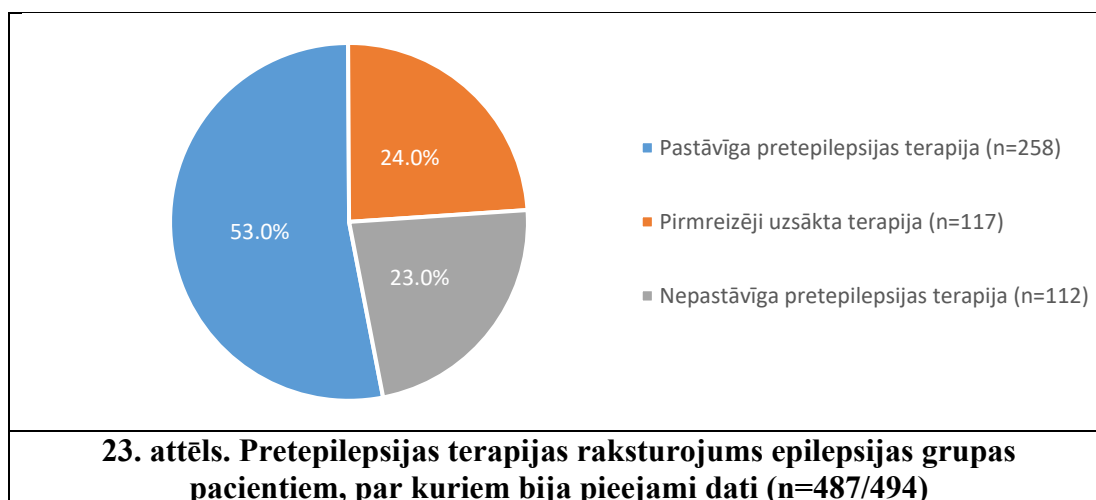
38. tabula. Delīrija attīstības riska faktori		
Epilepsijas grupa – delīrija attīstība stacionārā		
Riska faktors	Izredžu attiecība	Ticamības intervāls (95% CI, p)
Sērijveida lēkmes pirms stacionāra	OR=2.17	1.17-4.0, p=0.013
<i>Status epilepticus</i> pirms stacionāra	OR=3.89	1.43-10.6, p=0.008
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	OR=8.39	3.74-18.83, p<0.001
Trombocitopēnija	OR=2.59	1.07-6.28, p=0.035
Lamotriginum terapija	OR=0.207	0.063-0.684, p=0.010
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa - delīrija attīstība stacionārā		
Atkārtotas lēkmes pirms stacionāra	OR=1.67	1.12-2.51, p=0.012
<i>Status epilepticus</i> pirms stacionāra	OR=3.66	1.76-7.57, p<0.001
Atrofiskas izmaiņas galvas smadzeņu CT	OR=2.31	1.55-3.50, p<0.001
Atrofiskas vai strukturālas izmaiņas galvas smadzeņu CT	OR=1.98	1.33-2.95, p=0.001

Epilepsijas grupa - hiperaktīva delīrija attīstība stacionārā		
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	OR=13.5	CI=2.17-83.95, p=0.005
Trombocitopēnija	OR=3.20	1.02-10.1, p=0.047
Alkohola atcelšanas lēkmju grupa - hiperaktīva delīrija attīstība stacionārā		
Apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā	OR=1.80	1.035-2.96, p=0.037
Atkārtotas lēkmes pirms stacionāra	OR=2.22	1.33-3.69, p=0.002

2.5.5.22. Pretepilepsijas terapijas raksturojums pētāmajā epilepsijas pacientu populācijā

No epilepsijas pacientu grupas, kurā bija zināms par medikamentu lietošanu (n=487/494), pretepilepsijas terapiju pastāvīgi pirms stacionārā etapa lietoja 53.0% (n=258/487) pacientu. 5 no 122 pacientiem ar pirmreizēji uzstādītu epilepsijas diagnozi medicīniskajā kartē nebija atzīmes par iepriekš lietotiem medikamentiem. 2 no 372 pacientiem ar iepriekš zināmu epilepsiju nebija atzīmes medicīniskajā kartē par iepriekš lietotiem medikamentiem. Pastāvīgi pretepilepsijas medikamentus nelietoja 47.0% (n=229/487), un šo pacientu grupu veidoja pacienti ar pirmreizēji uzstādītu epilepsijas diagnozi jeb 24.0% (n=117) no visiem epilepsijas grupas pacientiem, bet no visiem epilepsijas grupas pacientiem nelīdzestības vai citu iemeslu dēļ medikamentus pastāvīgi nelietoja 23.0% (n=112) indivīdu.

Ja tiek raksturota pretepilepsijas medikamentu nelietošana pacientu grupā ar jau zināmu epilepsiju, tad 30.2% (n=112/370) nelietoja pretepilepsijas medikamentus pastāvīgi nelīdzestības vai citu iemeslu dēļ.



23. attēls. Pretepilepsijas terapijas raksturojums epilepsijas grupas pacientiem, par kuriem bija pieejami dati (n=487/494)

Biežāk lietotie medikamenti bija sekojoši: karbamazepīns 48.4% (n=239), nātrija valproāts 39.1% (n=191), lamotrigīns 18.2% (n=89), klonazepāms 9.5% (n=47),

topiramāts 5.5% (n=27), fenobarbitāls 3.8% (n=19), okskarbazepīns 3.1 % (n=15), diazepāms 1.4% (n=7), gabapentīns 1.2% (n=6), fenitoīns 0.6% (n=3), pregabalīns 0.4% (n=2).

Lietoto medikamentu atšķirības univariātu analīzē dzīvu un mirušu epilepsijas pacientu grupās uzrādīti tabulas veidā:

39. tabula. Lietoto pretepilepsijas medikamentu atšķirības vēlinā periodā dzīvu un mirušu epilepsijas pacientu grupās			
Epilepsijas grupa	Dzīvi	Miruši	p vērtība
Karbamazepīns	45.9% (n=167)	56.3% (n=71)	0.077
Nātrijs valproāts	38.9% (n=140)	39.2% (n=49)	0.951
Lamotrigīns	21.9% (n=79)	7.9% (n=10)	<0.001
Klonazepāms	11.0% (n=40)	5.6% (n=7)	0.095
Topiramāts	6.4% (n=23)	3.2% (n=4)	0.175
Fenobarbitāls	4.4% (n=16)	2.4 (n=3)	0.292
Okskarbazepīns	3.6 (n=13)	1.6 (n=2)	0.258

Loģistiskās regresijas analīzē nevienam medikamentam nebija statistiski ticamas ietekmes uz mirstību. Ņemot vērā ilgo laika posmu līdz miršanas fakta pārbaudei, šāda analīze ir vērtējama kā neinformatīva, jo ticami, ka daļai pacientu terapija ir mainīta laika gaitā.

Atsevišķi analizējot medikamentu ietekmes stacionēšanas brīdī, lietotajiem medikamentiem nebija ietekmes uz pēkšņas kardiālas nāves riska marķieriem, intraventrikulāriem vadīšanas traucējumiem, intraatriāliem vadīšanas traucējumiem. Vienīgi nātrijs valproāts lietotāju grupā bija biežākas atrioventrikulāras blokādes, t.i. 5.1% (n=9) grupā, kas lieto nātrijs valproātu pret 1.8% (n=5) grupā, kur nelieto nārija valproātu (p=0.044), tomēr kopumā atrioventrikulāra blokāde sastopama salīdzinoši reti šo medikamentu lietojošiem pacientiem. Iespējamie iemesli šādai atradei skaidroti diskusijas sadaļā.

2.5.5.23. Pretepilepsijas medikamentu saistība ar delīrija attīstību epilepsijas grupā

Epilepsijas grupā parametru (pielietoto medikamentu) sastopamība tika salīdzināta atbilstoši pētāmajam iznākumam, t.i. delīrija attīstībai laika periodā pēc >24h kopš stacionēšanas. Parametru atšķirības abās grupās uzrādītas tabulas veidā (39. tabula).

40. tabula. Pretepilepsijas medikamentu lietošana epilepsijas pacientu grupās ar un bez delīrija epizodes pēc >24h kopš stacionēšanas			
Parametrs	Delīrijs pēc >24h stacionārā ir	Delīrijs pēc >24h stacionārā nav	p vērtība
Karbamazepīns	55.4% (n=36)	47.3% (n=203)	0.381
Nātrija valproāts	43.1% (n=28)	38.4% (n=163)	0.476
Lamotrigīns	4.6% (n=3)	20.2% (n=86)	0.002
Klonazepāms	7.7% (n=5)	9.8% (n=42)	0.630
Topiramāts	3.1% (n=2)	5.9% (n=25)	0.356
Fenobarbitāls	6.2% (n=4)	3.5% (n=15)	0.436
Okskarbazepīns	3.1% (n=2)	3.1% (n=13)	0.994

Loģistiskās regresijas analīzē vienīgi lamotrigīnam bija ietekme uz delīrija attīstību, ja hiperaktīvu un hipoaktīvu delīriju apskata kā vienotu grupu OR=0.207 (95% CI=0.063-0.684, p=0.010).

41. tabula. Pretepilepsijas medikamentu lietošana epilepsijas pacientu grupās ar un bez hiperaktīva delīrija epizodes pēc >24h kopš stacionēšanas			
Parametrs	Hiperaktīvs delīrijs pēc >24h stacionārā ir	Hiperaktīvs delīrijs pēc >24h stacionārā ir	p vērtība
Karbamazepīns	72.0% (n=18)	47.1% (n=221)	0.051
Nātrija valproāts	32.0% (n=8)	39.4% (n=183)	0.458
Lamotrigīns	12.0% (n=3)	18.5% (n=86)	0.412
Klonazepāms	4.0% (n=1)	9.8% (n=46)	0.556
Topiramāts	4.0% (n=1)	5.6% (n=26)	0.734
Fenobarbitāls	0% (n=0)	5.0% (n=23)	0.526
Okskarbazepīns	4.0% (n=1)	3.0% (n=14)	0.780

Loģistiskās regresijas analīzē nevienam no lietotajiem medikamentiem nebija statistiski ticamas ietekmes uz hiperaktīva delīrija attīstību.

2.5.5.24. Benzodiazepīnu terapijas raksturojums komplikēta alkohola abstinences sindroma ārstēšanā pētījuma pacientiem

269 pacientiem ar alkohola atcelšanas lēkmēm bija pieejami dati par benzodiazepīnu saņemšanu nodaļā delīrija un/vai lēkmju ārstēšanai un profilaksei.

No alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem pastāvīgi vai pēc vajadzības benzodiazepīnus nodaļā delīrija un/vai lēkmju ārstēšanai un profilaksei saņēma 49.1% (n=132) pacientu. No visiem pacientiem pastāvīgi benzodiazepīnus saņēma 16.0% (n=43), bet pēc vajadzības 33.1% (n=89). No pacientiem, kuri benzodiazepīnus saņēma pastāvīgi (n=43), 67.4% (n=29) saņēma diazepamū 10 mg intramuskulāri, 9.3% (n=4) saņēma klonazepāmu 2 mg diennaktī perorāli, un 9.3% (n=4) 1 mg diennaktī perorāli,

2.3% (n=1) saņēma klonazepāmu 3 mg perorāli diennaktī, 4.7% (n=2) saņēma bromazepāmu 1.5 mg diennaktī perorāli, vēl 3 medikamentu dažādas devas un formas (diazepāms 20 mg intramuskulāri, diazepāms 10 mg intravenozi, diazepāms 10 mg perorāli) katru saņēma viens (2.3%) no šīs grupas pacientiem.

No pacientiem, kas benzodiazepīnus saņēma pēc vajadzības, biežāk pielietotā ārstēšana bija diazepāms 10 mg intramuskulāri 92.1% (n=82) un diazepāms 10 mg i/v 7.9% (n=7) pacientu.

2.5.5.25. Benzodiazepīnu terapijas efektivitātes raksturojums delīrija profilaksē pētījuma populācijā pacientiem ar komplikētu alkohola abstinences sindromu

Benzodiazepīniem kā grupai kopumā, kā arī nevienam no medikamentiem, to formām un devām, t.sk. biežāk pielietotajai terapijai- diazepāmam 10 mg diennakts devā nebija statistiski ticamas ietekmes uz delīrija riska samazinājumu (profilaksi).

2.5.5.26. Blakusslimību rakturojums pētījuma populācijās

Blakusslimību analīze veikta aprakstošā veidā, datus uzrādot tabulā. Netika iekļauti pacienti ar aktīviem galvas smadzeņu audzējiem (pētījuma izslēgšanas kritērijs), jo šādu pacientu stacionēšana mērķtiecīgi notiek neiroķirurģijas nodaļā un radītu datu neprecizitāti.

Epilepsijas grupā uzrādīti visi pacienti, kuri stacionēti ar epilepsijas diagnozi (gan ar bilaterālām toniski kloniskām lēkmēm, gan ar izolētām fokālām lēkmēm bez pārejas bilaterālāt toniski-kloniskās lēkmēs, kā arī pacienti ar izolēti absansu vai miokloniskām lēkmēm stacionēšanas brīdī (n=535).

42. tabula. Blakusslimību uzskaitījums pētījuma populācijās			
	Epilepsijas grupa (n=535)	Pirmreizēja grupa (n=135)	Alkohola atcelšanas lēkmju grupa (n=525)
Kardiovaskulārās slimības	39.6% (n=212)	47.4% (n=64)	31.0% (n=163)
Arteriālā hipertensija	33.1% (n=177)	43.7% (n=59)	26.9% (n=141)
Hroniska sirds mazspēja	10.5% (n=56)	14.1% (n=19)	3.8% (n=20)
Koronārā sirds slimība	12.3% (n=66)	14.1% (n=19)	3.4% (n=18)
Akūts koronārs sindroms	1.9% (n=10)	1.5% (n=2)	0.4% (n=2)
Vecs miokarda infarkts, t.sk. pēc EKG datiem	7.1% (n=38)	6.7% (n=9)	2.7% (n=14)
Kardiomiopātija	5.0% (n=27)	3.7% (n=5)	3.8% (n=20)

Mirdzaritmija - pastāvīga forma	4.1% (n=22)	5.9% (n=8)	3.6% (n=19)
Mirdzaritmija - paroksizmāla forma	1.7% (n=9)	2.2% (n=3)	1.3% (n=7)
Iedzimta sirdskaite	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
Endokrinoloģiskas slimības	18.5% (n=99)	20.7% (n=28)	6.1% (n=32)
Cukura diabēts 1. tips	0.9% (n=5)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Cukura diabēts 2. tips	3.2% (n=17)	10.4% (n=14)	2.3% (n=12)
Glikozes tolerances traucējumi	2.1% (n=11)	1.5% (n=2)	1% (n=5)
Adipozitāte	1.5% (n=8)	0% (n=0)	0.4% (n=2)
Dislipidēmija, hiperholesterinēmija	6.5% (n=35)	6.7% (n=9)	1.9% (n=10)
Tireoidīts	0.7% (n=4)	0.7% (n=1)	0.4% (n=2)
Nodoza struma	5.4% (n=29)	5.9% (n=8)	0.8% (n=4)
Hipotireoze	1.5% (n=8)	0.7% (n=1)	0.2% (n=1)
Osteoporozē	0.7% (n=4)	0.7% (n=1)	0.4% (n=2)
Gastroenteroloģiskas slimības	22.1% (n=118)	22.2% (n=30)	43.4% (n=228)
Steatohepatozē (USG dati)	12.7% (n=68)	8.9% (n=12)	39.6% (n=208)
Hepatomegālija (USG dati)	10.5% (n=56)	8.1% (n=11)	18.3% (n=96)
Aknu cirozē	0% (n=0)	0% (n=0)	0.8% (n=4)
Splenomegālija (USG dati)	0.6% (n=3)	0.7% (n=1)	1.5% (n=8)
Hr. pankreatīts	2.1% (n=11)	2.2% (n=3)	5.3% (n=28)
Pancreas lipomatozē (USG dati)	6.4% (n=34)	3.7% (n=5)	4.8% (n=25)
Hr. holecistīts	0.4% (n=2)	5.2% (n=7)	0.2% (n=1)
Žultsakmeņu slimība	5.8% (n=31)	0% (n=0)	2.3% (n=12)
Neiroloģiskas slimības	63.0% (n=337)	54.1% (n=73)	59.4% (n=312)
Akūts cerebrāls infarkts	0.6% (n=3)	0% (n=0)	0.4% (n=2)
Sekas pēc cerebrāla infarkta	17.2% (n=92)	17.8% (n=24)	6.1% (n=32)
Sekas pēc intracerebrālas hematomas/SAH	1.9% (n=10)	0.7% (n=1)	1.3% (n=7)
Malformācija cerebrālos asinsvados	0.2% (n=1)	0.7% (n=1)	0% (n=0)
Cerebrāla aterosklerozē	8% (n=43)	14.1% (n=19)	2.7% (n=14)
Posttraumatiska encefalopātija	20.6% (n=110)	8.9% (n=12)	23.8% (n=125)
Intracerebra aneirisma			
- gadījumāradne	0.9% (n=5)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
- klipēta/koilēta (anamnēzē)	0.7% (n=4)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Traumas sekas ar neiroloģisku fokālu simptomātiku	9.7% (n=52)	5.2% (n=7)	8.4% (n=44)
Vaskulāra leikoencefalopātija (CT dati)	18.5% (n=99)	20.0% (n=27)	10.1% (n=53)

Toksiska/dismetabola encefalopātija	11.0% (n=59)	10.4% (n=14)	44.4% (n=233)
Intrakraniāla operācija anamnēzē	10.7% (n=57)	5.2% (n=7)	2.7% (n=14)
Intrakraniāla cista	0.9% (n=5)	1.5% (n=2)	0.4% (n=2)
Ventrikulāra šuntēšana	0.4% (n=2)	0.7% (n=1)	0.2% (n=1)
Hidrocefālija	1.7% (n=9)	2.2% (n=3)	0% (n=0)
Perinatāls CNS bojājums	5.4% (n=29)	0.7% (n=1)	0.6% (n=3)
Parkinsonisms	1.9% (n=10)	2.2% (n=3)	0% (n=0)
Spondilozē	5.2% (n=28)	10.4% (n=14)	3.4% (n=18)
Starpkriemeļu diska trūce	0.6% (n=3)	1.5% (n=2)	0.2% (n=1)
Spinālā kanāla stenoze	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.4% (n=2)
Radikulopātija	0.9% (n=5)	2.2% (n=3)	0.2% (n=1)
Tensijas tipa cefalģija	1.5% (n=8)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Cita veida cefalģija	0.6% (n=3)	0% (n=0)	0% (n=0)
Hroniskas ikdienas galvassāpes	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
Migrēna	0.4% (n=2)	0.7% (n=1)	0% (n=0)
Neiroinfekcijas sekas	0.4% (n=2)	0.7% (n=1)	0.6% (n=3)
Neirofibromatoze	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)
Meningeoma	1.7% (n=9)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Polineuropātija	2.2% (n=12)	3.7% (n=5)	10.9% (n=57)
Psihiatriskas slimības	20.2% (n=108)	13.3% (n=18)	18.9% (n=99)
Endogēna slimība	1.3% (n=7)	0% (n=0)	0.6% (n=3)
Organisks psihosindroms	11.4% (n=61)	7.4% (n=10)	11% (n=61)
Personības izmaiņas	3.0 (n=16)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Demence	2.2% (n=12)	1.5% (n=2)	0.8% (n=4)
Somatoformi traucējumi	2.1% (n=11)	3% (n=4)	0.4% (n=2)
Postraumatisks stresa sindroms	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)
Atkarības slimība	0.9% (n=5)	0% (n=0)	7.6% (n=40)
Psihogēnas neepileptiskas lēkmes	4.7% (n=25)	0% (n=0)	0.6% (n=3)
Pulmonoloģiskas slimības	6.7% (n=36)	5.9% (n=8)	6.3% (n=33)
Hronisks bronhīts	1.9% (n=10)	0% (n=0)	2.1% (n=11)
Akūts bronhīts	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
Akūta pneimoniya	1.1% (n=6)	0.7% (n=1)	1.0% (n=5)
Akūta respiratora vīrusu infekcija	1.9% (n=10)	2.2% (n=3)	1.7% (n=9)
Bronhiālā astma	0.6% (n=3)	3.0% (n=4)	0.6% (n=3)
Hroniska obstruktīva plaušu slimība	0.9% (n=5)	0% (n=0)	1.0% (n=5)
Otolaringoloģiskas slimības	2.1% (n=11)	2.2% (n=3)	2.3% (n=12)
Hronisks sinusīts	0.7% (n=4)	2.2% (n=3)	1.7% (n=9)
Akūts sinusīts	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.6% (n=3)
Hronisks otīts	1.1% (n=6)	0% (n=0)	0% (n=0)

Uroloģiskās slimības	18.7% (n=100)	11.9% (n=16)	11.2% (n=59)
Nierakmenji	2.4% (n=13)	2.2% (n=3)	1.1% (n=6)
Hronisks glomerulonefrīts	0.9% (n=5)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Hroniska nieru mazspēja	1.5% (n=8)	2.2% (n=3)	0.2% (n=1)
Hroniska nieru slimība	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Nieru parenhīmas atrofija/hronisks bojājums USG	2.4% (n=13)	5.2% (n=7)	6.3% (n=33)
Nieru cistas	4.3% (n=23)	3.0% (n=4)	1.3% (n=7)
Akūta urīnceļu infekcija	1.9% (n=10)	0.7% (n=1)	0.2% (n=1)
Hronisks cistīts	1.3% (n=7)	0% (n=0)	1.7% (n=9)
Olnīcu cista	0.9% (n=5)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Ginekoloģiska infekcija	0.6% (n=3)	0% (n=0)	0% (n=0)
Labdabīga prostatas hiperplāzija	5.6% (n=30)	5.2% (n=7)	2.3% (n=12)
Gastroenteroloģiskas slimības	2.2% (n=12)	3.7% (n=5)	2.1% (n=11)
Kuņģa čūla	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Gastroezofagālā atvīļņa slimība	0.6% (n=3)	2.2% (n=3)	1.1% (n=6)
Hronisks gastrīts	1.1% (n=6)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Eritematoza gastropātija US	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.8% (n=4)
Onkoloģiskas slimības	5.4% (n=29)	5.9% (n=8)	1.7% (n=9)
Smadzeņu Ca anamnēzē	1.1% (n=6)	0% (n=0)	0% (n=0)
Ādas Ca anamnēzē	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Ādas Ca, aktīvs	0% (n=0)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Ginekoloģisks Ca anamnēzē	0.4% (n=2)	0% (n=0)	0% (n=0)
Ginekoloģisks Ca, aktīvs	0.4% (n=2)	1.5% (n=2)	0.4% (n=2)
Plaušu Ca anamnēzē	0% (n=0)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Plaušu Ca, aktīvs	0.9% (n=5)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Bronhokarcinoma, aktīva	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)
Bronhokarcinoma anamnēzē	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)
Urīnsistēmas Ca anamnēzē	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)
Urīnsistēmas Ca, aktīvs	0% (n=0)	0.7% (n=1)	0% (n=0)
Kuņģa Ca anamnēzē	0.5% (n=3)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Kuņģa Ca, aktīvs	0% (n=0)	0% (n=0)	0% (n=0)
Prostatas Ca anamnēzē	0.2% (n=1)	0.7% (n=1)	0% (n=0)
Prostatas Ca, aktīvs	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Hematoloģiska slimība	0.4% (n=2)	0.7% (n=1)	0% (n=0)
Infektoloģiskas slimības	2.1% (n=11)	3.7% (n=5)	2.2% (n=12)
Latents sifiliss	0.2% (n=1)	0.7% (n=1)	0.2% (n=1)
C hepatīts akūts	0.6% (n=3)	0% (n=0)	0% (n=0)
C hepatīts hronisks	1.1% (n=6)	1.5% (n=2)	1.9% (n=10)
B hepatīts akūts	0.2% (n=1)	0.7% (n=1)	0% (n=0)
HIV	0% (n=0)	0.7% (n=1)	0.2% (n=1)
Ortopēdiskas-traumatoloģiskas slimības	2.2% (n=12)	1.5% (n=2)	2.1% (n=11)
Lūzums apakšējā ekstremitātē	0% (n=0)	0.7% (n=1)	0.2% (n=1)

Lūzums augšējā ekstremitātē	0.4% (n=2)	0.7% (n=1)	0.6% (n=3)
Ribu lūzums	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.8% (n=4)
Skriemeļu lūzums	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0.2% (n=1)
Artroze	1.5% (n=8)	0% (n=0)	0.4% (n=2)
Oftalmoloģiskas slimības	2.8% (n=15)	3.7% (n=5)	0% (n=0)
Katarakta	1.7% (n=9)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Tīklenes angioskleroze	0.2% (n=1)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Tīklenes angiopātija	1.1% (n=6)	1.5% (n=2)	0% (n=0)
Tīklenes deģenerācija	0.2% (n=1)	0% (n=0)	0% (n=0)

2.5.6. Diskusija – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem

2.5.6.1. Pētījuma grupu raksturojums

Šajā pētījuma sadaļā tika iekļauti visi 1174 pacienti, kuri bija stacionēti pēc toniski-kloniskas krampju lēkmes laika posmā no 2006.-2014. gadam. Pacienta karšu manuāla atlasīšana ļāva izvairīties no situācijas, ka atsevišķas slimības epizodes netiktu iekļautas pētījumā, kā tas varētu notikt, izmantojot atlasu no elektroniskas datu uzskaites pēc slimības klasifikācijas kodiem. Pacienti ar fokāla sākuma lēkmēm bez pārejas bilaterālās toniski-kloniskās lēkmēs, pacienti ar izolēti absansu vai miokloniskām lēkmēm netika iekļauti šajā pētījumā, jo šādu lēkmju precīza kvantitatīva uzskaitē nav iespējama, tāpēc neļautu sasniegt pētījuma mērķus- izpētīt atkārtotu lēkmju nozīmi, kā arī radītu neprecizitātes, raksturojot pakāpi, kādā epilepsijas lēkmes ir kontrolētas. Stacionārā “Gaiļezers” pastāvošā kārtība, ka pacienti ar bezsamaņas-krampju lēkmēm tiek mērķtiecīgi stacionēti 7. vispārējās neiroloģijas nodaļā, kā arī pārvesti uz šo nodaļu pēc sākotnējās stacionēšanas intensīvās terapijas vai cita profila nodaļās, ļāva maksimāli aptvert pētāmās pacientu grupas daudzprofilu slimnīcā, kas savukārt ir lielākais stacionārs Latvijā. Pētījumā netika iekļauti tie pacienti, kuri pēc bezsamaņas-krampju lēkmes tika izrakstīti no uzņemšanas nodaļas, jo šādu pacientu iekļaušana neļautu sasniegt pētījuma mērķi, t.i., analizēt klīnisko un paraklīnisko parametru nozīmi īstermiņā, pacientam atrodoties stacionārā.

Stacionēšanas motīvi pēc bezsamaņas-krampju lēkmes vairumā gadījumu atbilst vispārzināmiem kritērijiem, kā piemēram, atkārtotas bezsamaņas-krampju lēkmes, *status epilepticus*, pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme vai vidēji smags vai smags pacienta vispārējais stāvoklis. Pēdējā no nosauktajām pazīmēm ir visvairāk pakļauta ārsta subjektīvajam viedoklim un izpratnei par slimības smagumu, tomēr uzsverams,

ka šāda problēma tiks novērota visu tādu stāvokļu gadījumā, kad nav pieejami precīzi subjektīvo faktoru izslēdzoši kritēriji. Neskatoties uz minēto, jāatzīmē, ka dēļ pētījumā apskatītā perioda ilguma, lielā pacientu skaita un dēļ fakta, ka slimnīcā “Gaiļezers” akūtās situācijās tiek stacionēta vismaz puse no Rīgas un tuvējo reģionu pacientu pēc bezsamaņas-krampju lēkmēm, kā arī tādēļ, ka stacionārs “Gaiļezers” ir vienīgais stacionārs valstī ar speciālizētu aprūpes struktūru pieaugušo vecuma epilepsijas pacientiem- Epilepsijas vienību, pētījuma dizains precīzi ataino tādu epilepsijas, akūtu simptomātisku lēkmju un pirmreizēju bezsamaņas-krampju lēkmju pacientu grupas, kuriem nepieciešama stacionāra palīdzība. 20.7% pacientu epilepsijas grupā bija ar retām lēkmēm (1 vai mazāk lēkmes gadā), bet 24.7% (n=122) bija ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, tātad, pētījums neattiecinā tikai medikamentu rezistentas epilepsijas pacientus.

Pētījumā kopumā netiek apskatīta visa epilepsijas pacientu populācija, jo pacietiem ar pilnīgu lēkmju kontroli nav nepieciešama stacionāra ārstēšanās, tomēr pilnīgi kontrolētai epilepsijai ir labvēlīga ilgtermiņa prognoze un tās analīze neatbilst pētījuma mērķiem.

Datu no Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzes izmantošana ir ļāvusi veikt klīnisko un paraklīnisko parametru sastopamības analīzi dzīvu un mirušu pacientu grupās. Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē dati atbilstoši personas kodiem ir pieejami, sākot ar 2006. gada, tāpēc minētais gads agrākais, no kura varēja un no kura tika iekļauti pacientu dati.

Izvēlētais pacientu pārbaudes brīdis datu bāzē (3-11 gadi pēc stacionēšanas epizodes) tiek pamatots ar faktu, ka epilepsijas pacientiem vērojams standartizētā mirstības koeficienta pieaugums pirmajos 5-10 gados kopš epilepsijas diagnozes uzstādīšanas, pēc kā tas saglabājas stabils (Hitiris et al., 2007). Tā kā epilepsijas grupā bija iekļauti visi epilepsijas pacienti, no kuriem 24.7% (n=122) bija ar pirmreizēji diagnosticētu epilepsiju, agrāka pārbaudes brīža par miršanas faktu izvēle radītu neprecizitātes šai pacientu daļai. Pētījumos, ar kuru starpniecību tiek pētīta mirstība, parasti iesaista pacientus, kuriem epilepsijas lēkmju kontrole ir nepilnīga (Forsgren, Hauser, et al., 2005).

Akūtu simptomātisku lēkmju grupā lielākā daļa jeb 96.3% (n=525/545) pacientu bija pēc alkohola atcelšanas vai intoksikācijas izraisītām lēkmēm, tāpēc ārpus statistiskas aprakstīšanas padziļināta analīze tika veikta tikai tai pacientu daļai, kuri bija stacionēti pēc ar alkohola lietošanu saistītām lēkmēm. Tāpēc ir uzsverams, ka rezultāti

un secinājumi attiecināmi tikai uz alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populāciju, bet nevis visiem akūtu simptomātisku lēkmju pacientiem. Atbilstoši iepriekš aprakstītajam (Leung et al., 2010), arī šajā pētījumā citi akūtu simptomātisku krampju lēkmju iemesli bija reti sastopami (n=20/545), tāpēc to analīze nav mērķtiecīga zemās statistiskās ticamības dēļ. Jāuzsver, ka pacienti ar cerebrālu infarktu un intrakraniālu hemorāģiju rezultātā notikušām akūtām simptomātiskām lēkmēm praktiski nav iekļauti šajā pētījumā, jo pacienti ar šīm diagnozēm primāri tiek stacionēti neiroķirurģijas vai 6. neirovaskulārajā nodaļā, bet šo nodaļu pacientu populācijas netika analizētas. Tāpēc cerebrāla infarkta un intrakraniālas hemorāģijas nelielais pacientu skaits neatspoguļo šo divu slimību grupu patieso īpatsvaru akūtu simptomātisku lēkmju etioloģisko faktoru aspektā. Datu demonstrēšana par šīm nozoloģijām minētā apstākļa dēļ būtu neprecīza.

2.5.6.2. Ar alkohola lietošanu saistītas lēkmes

Kā iepriekš aprakstīts, šis promocijas pētījums aptver lielu daļu Latvijā ārstēto pacientu populācijas ne tikai ar epilepsijas, bet arī ar alkohola atcelšanas lēkmēm, jo stacionārā “Gaiļezers” šīs grupas pacienti tiek mērķtiecīgi stacionēti neiroloģijas nodaļā, kas nav pretrunā ar dažādu pasaules valstu pieredzi (McKeon et al., 2008). Parasti alkohola atcelšanas lēkmju pacienti stacionēšanas brīdī jau tiek ārstēti uzņemšanas nodaļā, nepieciešamības gadījumā- reanimācijas nodaļā, bet noslēdzošais ārstniecības etaps noris neiroloģijas nodaļā, rezultātiem uzrādot lielas daļas ārstu pielietoto aprūpes modeli. Visā pētījuma aptvertajā periodā, kas ir 9 gadi, tikai 5 pacientiem no 525 (0.95%) tika rekomendēts ar alkohola lietošanu saistītās problēmas risināt pie narkologa. Praktiski vienmēr tika rekomendēts nelietot alkoholu, bet, kā zināms, šāda rekomendācija izolēti nav efektīva (O'Donnell et al., 2013). Alkohola atcelšanas lēkmes attīstās pēc ilgstošas alkohola lietošanas, tāvad pacientiem ar kaitīgu alkohola lietošanu vai alkohola atkarību (Babor et al., 1994; Babor et al., 2001), un šādu alkohola lietošanas paradumu gadījumā ir sniedzamas specifiskas rekomendācijas alkohola lietošanas paradumu maiņai, iesakāma alkohola lietošanas paradumu monitorēšana, kā arī pacientiem ir rekomendēts konsultēties pie narkologa aizdomu par alkohola atkarību gadījumā (SPKC, 2015). Nevienā no palīdzības sniegšanas gadījumiem netika pielietoti pieejamie skrīninga testi alkohola pārmērīgas lietošanas identifikācijai vai gradācijai, lai gan to varētu skaidrot ar pārliecinošu norādi par

alkohola pārmērīgu lietošanu, ja tā rezultātā attīstās alkohola atcelšanas lēkmes vai delīrijs. Prakses nerekomendēt konsultāciju pie narkologa iemeslu izziņāšana nebija šī pētījuma mērķis, bet atradne liecina par šīs pacientu grupas aprūpes neefektivitāti ārpus narkoloģiskā profila nodaļas, tāpēc šādas prakses (alkohola atcelšanas lēkmju ārstēšana ārpus narkoloģiska profila nodaļas) pielietošanas gadījumā būtu rekomendējams ieviest standartizētus aprūpes protokolus.

Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju grupā bija ievērojami vairāk (80,2%) vīriešu dzimuma pacientu, kam varētu būt izskaidrojums faktā, ka kopumā vīrieši lieto vairāk alkohola (Ceylan-Isik et al., 2010), savukārt alkohola atcelšanas lēkmju risks ir atkarīgs no patērētā alkohola daudzuma (Lechtenberg & Worner, 1992), tomēr tik būtisku vīriešu īpatsvaru neapraksta citā pētījumā, kurā arī iekļauti visi pēc kārtas stacionēti pacienti ar alkohola atcelšanas lēkmēm, no tiem 55% vīriešu (Bråthen et al., 1999), tāpēc skaidrojums šādai atradei jāmeklē citos apstākļos, piem., kultūrvides īpatnībās, kas liek slēpt pārmērīgas alkohola lietošanas problēmu sievietes populācijā vai alkohola lietošanas fakta nekonstatēšanu no ārstu puses, ja alkohols ir lietots mazākos apjomos. Salīdzinoši līdzīgs vīriešu īpatsvars uzrādīts Polijas slimnīcā veikta pētījuma populācijā, kurā gan netika apskatītas alkohola atcelšanas lēkmes, bet visi ar alkohola atcelšanas sindromu stacionētie indivīdi. Minētajā pētījumā 86.2% pacientu bija vīrieši (Wojnar et al., 1997).

Uzrādītais psihogēnu neepileptisku lēkmju biežums epilepsijas pacientiem (4.5%, n=22) ir vērtējams kritiski, jo pacientiem no pirmajiem 7 apskatītajiem pētījuma gadiem šāda diagnoze tika uzstādīta klīniski dēļ apstākļa, ka Latvijā vēl nebija pieejama ilgtermiņa video-EEG monitorēšana, kas šobrīd ir “zelta standarts” psihogēnu lēkmju diagnostikā pasaulē, tāpēc šāda komorbiditāte bija objektivizēta ar minēto diagnostisko metodi 1 no 22 šīs grupas pacientiem. Ņemot vērā ilgtermiņa video-EEG ierobežoto pieejamību pret kopējo pacientu skaitu, psihogēnu lēkmju diagnozes uzstādīšana klīniski ir reāla pastāvoša prakse, lai pacientiem varētu tikt rekomendēta nepieciešamā psihoterapeitiskā ārstēšana. Vairums no pētījumiem, kuros apskata epilepsijas un psihogēnu lēkmju kā blakusslimību pastāvēšanu, primāri analizē, kāda ir epilepsijas diagnozes prevalence pacientiem ar psihogēnām neepileptiskām lēkmēm, atklājot epilepsiju dažādos pētījumos 5.3% (Martin et al., 2003), 9.4% (Benbadis et al., 2001) līdz pat 32% (Reuber et al., 2002) pacientu atkarībā no pētāmās populācijas. Jautājums par to, cik pacientiem ar epilepsiju ir arī psihogēnas lēkmes, ir mazāk aprakstīts, šāda pētījuma sarežģītās metodoloģijas dēļ, bet tiek ziņots, ka psihogēnas

lēkmes ir 9.8% (El-Naggar et al., 2017) līdz 12.3% pacientu ar pierādītu epilepsiju (Chen-Block et al., 2016). Salīdzinot psihogēnu lēkmju īpatsvaru aprakstītajās epilepsijas populācijās ar promocijas darbā atklāto, var spriest, ka medicīnas personāls klīniski spēj identificēt gandrīz pusi pacientu ar psihogēnām lēkmēm, lai gan šāda apgalvojuma drošam apstiprinājumam būtu nepieciešams veikt diagnozes apstiprinājumu ar ilgtermiņa video-EEG monitorēšanas izmeklējumu.

Dati par epilepsijas pacientu nodarbinātību apstiprina zemo nodarbinātības līmeni, t.i. tikai 27.3% pacientu bija nodarbināti, bet 33.2% pacientu bija bezdarbnieki, rezultāti principiāli neatšķiras no tiem, kas iegūti populācijas pētījumos, kas veikti ASV 1996. gadā, attiecīgi uzrādot 37% nodarbinātību (24% - pilna laika darbu) un bezdarbnieka statusu 25% epilepsijas pacientu (Fisher et al., 2000). Šajā pat laikā veiktā pētījumā par 15 Eiropas valstīm epilepsijas pacientiem uzrādīts daudz zemāks bezdarba līmenis- 11% (Baker et al., 1997). Promocijas darbā apskatītajā laika periodā Latvijā bijis ievērojami augstāks epilepsijas pacientu īpatsvars ar bezdarbnieka statusu, salīdzinot ar citām Eiropas valstīm, kur bezdarba līmenis epilepsijas pacientiem saglabājies stabili zems, piem., Spānijā, kur bezdarbnieki bija tikai 10.9% pacientu, un nodarbinātības līmenis neatšķirās no populācijā sastopamā (Marinas et al., 2011). Nodarbinātības problēma galvenokārt ir saistīta ar sabiedrības aizspriedumiem pret cilvēkiem ar epilepsiju, augstāka nodarbinātība ir pacientiem, kuriem nav bailes par iespējamu diskrimināciju darba vietā (Bautista & Wludyka, 2007).

Tā kā pētījums tiek veikts pieaugušo populācijā, uzskatāmi nelielais pacientu īpatsvars, kuri mācās vai studē (3% jeb 6.66% vecumā no 16-45 gadiem) liecina par to, ka pacienti ar nepilnīgi kontrolētu epilepsiju izvēlas nestudēt augstskolā, kas savukārt palielina sociālus riskus, kuri saistīti ar zemāku izglītības līmeni. Zemāks izglītības līmenis epilepsijas pacientiem korelē ar slikti kontrolētu epilepsijas līmeni (Callaghan et al., 1992).

2.5.6.3. Atkārtotas lēkmes

Atkārtotas lēkmes pirms stacionēšanas tika vērotas 40.7% epilepsijas pacientu un 45.3% pacientu ar alkohola atcelšanas lēkmēm. Šis fakts neliecina par kopējo atkārtotu lēkmju biežumu minētajās populācijās, jo atkārtotas lēkmes kalpo kā motīvs stacionēšanai, bet pacienti ar vienu lēkmi bieži tiek izrakstīti ambulatori no uzņemšanas nodaļas. Nelielā pētījumā ar 52 pacientiem, kuri atteikušies no hospitalizācijas,

uzrādīts, ka pētījuma pacientiem nākamo 72 stundu laikā 94.2% gadījumu lēkmes neatkārtojas (Mechem et al., 2001). Pretēji augstākminētā pētījuma datiem, nozīmīgs rezultāts ir promocijas darbā atklātais, ka pēc stacionēšanas lielai daļai pacientu lēkmes atkārtojas- epilepsijas gadījumā 24 stundu laikā pēc stacionēšanas lēkmes atkārtojās 16.6% gadījumu, bet turpmākajā stacionēšanas etapā- 12.8% pacientu. Alkohola atcelšanas lēkmju gadījumā šie rādītāji attiecīgi bija 28.6% un 3.2%. Dati ir salīdzināmi ar citā pētījumā aprakstīto, alkohola provocētu lēkmju grupā uzrādot 24.5% rekurences risku, lai gan apskatīts tikai 24 stundu periods pēc stacionēšanas (Tardy et al., 1995). Šāda bieža atkārtotu lēkmju sastopamība papildus pamato precīzāku rekurences riska faktoru noskaidrošanas nepieciešamību. Atklātais par rekurenci periodā pēc pirmajām 24 stundām kopš stacionēšanas alkohola atcelšanas lēkmju gadījumā ir biežāks par klasiski aprakstīto, ka 98.7% pacientu periods starp pirmo un pēdējo alkohola atcelšanas lēkmi ir mazāks par 24 stundām, no kuriem 85% gadījumu – mazāks par 6 stundām (Victor & Brausch, 1967). Skaidrojums šādai sakarībai varētu būt komplikāciju attīstīšanās stacionārā, piem., aspirācijas pneimonija pēc lēkmes vai vienlaicīga citu atkarību veicinošu vielu lietošana, tomēr šie faktori netika analizēti promocijas darba pētījumā. Pētījumos aprakstīs 17.2% lēkmju rekurences īslaicīgais risks uzņemšanas nodaļā pacientiem pēc pirmreizējas lēkmes (Tardy et al., 1995), pretēji 13.3% promocijas darbā. Pirmreizēju lēkmju grupā lēkmju atkārtotāšanās vēlāk par 24 stundām pēc stacionēšanas netika analizēta, jo šādi pacienti atbilstoši šībrīža diagnostiskajiem kritērijiem tika iekļauti pirmreizēji diagnosticētas epilepsijas grupā. Jāpiebilst, ka no 18 pacientiem ar atkārtotām lēkmēm pirms stacionāra pirmreizēju lēkmju grupā tās atkārtojās pirmajās 24 stacionēšanas stundās 27.8% pacientu, kas papildus pamato šo pirmreizēju lēkmju pacientu stacionēšanu.

2.5.6.4. Delīrijs

Delīrijs laika posmā >24 stundas pēc stacionēšanas tika novērots nozīmīgai daļai pētījuma populācijas pacientu, t.i. epilepsijas grupā 13.2% pacientu, pirmreizēju lēkmju grupā 5.2%, bet alkohola atcelšanas lēkmju grupā – 28.2% pacientu. Delīrija biežo sastopamību alkohola atcelšanas lēkmju grupā varētu skaidrot ar to, ka tika analizēta gan hipoaktīvu, gan hiperaktīvu delīriju sastopamība, pēdējam attīstoties 19.0% pacientu, tāpēc, salīdzinot datus ar citiem pētījumiem, jāņem vērā metodoloģiskās atšķirības attiecībā par faktu, vai hipoaktīvi delīriji tiek ietverti pētījumā. Hipoaktīva delīrija gadījumi bieži netiek identificēti (Cerejeira &

Mukaetova-Ladinska, 2011). Nozīmīgs ir fakts, ka arī pirmreizēju lēkmju gadījumā 5.2% pacientu var tikt vērotas delīrija izpausmes, tāpēc atbilstoši šai atradnei būtu jāievieš rekomendācijas par delīrija atpazīšanu, izrakstot pirmreizēju lēkmju pacientu no uzņemšanas nodaļas, lai izvairītos no iespējamām ar delīriju saistītām komplikācijām. Delīrija biežums kopumā katrā no apskatītajām grupām ir iemesls rekomendēt to atpazīt visiem pēc krampju lēkmēm stacionētiem vai izrakstītiem pacientiem.

2.5.6.5. Klīnisko faktoru nozīme delīrija attīstībā

No analizētajiem parametriem hiperaktīva delīrija attīstībai epilepsijas grupā, nozīmīgi riska faktori bija trombocitopēnija (OR=3.20; CI=1.02-10.1, p=0.047) un klīniski apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā (OR=13.5; 95% CI=2.17-83.95, p=0.005), šie parametri saglabāja ticamību arī, ja hiperaktīvs un hipoaktīvs delīrijs tika apskatīts kā vienota grupa, veidojot izredžu attiecības trombocitopēnijai OR=3.89 (95% CI=1.43-10.6, p=0.008) un apziņas traucējumiem uzņemšanas nodaļā OR=8.39 (95% CI=3.74-18.83, p<0.001). Lai gan iepriekš nav aprakstīta trombocitopēnijas asociācija ar delīriju epilepsijas pacientu grupā, trombocitopēnija kā blakne ir bieža pretepilepsijas medikamentu lietošanas gadījumā, kā arī to var pastiprināt kombinēta pretepilepsijas terapija (Tolou-Ghamari et al., 2013). Trombocitopēnija ir raksturīga blakne biežāk lietotajiem pretepilepsijas medikamentiem, piem., karbamazepīnam, nātrija valproātam, levetiracetāmam, šo medikamentu kombinēta lietošana ir izplatīta terapeitiska taktika (Bachmann et al., 2011; Buoli et al., 2018; Tutor-Crespo et al., 2007).

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā trombocitopēnija bija bieža hematoloģiska atradne, to vēroja 30.7% pacientu, tomēr asociācija ar hipoaktīva vai hiperaktīva delīrija attīstību netika konstatēta, kas ir pretrunā citos pētījumos aprakstītajam (Berggren et al., 2009; Eyer et al., 2011; Kim et al., 2015a).

Par apziņas traucējumiem pētījuma aspektā tika uzskatīti visi tie gadījumi, kad par apziņas pakāpi tika veikta atzīme uzņemšanas nodaļas ārsta apskates protokolā. Lai gan varētu uzskatīt, ka parametrs ir saistīts ar vērtētāja subjektivitāti, analīzei tika izmantoti tikai tie gadījumi, kad apziņa tika novērtēta un visi vērtējumi tika veikti no neirologa puses. Parametrs iekļauj visus apziņas traucējumus no viegla apjukuma līdz komai. Tā kā pēc epilepsijas lēkmes pacienta apziņai būtu jāatgriežas izejas stāvoklī,

traucējumu esamību uzņemšanas nodaļā varētu skaidrot ar smagāk noritošu lēkmju radītu smadzeņu disfunkciju (Schmidt, 2010), blakusslimībām, piemēram, aspirāciju vai neidentificētu nekonvulsīvu *status epilepticus* pēc nepietiekami sekmīgi ārstētas lēkmes, kā arī medikamentu blaknēm (Krauss & Theodore, 2010). Ticamākais skaidrojums, ka mehānismi, kāpēc daļai pacientu pēc uzņemšanas nodaļā konstatētiem apziņas traucējumiem attīstījās delīrijs ir atšķirīgi. Piemēram, neatliekamajā medicīnā pielietotu medikamentu radītiem apziņas traucējumiem nevajadzētu rezultēties delīrijā turpmāk; nekonvulsīvs *status epilepticus* varētu skaidrot hipoaktīvu delīriju gadījums, bet mazāk ticami, ka *status epilepticus* izraisītu hiperaktīvus delīrijus; cits skaidrojums varētu būt, ka, piemēram, hiperaktīvs delīrijs ir arī pēclēkmes psihozes izpausme retos gadījumos, kā tas ir iepriekš aprakstīts (Krauss & Theodore, 2010). Tomēr šādu apgalvojumu precizēšanai būtu nepieciešams speciāli plānots pētījuma dizains, bet delīrija etioloģijas precizēšana nebija starp šī pētījuma mērķiem, un uzsverams, ka delīrijs kā pēclēkmes fenomens ir iespējams un visticamāk arī pastāv daļai no promocijas pētījuma populācijas.

Alkohola atcelšanas lēkmju grupā apziņas traucējumi uzņemšanas nodaļā bija asociēti ar hiperaktīvu delīriju stacionēšanas periodā (OR=1.80; 95% CI=1.035-2.96, p=0.037), bet nebija asociēti ar hipoaktīvu delīriju. Tātad, apziņas traucējumi apskates laikā pēc toniski-kloniskas krampju lēkmes uzņemšanas nodaļā ir riska faktors hiperaktīvam delīrijam pacientiem pēc alkohola atcelšanas lēkmes (lēkmēm) un ir riska faktors gan hiperaktīva, gan hipoaktīva delīrija attīstībai epilepsijas pacientiem. No papildus analizētajiem faktoriem alkohola atcelšanas lēkmju grupā, nozīme delīrija attīstībai, ja hiperaktīvu un hipoaktīvu delīriju apskata kā vienotu grupu, bija atrofisku izmaiņu atradnei galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā (OR=2.31; 95% CI=1.55-3.50, p<0.001), mazāk nozīmīgi delīrija risku palielināja jebkuras strukturālas izmaiņas galvas smadzeņu datortomogrāfijā (OR=1.98; 95% CI=1.33-2.95, p=0.001). Zināms, ka atrofiskas izmaiņas tiek aprakstītas līdz pat 34% alkohola atcelšanas lēkmju pacientu (Feussner et al., 1981). Promocijas darba rezultāti papildina esošās zināšanas par datortomogrāfijas atradnes nozīmi: ir zināms, ka strukturālas izmaiņas CT palielina risku delīrija attīstībai (Eyer et al., 2011), pretēji rezultāti iegūti citā pētījumā (Kim et al., 2015), bet minētajos pētījumos netika atsevišķi analizēta galvas smadzeņu atrofisku izmaiņu nozīme, kam, kā izriet no promocijas darba rezultātiem, ir izteiktāka nozīme delīrija attīstībā.

Pirmreizēju lēkmju grupā atklātais, ka neviens no analizētajiem klīniskajiem parametriem nenoteica lielākus hipoatīva vai hiperaktīva delīrija riskus, sniedz papildus zināšanas izpratnē ka arī no psihiatrisko komplikāciju riska epilepsija un pirmreizēja bezsamaņas-krampju lēkme ir atšķirīgas klīniskās vienības.

2.5.6.6. Mirstība

Salīdzinoši lielai daļai pētījumā iekļauto pacientu tikai konstatēta atzīme par nāves faktu Latvijas iedzīvotāju nāves cēloņu datu bāzē, t.i. 29.9% pacientu bija miruši pēc mediāni 7 gadiem kopš stacionēšanas slimnīcā. Tādējādi, pētījuma mērķu sasniegšanai, bija iespējams sadalīt pacientus relatīvi lielās kopās, lai salīdzinātu dažādu parametru atšķirības starp grupām.

Epilepsijas grupā miruši bija 25.5% pacientu. Pētījumā epilepsijas pacientu populācijā ar līdzīgu apsekošanas ilgumu – mediāni pēc 6.9 gadiem miruši bija 20.2% pacientu ar apstiprinātu epilepsijas diagnozi (Cockerell et al., 1994b). Salīdzinoši lielo mirušo skaitu pirmreizēju lēkmju grupā (20.7%) nevar izskaidrot tikai ar faktu, ka daļai pacientu turpmāk attīstīsies epilepsija ar attiecīgi palielinātiem mirstības rādītājiem, jo epilepsijas attīstības risks pēc pirmreizējas lēkmes ir 40-52% (Berg & Shinnar, 1991), iemesls šādai augstai mirstībai pēc pirmreizējas lēkmes būtu jāpēta, bet šī pētījuma retrospektīvais dizains nepieļauj šādas izpētes iespēju. Papildus jāpiemin, ka standarta pacientu aprūpes prakse pirmreizēju lēkmju gadījumā ir turpmāka izmeklēšana ambulatori un, ticami, ka daļai pirmreizēju lēkmju pacientu turpmāk tika konstatēta cita slimība ar palielinātu mirstības risku, kā, piemēram, galvas smadzeņu audzējs, bet tā netika konstatēta stacionārā etapā. Statistiski ticami augstāka mirstība alkohola atcelšanas lēkmju grupā, kurā miruši bija 36% pacientu, atbilst iepriekš aprakstītajam ka mirstības rādītāji ir augstāki šādas etioloģijas lēkmju gadījumā (45.8% 10 gadu ilgā apsekošanas periodā (Pieninkeroinen et al., 1992)), kā arī alkohola atkarīgu indivīdu populācijā kopumā.

2.5.6.7. Kardiālas nāves populācijā riska marķieri

Epilepsijas grupā tika konstatēta ticama asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās sekojošiem kardiālas nāves riska marķieriem: intraatriāliem vadīšanas traucējumiem (OR=2.22; 95% CI=1.002-4.92, p=0.049), īsam QT intervālam (OR=4.830; 95% CI=1.668-14.328, p=0.004), kreisā kambara pārslodzes EKG

pazīmēm (OR=4.137; 95% CI=1.124-19.430, p=0.042), bet pārējās pētāmajās grupās nozīmīgas asociācijas netika atklātas. Lai minimizētu nozīmīgu kardioloģisku un citu slimību ar augstu mirstības potenciālu, tika veikta arī subpopulācijas analīze ar izslēgtām iepriekšminētajām blakusslimībām, apstiprinot attiecīgi sekojošas asociācijas ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās: īsam QT intervālam (OR=4.631; 95% CI=1.378-15.560, p=0.013), kreisā kambara pārslodzes EKG pazīmēm (OR=8.047; 95% CI=1.219-53.128, p=0.03), un kreisā kambara hipertrofijai (OR=5.009; 95% CI=1.829-13.721, p=0.002).

Iepriekš ir aprakstīta īsa QT intervāla asociācija ar pēkšņu kardiālu nāvi vispārējā populācijā (Algra et al., 1993), kā arī tas, ka šāda EKG atradne ir biežāk sastopama epilepsijas pacientiem (Teh et al., 2007b), lai gan šāda sakarība netiek apstiprināta ar cita pētījuma datiem (Shah et al., 2005b). Promocijas pētījumā atklātā asociācija ar biežāku nāvi tieši epilepsijas populācijā iepriekš nav aprakstīta un ir novitāte.

Īsa QTc intervāla definēšanai tika izmantotas vērtības, kas <360 ms. Šādu vērtību izmanto kā vienu no kritērijiem īsa QTc sindroma diagnostikā, ja ir atbilstība arī klīniskajiem sindroma simptomiem. Vispārējā populācijā par saīsinātu QTc uzskata vērtības, kas ir ≤390 ms, tomēr izšķiršanās par 360 ms vērtības izmantošanai tiek pamatota ar pētījumu datiem, ka epilepsijas pacientiem novēro 15-20 ms īsākus QTc, salīdzinājumā ar kontroles populācijām, un, piemēram, pacientiem ar nezināmas etioloģijas (kriptogēnu) epilepsiju vidējie QTc rādītāji atbilst vērtībām, ar ko definē saīsinātu QTc vispārējā populācijā, t.i. <390 ms, tāpēc šādas robežvērtības izvēle rezultētos lielā daudzumā viltus pozitīvu gadījumu (Teh et al., 2007b).

Diskutējot par mehānismu, ar kāda starpniecību īss QT varētu būt nozīmīgs asociācijai ar nāvi epilepsijas populācijā, jādomā, ka galvenā nozīme ir tieši kardiālai nāvei, jo lielākā daļa SUDEP nav kardiogēna, kā arī iepriekš ir aprakstīts, ka SUDEP nav asociēts ar QTc intervāla garumu (Surges et al., 2010).

Arī intraatriālu vadīšanas traucējumu asociācija ar nāvi epilepsijas gadījumā iepriekš nav aprakstīta, bet zināms, ka vispārējā populācijā P viļņa garums un PR intervāla garums ir asociēts ar palielinātu kardiovaskulāru mirstību (Becker, 2006; Magnani et al., 2011). Lai gan iepriekš aprakstīts, ka epilepsijas pacientiem biežāk sastopamas ātriju pārslodzes pazīmes EKG, promocijas pētījumā netika gūts pierādījums, ka šāda atradne ir saistīta ar palielinātu mirstību (de Sousa et al., 2017).

Kreisā kambara pārslodzes EKG aina bija trešais parametrs, kuram tika atklāta asociācija ar nāvi vēlīnā periodā epilepsijas populācijā (OR=4.137; 95% CI=1.124-

19.430, $p=0.042$) un subpopulācijā ar izslēgtām nozīmīgām blakusslimībām ($OR=8.047$; 95% $CI=1.219-53.128$, $p=0.03$). Kreisā kambara hipertrofijas pazīmēm bija pozitīva asociācija ar nāvi vēlīnā periodā tikai pēc nozīmīgu blakusslimību izslēgšanas ($OR=5.009$; 95% $CI=1.829-13.721$, $p=0.002$).

Palielināta kreisā kambara voltāža ataino palielinātu kreisā kambara noslodzi pat pārejoša un/vai neidentificēta arteriālā asinsspiediena paaugstinājuma gadījumā. Individīdiem ar hipertensiju raksturīgs palielināts arteriālais asinsspiediens, vaskulārā pretestība, kas abi veicina kambaru noslodzi un potenciāli rada ventrikulāru hipertofiju (Mizoguchi et al., 2020). Tāpēc ticami, abi parametri vismaz daļēji ataino dažādas pakāpes un ilguma arteriālās hipertensijas radītās EKG izmaiņas.

Pirmreizēju lēkmju pacientu grupā biežāk nekā pārējās grupās vērotā gara QT aina liek domāt, ka daļai pacientu ar samaņas zudumu iemesls varētu būt kardioloģisks, un konvulsīva sinkope traktēta par krampju lēkmi, ņemot vērā, ka tās klīniski var būt grūti atšķiramas vai pat neatšķirties. Tomēr netika gūts pierādījums, ka pacientiem ar pirmreizēju lēkmi garš QTc ir asociēts ar palielinātu nāves risku vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra.

Agrīnas repolarizācijas EKG ainas atradnes biežums epilepsijas pacientiem nebija atšķirīgs dzīvu un mirušu pacientu grupās ($p=0.482$), tas tika atklāts tikai 1.4% pacientu, parametrs tika reģistrēts ievērojami retāk nekā citos pētījumos, kur šāda atradne ziņota 9.7- 34% pacientu (de Sousa et al., 2017; Hayashi et al., 2019; Lamberts et al., 2015b). Patoloģiska agrīna repolarizācija nesena pētījuma rezultātos ir uzrādīta kā biežāk sastopama epilepsijas pacientiem, salīdzinot ar kontroles grupu. To neietekmē pretepilepsijas līdzekļi vai lēkmju kontroles sasniegšana (Hayashi et al., 2019).

Nespecifiskas ST-T izmaiņas bija visbiežākā EKG atradne, kura tika konstatēta 23.6% pētījuma populācijas un 25.1% epilepsijas populācijas pacientu. Epilepsijas grupā patoloģija bija biežāka mirušajiem pacientiem univariātu analīzē ($p=0.011$), bet atšķirība vairs nebija nozīmīga, izslēdzot nozīmīgas blakusslimības, kas nav pārsteidzoši, ņemot vērā NST-T izmaiņu saistību ar tādām biežām komorbiditātēm kā hipertensija, diabēts un kardiovaskulāras slimības (Bao et al., 2017).

Nevienam no pētījuma pacientiem nebija atrasta Brugada EKG aina, tomēr jāņem vērā, ka atradne ir reta Eiropas pacientu populācijās- 0-0.6% (Mizusawa & Wilde, 2012).

Pirmreizēju lēkmju grupā netika atklāta elektrokardiogrāfisko parametru asociācija ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra. Arī alkohola atcelšanas lēkmju pacientu grupā netika atklāta asociācija kardiālās nāves riska marķieriem ar mirstību vēlīnā periodā, ko varētu skaidrot ar nekardiogēniem, visticamāk, ar alkohola lietošanu saistītiem nāves iemesliem šajā pacientu grupā, ņemot vērā, ka nāves fakta konstatēšanas brīdī bija mirusi vērā ņemama pētījumā iekļauto pacientu daļa – 36%.

2.5.6.8. Klīniskie faktori un mirstība

No visiem analizētajiem klīniskajiem faktoriem ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās gan epilepsija grupā, gan alkohola atcelšanas lēkmju grupā bija asociēta galvas smadzeņu atrofisku izmaiņu atradne datortomogrāfijas izmeklējumā, nosakot izredžu attiecību minētajām pacientu grupām $OR=1.67$ (95% $CI=1.04-2.68$, $p=0.034$) un $OR=2.1$ (95% $CI=1.39-3.19$, $p<0.001$). Delīrija asociācija ar nāvi vēlīnā periodā tika konstatēta epilepsijas pacientu grupā ($OR=1.88$; 95% $CI=1.052-3.34$, $p=0.033$), t.sk. hiperaktīva delīrija gadījumā ($OR=2.51$; 1.006-6.25, $p=0.048$), bet alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem atšķirība bija nozīmīga tikai univariātu analīzē ($p<0.005$). Delīrija gadījumā asociācija ar mirstību ir likumsakarīga, ņemot vērā augsto mirstību delīrija gadījumā par sevi. Nozīmīgi, ka delīrijs stacionēšanas periodā ir sliktas ilgtermiņa prognozes rādītājs, jo apsekošanas brīdī bija miruši 44% epilepsijas pacientu un 47% alkohola atcelšanas lēkmju pacientu no tiem, kuri stacionārā bija piedzīvojuši delīrija epizodi.

Galvas smadzeņu atrofiskas izmaiņas attēldiagnostikā ir biežas alkoholu pārmērīgi lietojošiem indivīdiem, tādas apraksta līdz 34% pacientu, kuri stacionēti pēc alkohola atcelšanas lēkmēm (Feussner et al., 1981), galvas smadzeņu atrofija ir izteiktāka pacientiem ar ilgstošāku pārmērīgu alkohola lietošanu (Lusins et al., 1980), attiecīgi arī lielāku risku sliktai prognozei dēļ alkohola lietošanas. Epilepsijas gadījumā galvas smadzeņu atrofiju varētu skaidrot ar blakusslimību, kas daļā gadījumu var būt par iemeslu epilepsijai (Hui et al., 2001), vecumu vai tajā skaitā pārmērīgu alkohola lietošanu, par kuru nebija datu stacionēšanas brīdī. Kā zināms, arī alkohola atkarības problēma epilepsijas pacientiem ir biežāka nekā vispārējā populācijā (Selassie et al., 2014b). Blakusslimības attiecīgi palielina mirstību epilepsijas gadījumā (Gijssen et al., 2001).

2.5.6.9. Atkārtotu lēkmju prognostiskā nozīme

Viens no svarīgiem jautājumiem, kurš tika apskatīts promocijas pētījumā, ir pirms stacionārā etapa atkārtotu lēkmju īstermiņa nozīme. Iepriekš veiktajos pētījumos uzmanība pārsvarā ir veltīta ilgtermiņa prognozes aspektam, uzrādot datus, ka diennakts laikā atkārtotām lēkmēm ir tāda pati prognoze lēkmju atkārtojumam ilgtermiņā kā vienai lēkmei 24 stundu periodā (ILAE, 1993; Kho et al., 2006). Krampju lēkmes par sevi ir galvenais risks nelabvēlīgai prognozei, un dati par atkārtotu lēkmju īstermiņa prognostisko vērtību līdz šim nav bijuši precizēti. Nesenākos pētījumos ir apskatīts jautājums par atkārtotu stacionēšanu pēc izrakstīšanās no slimnīcas pacientiem ar krampju lēkmju anamnēzi, bet šajos pētījumos nav apskatīta atkārtotu lēkmju prognostiskā nozīme. No pētījumu rezultātiem zināms, ka 7 dienu laikā tiek atkārtoti uzņemti 2.3% pediatriķu pacientu (Hong et al., 2019), bet 30 dienu laikā atkārtoti tiek stacionēti 2.8% - 10.8% pieaugušo vecuma pacientu pēc krampju lēkmēm (Blank et al., 2018; Le et al., 2017). Tomēr atkārtotas stacionēšanas fakts principā neatbild uz jautājumu, vai pacientiem notiek vai nenotiek atkārtotas lēkmes pēc izrakstīšanās, jo daļa pacientu ar atkārtotām lēkmēm netiek stacionēti vēlreiz.

Kopumā pētījuma populācijā 28.6% pacientu tika novērotas atkārtotas lēkmes pēc stacionēšanas. Epilepsijas grupā nebija statistiski ticami biežāks kāds brīdis, kad lēkmes atkārtosies – pirmajā diennaktī pēc stacionēšanās vai turpmāk stacionēšanas periodā ($p=0.088$). Jāuzsver, atkārtotu lēkmju risks ir augsts- stacionēšanas periodā lēkmes atkārtojās lielai daļai, t.i. 24.5% epilepsijas grupas pacientu.

Raksturojot tieši pirms stacionēšanas novēroto atkārtotu lēkmju prognostisko nozīmi rekurences riskam, no promocijas pētījuma iegūtajiem datiem izriet sekojošais: epilepsijas pacientiem atkārtota lēkme 24 stundu periodā pirms stacionēšanas nepalielina risku atkārtotai lēkmei nedz pirmajās 24 stundās kopš stacionēšanas, nedz laika periodā, kas ilgāks par 24 stundām pēc stacionēšanas, bet sērijveida lēkmes palielina risku atkārtotām lēkmēm gan pirmajās 24 stundās ($OR=3.62$; 95% $CI=1.39-9.45$, $p=0.009$), gan turpmākajā stacionēšanas periodā ($OR=2.78$; 95% $CI=1.52-5.10$, $p<0.001$), tātad, risku palielina biežas viena otram sekojošas lēkmes. Precizējot, atkārtotas divas atsevišķas lēkmes pirms stacionāra nav faktors, kas nosaka palielinātu rekurentu lēkmju risku stacionāra periodā.

Status epilepticus un sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas ievērojami palielina atkārtotu lēkmju risku pirmajās 24 stundās kopš epilepsijas pacientu stacionēšanas, nosakot izredžu attiecības minētajiem klīniskajiem stāvokļiem attiecīgi $OR=12.57$ (95% $CI=4.55-34.72$, $p<0.001$) un $OR=3.62$ (95% $CI=1.39-9.45$, $p=0.009$), bet ticamākais skaidrojums šadai atradei ir šo klīnisko stāvokļu nepietiekami sekmīga terapija, kas nav reta klīniskajā praksē. *Status epilepticus* un sērijveida lēkmju pacientu stacionēšana notiek atbilstoši esošajām rekomendācijām, tāpēc promocijas darba pētījuma dati vairāk norāda tikai uz riska pakāpi lēkmēm atkārtoties, bet nemaina jau zināmos faktus par *status epilepticus* un sērijveida lēkmju bīstamību.

Risks atkārtotām lēkmēm alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem ir ievērojami augstāks tieši pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas, lēkmes novēroja 28.6% pacientu.

Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem atkārtotas lēkmes pirms stacionāra un *status epilepticus* palielināja risku atkārtotām lēkmēm >24 stundu periodā pēc stacionēšanas, veidojot izredžu attiecības attiecīgi $OR=4.35$ (95% $CI=1.19-15.8$, $p=0.025$) un $OR=5.356$ (95% $CI=1.66-17.24$, $p=0.005$). Ticami palielinātais atkārtotu lēkmju risks >24 stundu stacionēšanas periodā pacientiem pēc divām alkohola atcelšanas lēkmēm ambulatori ir pretrunā pastāvošajām rekomendācijām, ka alkohola atcelšanas lēkmju pacientus ir droši izrakstīt, ja lēkmes nav atkārtājušās 3 stundu laikā pēc benzodiazepīnu terapijas (D'Onofrio et al., 1999; Rathlev et al., 2006). Šādu rekomendāciju varētu papildināt ar ieteikumu šo principu pielietot tikai, ja pacientam nav bijušas atkārtotas alkohola atcelšanas lēkmes pirms stacionāra.

Rezumējot, atkārtotas atsevišķas (divas) lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas neļauj paredzēt, vai notiks atkārtota lēkme pirmajās 24 stundās pēc stacionēšanas nevienā no apskatītajām grupām (epilepsija, pirmreizējas lēkmes, alkohola atcelšanas lēkmes), tās nepalielina risku atkārtotām lēkmēm epilepsijas pacientiem, bet ievērojami palielina risku atkārtotām lēkmēm >24h periodā pēc stacionēšanas pacientiem pēc alkohola atcelšanas lēkmēm ($OR=4.35$; 95% $CI=1.19-15.8$, $p=0.025$).

Par to, vai pirmreizēju lēkmju pacientiem lēkmes atkārtosies periodā ilgāk par 24 stundām kopš stacionēšanas, nav iespējams droši izteikties, jo šādi pacienti atbilstoši šī brīža definīcijai, tiks klasificēti kā epilepsijas pacienti.

Par atkārtotu lēkmju *nozīmi mirstības aspektā* tika atklāts sekojošais: pacientiem ar epilepsiju atkārtotas lēkmes pirms stacionāra vai atkārtotas lēkmes stacionārā etapā nebija asociētas ar palielinātu mirstību vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas; alkohola

atcelšanas lēkmju pacientiem atkārtotas lēkmes pirms stacionāra norāda uz divas reizes lielāku mirstības risku ilgtermiņā (OR=2.01; 95% CI=1.34-3.01, p=0.001). Šādu sakarību alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem varētu skaidrot ar smagāk noritošu alkohola atcelšanas sindromu, ja notiek atkārtotas lēkmes, un smagāku alkohola atkarību, tomēr jautājuma precīza atbildēšanai būtu jāveic tāda dizaina pētījums, kurš pamatotu minēto apgalvojumu.

Apskatot atkārtotu lēkmju pirms *stacionāra nozīmi delīrija attīstībā*, tika noskaidrots sekojošais: epilepsijas pacientiem atkārtotas atsevišķas lēkmes diennakts laikā pirms stacionēšanas nepalielina ne delīrija, ne izolēti hiperaktīva delīrija risku stacionāra periodā. Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas epilepsijas pacientiem dubulto delīrija risku >24 h stacionāra etapā (OR=2.17; 95% CI=1.17-4.0, p=0.013), bet pacientiem ar *status epilepticus* šāds risks ir gandrīz četrkārtīgs (OR=3.89; 95% CI=1.43-10.6, p=0.008), t.i. risku delīrijam nosaka vairākas viena otrai sekojošas lēkmes, bet ne atsevišķas atkārtotas lēkmes diennakts laikā. Šie paši parametri (sērijveida lēkmes un *status epilepticus* nepalielina izolēti hiperaktīva delīrija risku epilepsijas pacientiem), tātad, epilepsijas pacientiem galvenokārt ir risks delīrijam ar mazāk klīniski pamanāmu (hipoaktīva delīrija) simptomātiku.

Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem, kuriem bijušas atsevišķas atkārtotas bezsamaņas-krampju lēkmes diennakts laikā pirms stacionāra, ticami biežāk tiks novērotas delīrija epizodes stacionārā, veidojot attiecīgi izredžu attiecības delīrijam kopumā OR=1.67 (95% CI=1.12-2.51, p=0.012) un hiperaktīvam delīrijam OR=2.22 (95% CI=1.33-3.69, p=0.002). Alkohola atcelšanas lēkmju grupā *status epilepticus* pirms stacionāra etapā ticami palielināja delīrija risku (OR=3.66; 95% CI=1.76-7.57, p<0.001), bet ne izolēti hiperaktīva delīrija risku. Minētās sakarības jāņem vērā, klīniski vērtējot, vai pacientam netiek novērots hipoaktīvs delīrijs stacionāra periodā tā apgrūtināšanas identificēšanas dēļ, jo apjukumu bez hiperaktīvas simptomātikas >24 stundas pēc stacionēšanas vēroja relatīvi lielai daļai, jeb 8.1% (40/494) epilepsijas pacientu, bet alkohola atcelšanas lēkmju grupā šādi pacienti bija 9.1% (48/525). Uzsverams, ka dažādas pakāpes apziņas traucējumi, kas vieglos gadījumos var izpausties ar apjukumu var būt nekonvulsīva *status epilepticus* pazīme (Woodford et al., 2015).

Apzinātā sakarība alkohola atcelšanas lēkmju grupā, ka izolētas atkārtotas lēkmes diennakts laikā palielina hiperaktīva delīrija un delīrija kopumā risku pretēji novērotajam epilepsijas grupā, būtu skaidrojama ar zināmo sakarību, ka vairums

alkohola atcelšanas lēkmju to atkārtošanās gadījumā notiek laika ziņā īsākā periodā, t.i. parasti starp pirmo un pēdējo lēkmi ir līdz 6 stundām ilgs laika posms (Victor & Brausch, 1967), un attiecīgi šāds diskrētu lēkmju īsāks starplēkmju periods risku apjukumam un delīrijam palielina.

Tātad, atkārtotas atsevišķas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem liecina par palielinātu risku atkārtotām lēkmēm >24 stundu periodā pēc stacionēšanas (OR=4.35; 95% CI=1.19-15.8), par risku delīrijam (OR=1.67; 95% CI=1.12-2.51), risku hiperaktīvam delīrijam (OR=2.22; 95% CI=1.33-3.69) un risku nāvei vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra, (OR=2.01; 95% CI=1.34-3.01). Uzrādītās asociācijas ir būtisks arguments pacientu motivēšanai ievērot ārstnieciskas un dzīvesveida rekomendācijas.

Turpretī epilepsijas pacientiem atsevišķas atkārtotas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas nepalielina nedz lēkmju atkārtošanās risku stacionāra etapā, nedz delīrija risku stacionāra etapā, nedz arī liecina par palielinātu mirstības risku ilgtermiņā. Atkārtotas lēkmes stacionāra etapā ir biežas.

2.5.6.10. Klīnisko faktoru nozīme atkārtotu lēkmju attīstībā

No bioķīmiskajiem parametriem epilepsijas grupā zemāks glikēmijas līmenis samazināja atkārtotu lēkmju risku >24 stundu periodā kopš stacionēšanas, bet pirmajās 24 stundās augstāks kālija līmenis asinīs samazināja atkārtotu lēkmju risku. Šāda atradne nav netipiska, zinot, ka bioķīmiskās pārmaiņas var palielināt lēkmju risku epilepsijas pacientiem. Zemāka kālija līmeņa saistība ar atkārtotām krampju lēkmēm netika apstiprināta alkohola atcelšanas lēkmju grupā, tāpat kā šāda sakarība ir noliegta iepriekš veiktos pētījumos (Berggren et al., 2009; Eyer et al., 2011).

2.5.6.11. Medikamentozās terapijas nozīme un komorbiditātes

Par nozīmīgāko atradni alkohola atcelšanas sindroma terapijas aspektā atzīmējams, ka pastāvīgu profilaktisku benzodiazepīnu terapiju, kā tas tiek rekomendēts, saņēma tikai 16% pacientu. Šiem pacientiem nozīmētā profilaktiskā terapija bija neefektīva un nemainīja ne hipoaktīvu, ne hiperaktīvu delīriju incidenci. Saņemtā terapija jau noritoša delīrija gadījumā bija efektīva, bet mūsdienīgas rekomendācijas paredz delīrija profilaksi un tā nepieļaušanu. Promocijas pētījuma

rezultāti uzrāda, ka 10 mg diennaktī diazepamā deva ir neefektīva delīrija profilaksei alkohola atcelšanas sindroma gadījumā.

Izvērtējot pretepilepsijas terapiju, netika atklāta saistība ar mirstību vēlīnā periodā vai ietekmi uz kardiālas nāves riska marķieriem nevienam no lietotajiem pretepilepsijas medikamentiem un to biežākajām kombinācijām. Nātrijs valproāts lietotāju grupā bija biežākas atrioventrikulāras blokādes. Literatūrā ir aprakstīts gadījums ar valproāta devas atkarīgu atrioventrikulāru blokādi, kura izzuda pēc medikamenta devas redukcijas (Davutoglu et al., 2017). Ticamāks skaidrojums promocijas darbā atklātajam būtu fakts, ka nātrijs valproāts tiek izmantots kā izvēles medikaments pacientiem ar zināmu atrioventrikulāru blokādi, jo klīniskajā praksē šādiem pacientu grupai cenšas neizmantot nātrijs kanālu blokatorus, sevišķi karbamazepīnu; to rekomendē nelietot pacientiem ar atrioventrikulāru blokādi (Kasarskis et al., 1992).

No visiem pielietotajiem medikamentiem vienīgi lamotrigīns ietekmēja delīrija attīstību epilepsijas grupā, ja hiperaktīvu un hipoaktīvu delīriju apskatīja kā vienotu grupu, samazinot delīrija risku (OR=0.207; 95% CI=0.063-0.684). Lamotrigīns ir zināms garastāvokļa stabilizators psihiatrijas praksē, bet tā ietekme uz pēclēkmes psihozi ir aprakstīta vienā ziņojumā par 3 pacientiem (Tsuji et al., 2011), tāpēc promocijas pētījums sniedz datus arī par lamotrigīna pozitīvo ietekmi uz delīrija riska mazināšanu epilepsijas pacientiem.

Kā viens no promocijas darba uzdevumiem tika izvirzīta blakusslimību aprakstīšana epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijās Latvijā. Pētījuma plašums ļāva aprakstīt arī retāk sastopamas blakusslimības, kas uzskatāms par pētījuma stipro pusi. Tika aprakstītas visas komorbiditātes, par kurām bija pieejami dati pacientu medicīniskajās kartēs. Par kritizējamu apstākli būtu atzīmējams fakts, ka datu ievākšana par blakusslimībām mērķtiecīgas aptaujas veidā ļautu iegūt precīzākus datus, bet esošā pētījuma dizaina ietvaros, kad tika izmantoti arhīva dati, mērķtiecīga aptauja nebija iespējama. Kopumā diagnostiskais līmenis atspoguļo universitātes slimnīcas vispārējā nodaļā esošo. Lai būtu iespējams adekvāti izteikties par reģistrēto slimību biežāku vai retāku sastopamību katrā no grupām, būtu jāveic salīdzinājums ar pēc vecuma un dzimuma atbilstošiem populācijas indivīdiem, bet šāds mērķis netika uzstādīts, plānojot pētījumu.

2.5.7. Secinājumi – Blakusslimību un riska faktoru pētījums epilepsijas, pirmreizēju lēkmju un alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem

1. Epilepsijas pacientiem sastopamais pēkšņas kardiālas nāves riska marķieris vispārējā populācijā – īss QTc intervāls un elektrokardiogrāfiskās pazīmes- intraatriāli vadīšanas traucējumi un kreisā kambara pārslodzes pazīmes ir asociēti ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra, bet pirmreizēju lēkmju pacientiem šādas asociācijas netika konstatētas. Šo EKG pazīmju riska identifikācija ir novitāte epilepsijas pacientu populācijā.

2. Atrofijas pazīmes galvas smadzeņu datortomogrāfijas izmeklējumā ir asociētas ar nāvi vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās no stacionāra epilepsijas pacientu (OR=1.67) un alkohola atcelšanas lēkmju pacientu populācijā (OR=2.10), kā arī ar delīrija epizodi stacionēšanās periodā alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem (OR=2.31).

3. Apziņas traucējumi, kas saglabājas pēc lēkmes uzņemšanas nodaļā epilepsijas pacientiem palielina risku delīrijam >24 stundu periodā pēc stacionēšanas (OR=8.39), bet alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem tie palielina risku hiperaktīvam delīrijam (OR=1.80).

4. Epilepsijas pacientiem atkārtotas diskrētas lēkmes diennaktī pirms stacionēšanas nepalielina risku atkārtotām lēkmēm stacionēšanas periodā, bet sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas ievērojami palielina atkārtotu lēkmju risku gan pirmajās 24 stacionēšanas stundās (OR=3.62), gan turpmākajās (OR=2.78). Atkārtotas lēkmes stacionēšanas periodā vērojamas bieži- ceturtdaļai (24.5%) visu stacionēto epilepsijas pacientu.

Tātad, epilepsijas pacientiem atkārtotu lēkmju īstermiņa risks stacionēšanas periodā ir atkarīgs no atkārtoto lēkmju biežuma vienai pēc otras, kas ir papildinājums klasiskajam konceptam, ka atkārtotas lēkmes diennakts laikā tiek uzskatītas kā viena lēkme dēļ to prognostiskās nozīmes rekurencei ilgtermiņā.

4.1. Epilepsijas pacientiem atkārtotas lēkmes diennaktī pirms stacionāra (atkārtotas diskrētas lēkmes, sērijveida lēkmes vai status epilepticus) nenorāda uz palielinātas mirstības risku vēlīnā periodā pēc izrakstīšanās.

4.2. Epilepsijas pacientiem atkārtotas diskrētas lēkmes diennakts laikā pirms stacionēšanas nepalielina ne delīrija, ne izolēti hiperaktīva delīrija risku stacionāra periodā. Sērijveida lēkmes pirms stacionēšanas epilepsijas pacientiem >24 h stacionāra

etapā dubulto delīrija risku (OR=2.17), bet status epilepticus pirms stacionāra nosaka gandrīz četrkārtīgu risku delīrijam stacionārā (OR=3.89).

5. Alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem atkārtotas diskrētas lēkmes 24 stundu laikā pirms stacionēšanas liecina par palielinātu risku atkārtotām lēkmēm >24 stundu periodā pēc stacionēšanas (OR=4.35), risku delīrijam (OR=1.67), risku hiperaktīvam delīrijam (OR=2.22) un risku nāvei vēlīnā periodā pēc izrakstīšanas no stacionāra (OR=2.01).

6. Epilepsijas pacientiem uzņemšanas nodaļā konstatēta trombocitopēnija liecina par palielinātu delīrija risku stacionāra periodā (OR=2.59), šāda asociācija iepriekš nav aprakstīta epilepsijas pacientu grupā.

7. Delīrija profilaksē izmantotais medikaments 10 mg diazepāma fiksētā diennakts devā ir neefektīvs pacientiem pēc alkohola atcelšanas lēkmēm.

8. Pētījuma rezultātā tika noskaidrotas epilepsijas pacientiem un pacientiem, kuri nonāk stacionārā ar alkohola atcelšanas lēkmēm sastopamās blakusslimības daudzprofilu slimnīcā. Šis ir vienīgais (plašākais) publiskā literatūrā pieejamais pētījums par epilepsijas blakusslimībām Baltijas valstīs.

2.6. Pētījuma praktiskais pielietojums un rekomendācijas

No pētījuma praktiskā guvuma varu minēt sekojošo:

1. Tika apzināts, ka lielākā daļa (79%) neirologu savā konsultatīvajā praksē neinformē pacientus par epilepsijas populācijā iespējamo pēkšņu negaidītu nāvi, to vismaz daļēji pamatojot ar bailēm par iespēju radīt trauksmi. Aprakstītais uzrādīja atšķirības starp praksi Rietumvalstīs un Latvijā, kā arī tika noskaidrots, ka ārstu bailes par iespējamajām psiholoģiskajām sekām neatbilst pacientu vēlmēm tomēr saņemt informāciju par slimības negatīvajiem aspektiem. Ārstu praktiskās darbības organizēšana atbilstoši pacientu vēlmēm ļautu uzlabot epilepsijas terapijas līdzestību, attiecīgi- lēkmju kontroli, kas ir galvenais pieejamais mehānisms SUDEP riska mazināšanai.

2. Tika apzināts, ka tādiem epilepsijas pacientiem, kuriem līdzās neprovocētām lēkmēm ir arī alkohola atcelšanas lēkmes, ir izteikti biežas depresijas pazīmes- 65.9% indivīdu, kas ir divreiz biežāk par aprakstīto depresijas prevalenci vispārējā epilepsijas pacientu populācijā. Ar alkohola lietošanu saistītu lēkmju pastāvēšana epilepsijas

pacienti varētu tikt izmantota kā diagnostisks parametrs depresijas riskam, un indicētu depresijas skrīningu.

3. Tika precīzi noskaidrots lēkmju rekurences biežums dažādos etapos pēc stacionēšanās epilepsijas, alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem un pirmreizēju lēkmju pacientiem, kā arī klīniskās un paraklīniskās pazīmes, kas ar šādu risku ir saistītas. Rekurences riska pazīmju apzināšana ļauj identificēt pacientu grupas ar palielinātu lēkmju risku, tos stacionēt un veikt profilaktisku terapiju ar mērķi samazināt lēkmju izraisītos draudus veselībai un dzīvībai.

4. Tika aprakstītas elektrokardiogrāfiskās pazīmes, kuras ir asociētas ar nāvi vēlīnā periodā pēc stacionēšanās epilepsijas populācijā (īss QTc intervāls un elektrokardiogrāfiskās pazīmes- intraatriāli vadīšanas traucējumi un kreisā kambara pārslodzes pazīmes). Atradne ir novitāte un ļauj pievērst uzmanību pacientu ar šādiem marķieriem aprūpei, lai nodrošinātu rekomendējamās intervences kardiālu risku mazināšanai.

5. Tika noskaidrots, ka alkohola atcelšanas lēkmju pacientiem 28.2% stacionēšanas gadījumu tiks novērots delīrijs, kas pamato piesardzību šādu pacientu aprūpes vai potenciālas izrakstīšanas no stacionāra gadījumā, lai izvairītos no turpmākiem veselības apdraudējuma riskiem. Tika noskaidrots, ka delīrija esamība epilepsijas pacientiem ir sliktas ilgtermiņa prognozes pazīme, delīrija epizodes novērošana epilepsijas pacientam palielina ilgtermiņa mirstības risku. Kā arī pētāmajās grupās tika noteiktas riska pazīmes delīrija attīstībai stacionārā, kas ļauj šādus pacientus uzraudzīt agrīnas delīrija terapijas nodrošināšanai, ar mērķi novērst ar delīriju saistītos riskus.

Publikācijas un ziņojumi par pētījuma tēmu

1. Citējamas publikācijas:

- Suna, N., Suna, I., Gutmane, E., Kande, L., Karelis, G., Viksna, L., Folkmanis, V. (2021). Electrocardiographic Abnormalities and Mortality in Epilepsy Patients. *Medicina (Kaunas, Lithuania)*, 57(5), [504]. <https://doi.org/10.3390/medicina57050504>
- Suna, N., Gutmane, E., Liepiņa, L., Tomilova, A., Folkmanis, V. (2018). Alcohol Use Disorder and Depression in Patients with Alcohol-Related Seizures. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 72(3), 177-183. <https://doi.org/10.2478/prolas-2018-0029>
- Suna, N., Gutmane, E., Lazdane, M., Karelis, G., Folkmanis, V. (2017). Preferences of patients for discussing sudden unexpected death in epilepsy. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 71(4), 280-285. <https://doi.org/10.1515/prolas-2017-0047>
- Suna, N., Lazdane, M., Karelis, G., Vitols, E. (2015). Awareness of Sudden Unexpected Death in Epilepsy among Neurologists in Latvia. *Proceedings of the Latvian Academy of Sciences, Section B: Natural, Exact, and Applied Sciences*, 69(5), 265-268. <https://doi.org/10.1515/prolas-2015-0040>
- Gutmane, E., Suna, N., Tomilova, A., Liepina, L., Folkmanis, V., Karelis, G. (2019). Alcohol-related seizures may be associated with more severe depression, alcohol dependence syndrome, and more pronounced alcohol-related problems. *Epilepsy and Behavior*, 91, 81-85. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.10.023>

2. Konferenču tēzes:

- E.Gūtmane, N.Sūna, A.Tomilova, L.Liepiņa. Alcohol-related seizures as a predictor of severe depression and alcohol dependence syndrome. 11th Epilepsy Colloquium (Frankfurte, Vācija, 12-14.03, 2018).
- E.Gūtmane, I.Žīgure, L.Kande, N.Sūna. Alcohol dependence syndrome and psychiatric comorbidities in patients with acute symptomatic seizures. RSU 2018.gada Zinātniskās konferences tēzes. 70.lpp. (ISBN 978-9934-563-29-4).

- N.Sūna, E.Gūtmane. Evaluation of employment status and education level in randomly selected epilepsy patients. International Medical Section: 75th Conference of the University of Latvia : Book of Abstracts, p. 169. (ISBN 978-9934-18-217-4).
- N.Sūna, E.Gūtmane, I.Žīgure. Disease-related concerns of patients with epilepsy in Latvia. International Medical Section: 75th Conference of the University of Latvia: Book of Abstracts, p. 131. (ISBN 978-9934-18-217-4).

3. Ziņojumi starptautiskos kongresos un konferencēs:

- Kongress Balcone 2018: Baltic congress of neurology, Kauņa, Lietuva, 06.09.2018. Ziņojums: N. Sūna, “Alcohol-related seizures”.
- Konference “Epilepsija- 2019”, Viļņa, Lietuva, 10.05.2019. Ziņojums: N. Sūna, “Alcohol-related seizures”.
- Tiešsaistes kursi "14th Baltic Sea Summer School on Epilepsy (BSSSE 14) - Online", 14.10.2021 Ziņojums: N. Sūna, “Seizures and Alcohol”.

Izmantotās literatūras saraksts

- Ackerman, M. J. (1998). The long QT syndrome: Ion channel diseases of the heart. *Mayo Clinic Proceedings*, 73(3), 250–269.
- Adabag, A. S., Luepker, R. V., Roger, V. L., & Gersh, B. J. (2010). Sudden cardiac death: Epidemiology and risk factors. *Nature Reviews Cardiology*, 7(4), 216–225.
- Adinoff, B., Bone, G. H. A., & Linnoila, M. (1988). Acute Ethanol Poisoning and the Ethanol Withdrawal Syndrome. *Medical Toxicology and Adverse Drug Experience*, 3(3), 172–196.
- Akalin, F., Tirtir, A., & Yilmaz, Y. (2003). Increased QT dispersion in epileptic children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 92(8), 916–920.
- Alexandre, V., Mercedes, B., Valton, L., Maillard, L., Bartolomei, F., Szurhaj, W., Hirsch, E., Marchal, C., Chassoux, F., Petit, J., Crespel, A., Nica, A., Navarro, V., Kahane, P., De Toffol, B., Thomas, P., Rosenberg, S., Denuelle, M., Jonas, J., ... Rheims, S. (2015). Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology*, 85(18), 1598–1603.
- Algra, A., Tijssen, J. G. P., Roelandt, J. R. T. C., Pool, J., & Lubsen, J. (1991). QTc prolongation measured by standard 12-lead electrocardiography is an independent risk factor for sudden death due to cardiac arrest. *Circulation*, 83(6), 1888–1894.
- Algra, A., Tijssen, J. G. P., Roelandt, J. R. T. C., Pool, J., & Lubsen, J. (1993). QT interval variables from 24 hour electrocardiography and the two year risk of sudden death. *British Heart Journal*, 70(1), 43–48.
- Ali, A., Butt, N., & Sheikh, A. S. (2015). Early repolarization syndrome: A cause of sudden cardiac death. *World Journal of Cardiology*, 7(8), 466–475.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26322186>
- Ali, S., & Antezano, E. S. (2006). Sudden cardiac death. *Southern Medical Journal*, 99(5), 502–510.
- Allen Hauser, W., & Annegers, J. F. (1996). Descriptive epidemiology of epilepsy: Contributions of population-based studies from rochester, minnesota. *Mayo Clinic Proceedings*, 71(6), 576–586.
- American Psychiatric Association (APA). (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition*. American Psychiatric Association.
<https://doi.org/10.1176/appi.books.9780890425596>
- Annegers, J. F., Hauser, W. A., Lee, J. R., & Rocca, W. A. (1995). Incidence of Acute Symptomatic Seizures in Rochester, Minnesota, 1935-1984. *Epilepsia*, 36(4), 327–333.
- Annegers, J F, Hauser, W. A., & Elveback, L. R. (1979). Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 20(6), 729–737.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1979.tb04857.x>

- Annegers, John F., Hauser, W. A., & Shirts, S. B. (1984). Heart Disease Mortality and Morbidity in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, *25*(6), 699–704.
- Annegers, John F., III, L. J. M., Sun, C. -a, & Hauser, W. A. (1989). Risk of Age-Related Fractures in Patients with Unprovoked Seizures. *Epilepsia*, *30*(3), 348–355.
- Annegers, John F., & Rocca, W. A. (1996). Causes of epilepsy: Contributions of the rochester epidemiology project. *Mayo Clinic Proceedings*, *71*(6), 570–575.
- Ansakorpi, H., Korpelainen, J. T., Huikuri, H. V., Tolonen, U., Myllylä, V. V., & Isojärvi, J. I. T. (2002). Heart rate dynamics in refractory and well controlled temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *72*(1), 26–30.
- Ansakorpi, Hanna, Korpelainen, J. T., Suominen, K., Tolonen, U., Myllylä, V. V., & Isojärvi, J. I. T. (2000). Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *41*(1), 42–47.
- Anttonen, O., Junttila, M. J., Rissanen, H., Reunanen, A., Viitasalo, M., & Huikuri, H. V. (2007). Prevalence and prognostic significance of short QT interval in a middle-aged Finnish population. *Circulation*, *116*(7), 714–720.
- Antzelevitch, C. (2006). Brugada syndrome. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *29*(10), 1130–1159.
- Antzelevitch, C., Brugada, P., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Corrado, D., Gussak, I., LeMarec, H., Nademanee, K., Perez Riera, A. R., Shimizu, W., Schulze-Bahr, E., Tan, H., & Wilde, A. (2005). Brugada Syndrome: Report of the second consensus conference. *Circulation*, *111*(5), 659–670.
- Antzelevitch, C., & Brugada, R. (2002). Fever and Brugada syndrome. *PACE - Pacing and Clinical Electrophysiology*, *25*(11), 1537–1539.
- Antzelevitch, C., Pollevick, G. D., Cordeiro, J. M., Casis, O., Sanguinetti, M. C., Aizawa, Y., Guerchicoff, A., Pfeiffer, R., Oliva, A., Wollnik, B., Gelber, P., Bonaros, E. P., Burashnikov, E., Wu, Y., Sargent, J. D., Schickel, S., Oberheiden, R., Bhatia, A., Hsu, L. F., ... Wolpert, C. (2007). Loss-of-function mutations in the cardiac calcium channel underlie a new clinical entity characterized by ST-segment elevation, short QT intervals, and sudden cardiac death. *Circulation*, *115*(4), 442–449.
- Antzelevitch, C., & Yan, G. X. (2010). J wave syndromes. *Heart Rhythm*, *7*(4), 549–558.
- Antzelevitch, C., Yan, G. X., & Viskin, S. (2011). Rationale for the use of the terms j-wave syndromes and early repolarization. *Journal of the American College of Cardiology*, *57*(15), 1587–1590.
- APA. (1999). Practice guideline for the treatment of patients with delirium. American Psychiatric Association (APA). *The American Journal of Psychiatry*, *156*(5 Suppl), 1–20. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10327941>
- Asadi-Pooya, A. A., Nei, M., Sharan, A., & Sperling, M. R. (2016). Seizure clusters in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia*, *57*(9), e187–e190.

- Attar, H., Aboobaker, A., Saleem, M., Irfan, H., & Aman, S. (2017). Electrocardiographic and Echocardiographic Abnormalities in Chronic Alcoholics. *Al Ameen J Med Sci*, *10*(1), 10–15.
- Aurlien, D., Larsen, J. P., Gjerstad, L., & Taubøll, E. (2012). Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: A nested, case-control study. *Epilepsia*, *53*(2), 258–266.
- Babor, T, Campbell, R., Room, R., & Saunders, J. (1994). *Lexicon of Alcohol and Drug Terms [tiešsaiste]*. Geneva, Switzerland: World Health Organization.
pieejams:
http://apps.who.int/iris/bitstream/handle/10665/39461/9241544686_eng.pdf,
piekļuve 20.07.2021
- Babor, TF, Higgins-Biddle, J., & Daunders, JB, et al. (2001). *AUDIT: The Alcohol Use Disorders Identification Test. Guidelines for Use in Primary Care (Second edition)*. World Health Organization, 2001 [tiešsaiste]. Pieejams:
http://www.who.int/substance_abuse/publications/audit/en/), piekļuve 10.05.2017.
- Bachmann, T., Bertheussen, K. H., Svalheim, S., Rauchenzauner, M., Luef, G., Gjerstad, L., & Taubøll, E. (2011). Haematological side effects of antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica. Supplementum*, *191*, 23–27. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2011.01539.x>
- Badheka, A. O., Rathod, A., Marzouka, G. R., Patel, N., Bokhari, S. S. I., Moscucci, M., & Cohen, M. G. (2012). Isolated nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in a cross-sectional united states population and mortality (from NHANES III). *American Journal of Cardiology*, *110*(4), 521–525.
- Bagnall, R. D., Crompton, D. E., Petrovski, S., Lam, L., Cutmore, C., Garry, S. I., Sadleir, L. G., Dibbens, L. M., Cairns, A., Kivity, S., Afawi, Z., Regan, B. M., Duflou, J., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., & Semsarian, C. (2016). Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Annals of Neurology*, *79*(4), 522–534.
- Baker, G. A., Jacoby, A., Buck, D., Stalgis, C., & Monnet, D. (1997). Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia*, *38*(3), 353–362. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01128.x>
- Banerjee, P. N., Filippi, D., & Allen Hauser, W. (2009). The descriptive epidemiology of epilepsy-A review. *Epilepsy Research*, *85*(1), 31–45.
- Bao, H., Cai, H., Zhao, Y., Huang, X., Fan, F., Zhang, C., Li, J., Chen, J., Hong, K., Li, P., Wu, Y., Wu, Q., Wang, B., Xu, X., Li, Y., Huo, Y., & Cheng, X. (2017). Nonspecific ST-T changes associated with unsatisfactory blood pressure control among adults with hypertension in China: Evidence from the CSPTT study. *Medicine (United States)*, *96*(13). <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000006423>
- Bardai, A., Blom, M. T., van Noord, C., Verhamme, K. M., Sturkenboom, M. C. J. M., & Tan, H. L. (2015). Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic medications. *Heart (British Cardiac Society)*, *101*(1), 17–22. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-305664>

- Bardai, A., Lamberts, R. J., Blom, M. T., Spanjaart, A. M., Berdowski, J., van der Staal, S. R., Brouwer, H. J., Koster, R. W., Sander, J. W., Thijs, R. D., & Tan, H. L. (2012a). Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS ONE*, 7(8).
<https://doi.org/10.1371/JOURNAL.PONE.0042749>
- Bardai, A., Lamberts, R. J., Blom, M. T., Spanjaart, A. M., Berdowski, J., van der Staal, S. R., Brouwer, H. J., Koster, R. W., Sander, J. W., Thijs, R. D., & Tan, H. L. (2012b). Epilepsy is a risk factor for sudden cardiac arrest in the general population. *PLoS ONE*, 7(8).
- Barraco, R. A., Janusz, C. A., Schoener, E. P., & Simpson, L. L. (1990). Cardiorespiratory function is altered by picomole injections of 5'-N-ethylcarboxamidoadenosine into the nucleus tractus solitarius of rats. *Brain Research*, 507(2), 234–246.
- Barrons, R., & Roberts, N. (2010). The role of carbamazepine and oxcarbazepine in alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 35(2), 153–167.
- Bateman, L. M., Li, C. S., Lin, T. C., & Seyal, M. (2010). Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia*, 51(10), 2211–2214.
- Bauer, P. R., Novy, J., Keezer, M. R., & Bell, G. S. (2015). Sudden cardiac death is associated both with epilepsy and with use of antiepileptic drugs. *Heart (British Cardiac Society)*, 101(1), 83. <https://doi.org/10.1136/heartjnl-2014-306760>
- Bautista, R. E. D., & Wludyka, P. (2007). Factors associated with employment in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(1), 89–95.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2006.10.006>
- Bayes de Luna, A. (2007). Normal and Abnormal Patterns. In *Basic Electrocardiography* (pp. 23–24). Blackwell Publishing Ltd.
<https://doi.org/10.1002/9780470692622.fmatter>
- Bear, D. M., & Fedio, P. (1977). Quantitative analysis of interictal behavior in temporal lobe epilepsy. *Archives of Neurology*, 34(8), 454–467.
<https://doi.org/10.1001/archneur.1977.00500200014003>
- Beck, A. T., Steer, R. A., & Brown, G. K. (1996). *Manual for the Beck Depression Inventory-II*. San Antonio, TX: Psychological Corporation.
- Becker, D. E. (2006). Fundamentals of electrocardiography interpretation. *Anesthesia Progress*, 53(2).
- Beghi, E., Carpio, A., Forsgren, L., Hesdorffer, D. C., Malmgren, K., Sander, J. W., Tomson, T., & Hauser, W. A. (2010). Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*, 51(4), 671–675.
- Bell, G. S., Gaitatzis, A., Bell, C. L., Johnson, A. L., & Sander, J. W. (2009). Suicide in people with epilepsy: how great is the risk? *Epilepsia*, 50(8), 1933–1942.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02106.x>
- Bellocq, C., Van Ginneken, A. C. G., Bezzina, C. R., Alders, M., Escande, D., Mannens, M. M. A. M., Baró, I., & Wilde, A. A. M. (2004). Mutation in the

- KCNQ1 gene leading to the short QT-interval syndrome. *Circulation*, 109(20), 2394–2397.
- Benbadis, S. R., Agrawal, V., & Tatum, W. O. (2001). How many patients with psychogenic nonepileptic seizures also have epilepsy? *Neurology*, 57(5), 915–917. <https://doi.org/10.1212/wnl.57.5.915>
- Benjamin, E. J., Muntner, P., Alonso, A., Bittencourt, M. S., Callaway, C. W., Carson, A. P., Chamberlain, A. M., Chang, A. R., Cheng, S., Das, S. R., Delling, F. N., Djousse, L., Elkind, M. S. V., Ferguson, J. F., Fornage, M., Jordan, L. C., Khan, S. S., Kissela, B. M., Knutson, K. L., ... Virani, S. S. (2019). Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation*, 139(10), e56–e528. <https://doi.org/10.1161/CIR.0000000000000659>
- Beran, R. G., Weber, S., Sungaran, R., Venn, N., & Hung, A. (2004). Review of the legal obligations of the doctor to discuss Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP) - A cohort controlled comparative cross-matched study in an outpatient epilepsy clinic. *Seizure*, 13(7), 523–528.
- Berg, A T., & Shinnar, S. (1991). The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*, 41(7), 965–972. <https://doi.org/10.1212/wnl.41.7.965>
- Berg, Anne T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., van Emde Boas, W., Engel, J., French, J., Glauser, T. A., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D., Plouin, P., & Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, 51(4), 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>
- Berggren, U., Fahlke, C., Berglund, K. J., Blennow, K., Zetterberg, H., & Balldin, J. (2009). Thrombocytopenia in early alcohol withdrawal is associated with development of delirium tremens or seizures. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 44(4), 382–386. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agg012>
- Bezzina, C. R., Rook, M. B., & Wilde, A. A. M. (2001). Cardiac sodium channel and inherited arrhythmia syndromes. *Cardiovascular Research*, 49(2), 257–271.
- Blanchet, P., & Frommer, G. P. (1986). Mood change preceding epileptic seizures. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 174(8), 471–476. <https://doi.org/10.1097/00005053-198608000-00005>
- Blank, L. J., Crispo, J. A. G., Thibault, D. P., Davis, K. A., Litt, B., & Willis, A. W. (2018). Readmission after seizure discharge in a nationally representative sample. *Neurology*. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000006746>
- Bleich, S., Degner, D., Wiltfang, J., Maler, J. M., Niedmann, P., Cohrs, S., Mangholz, A., Porzig, J., Sprung, R., Rütger, E., & Kornhuber, J. (2000). Elevated homocysteine levels in alcohol withdrawal. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 35(4), 351–354. <https://doi.org/10.1093/alcalc/35.4.351>
- Blumhardt, L. D., Smith, P. E. M., & Owen, L. (1986). Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *The Lancet*, 327(8489), 1051–1056.

- Bora, I., Seçkin, B., Zarifoglu, M., Turan, F., Sadikoglu, S., & Ogul, E. (1995). Risk of recurrence after first unprovoked tonic-clonic seizure in adults. *Journal of Neurology*, *242*(3), 157–163.
- Bordachar, P., Reuter, S., Garrigue, S., Cai, X., Hocini, M., Jaïs, P., Haïssaguerre, M., & Clementy, J. (2004). Incidence, clinical implications and prognosis of atrial arrhythmias in Brugada syndrome. *European Heart Journal*, *25*(10), 879–884. <https://doi.org/10.1016/j.ehj.2004.01.004>
- Boylan, L. S., Flint, L. A., Labovitz, D. L., Jackson, S. C., Starner, K., & Devinsky, O. (2004). Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment-resistant epilepsy. *Neurology*, *62*(2), 258–261. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000103282.62353.85>
- Bråthen, G., Brodtkorb, E., Helde, G., Sand, T., & Bovim, G. (1999). The diversity of seizures related to alcohol use. A study of consecutive patients. *European Journal of Neurology*, *6*(6), 697–703. <https://doi.org/10.1046/j.1468-1331.1999.660697.x>
- Bråthen, Geir. (2003). Alcohol and epilepsy. *Tidsskr Nor Laegeforen*, *123*(11), 1536–1538.
- Breteler, M. M. B., De Groot, R. R. M., Van Romunde, L. K. J., & Hofman, A. (1995). Risk of dementia in patients with parkinson's disease, epilepsy, and severe head trauma: A register-based follow-up study. *American Journal of Epidemiology*, *142*(12), 1300–1305.
- Britton, J. W., Ghearing, G. R., Benarroch, E. E., & Cascino, G. D. (2006). The ictal bradycardia syndrome: Localization and lateralization. *Epilepsia*, *47*(4), 737–744.
- Brotherstone, R., Blackhall, B., & McLellan, A. (2010). Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia*, *51*(2), 221–232.
- Brugada, P. (2016). Brugada syndrome: More than 20 years of scientific excitement. *Journal of Cardiology*, *67*(3), 215–220.
- Brugada, P., & Brugada, J. (1992). Right bundle branch block, persistent ST segment elevation and sudden cardiac death: A distinct clinical and electrocardiographic syndrome. A multicenter report. *Journal of the American College of Cardiology*, *20*(6), 1391–1396.
- Brugada, R., Brugada, J., Antzelevitch, C., Kirsch, G. E., Potenza, D., Towbin, J. A., & Brugada, P. (2000). Sodium channel blockers identify risk for sudden death in patients with ST-segment elevation and right bundle branch block but structurally normal hearts. *Circulation*, *101*(5), 510–515.
- Buoli, M., Serati, M., Botturi, A., & Altamura, A. C. (2018). The Risk of Thrombocytopenia During Valproic Acid Therapy: A Critical Summary of Available Clinical Data. *Drugs in R&D*, *18*(1), 1–5. <https://doi.org/10.1007/s40268-017-0224-6>
- Burashnikov, E., Pfeiffer, R., Barajas-Martinez, H., Delpón, E., Hu, D., Desai, M., Borggreffe, M., Hissaguerre, M., Kanter, R., Pollevick, G. D., Guerchicoff, A., Laio, R., Marieb, M., Nademanee, K., Nam, G. B., Robles, R., Schimpf, R.,

- Stapleton, D. D., Viskin, S., ... Antzelevitch, C. (2020). Mutations in the cardiac L-type calcium channel associated with inherited J-wave syndromes and sudden cardiac death. *Heart Rhythm*, 7(12), 1872–1882.
- Burch, G. E. (1957). Significance of certain early changes in the t wave in coronary disease. *Journal of the American Medical Association*, 165(14), 1781–1784.
- Caetano, R., Clark, C. L., & Greenfield, T. K. (1998). Prevalence, trends, and incidence of alcohol withdrawal symptoms: analysis of general population and clinical samples. *Alcohol Health and Research World*, 22(1), 73–79.
- Callaghan, N., Crowley, M., & Goggin, T. (1992). Epilepsy and employment, marital, education and social status. *Irish Medical Journal*, 85(1), 17–19. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/1568840>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC). (2013). Comorbidity in adults with epilepsy--United States, 2010. *MMWR. Morbidity and Mortality Weekly Report*, 62(43), 849–853. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24172878>
- Cerejeira, J., & Mukaetova-Ladinska, E. B. (2011). A clinical update on delirium: from early recognition to effective management. *Nursing Research and Practice*, 2011, 875196. <https://doi.org/10.1155/2011/875196>
- Ceylan-Isik, A. F., McBride, S. M., & Ren, J. (2010). Sex difference in alcoholism: who is at a greater risk for development of alcoholic complication? *Life Sciences*, 87(5–6), 133–138. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.06.002>
- Chan, A. W. K. (1985). Alcoholism and Epilepsy. *Epilepsia*, 26(4), 323–333.
- Chédru, F., & Geschwind, N. (1972). Disorders of higher cortical functions in acute confusional states. *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior*, 8(4), 395–411. [https://doi.org/10.1016/s0010-9452\(72\)80004-2](https://doi.org/10.1016/s0010-9452(72)80004-2)
- Chen-Block, S., Abou-Khalil, B. W., Arain, A., Haas, K. F., Lagrange, A. H., Gallagher, M. J., Azar, N. J., Singh, P., & Sonmezturk, H. H. (2016). Video-EEG results and clinical characteristics in patients with psychogenic nonepileptic spells: The effect of a coexistent epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 62, 62–65. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.06.018>
- Chen, B., Choi, H., Hirsch, L. J., Katz, A., Legge, A., Wong, R. A., Jiang, A., Kato, K., Buchsbaum, R., & Detyniecki, K. (2017). Prevalence and risk factors of seizure clusters in adult patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 133, 98–102.
- Cheng-Hakimian, A., Anderson, G. D., & Miller, J. W. (2006). Rufinamide: Pharmacology, clinical trials, and role in clinical practice. *International Journal of Clinical Practice*, 60(11), 1497–1501.
- Cheng, S., Keyes, M. J., Larson, M. G., McCabe, E. L., Newton-Cheh, C., Levy, D., Benjamin, E. J., Vasan, R. S., & Wang, T. J. (2009). Long-term outcomes in individuals with prolonged PR interval or first-degree atrioventricular block. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 301(24), 2571–2577.
- Chiang, C. E. (2004). Congenital and acquired long QT syndrome: Current concepts and management. *Cardiology in Review*, 12(4), 222–234.

- Chiang, C. E., & Roden, D. M. (2000). The Long QT Syndromes: Genetic basis and clinical implications. *Journal of the American College of Cardiology*, *36*(1), 1–12.
- Chin, P. S., Branch, K. R., & Becker, K. J. (2004). Myocardial infarction following brief convulsive seizures. *Neurology*, *63*(12), 2453–2454.
- Choquet, C., Depret-Vassal, J., Doumenc, B., Sarnel, S., & Casalino, E. (2008). Predictors of early seizure recurrence in patients admitted for seizures in the Emergency Department. *European Journal of Emergency Medicine : Official Journal of the European Society for Emergency Medicine*, *15*(5), 261–267. <https://doi.org/10.1097/MEJ.0b013e3282fce63d>
- Choudhary, N., Deepak, K. K., Chandra, P. S., Bhatia, S., Sagar, R., Jaryal, A. K., Pandey, R. M., & Tripathi, M. (2017). Comparison of Autonomic Function before and after Surgical Intervention in Patients with Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Epilepsy Research*, *7*(2), 89–98. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29344466>
- Christensen, J., Vestergaard, M., Mortensen, P. B., Sidenius, P., & Agerbo, E. (2007). Epilepsy and risk of suicide: a population-based case-control study. *The Lancet. Neurology*, *6*(8), 693–698. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(07\)70175-8](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(07)70175-8)
- Chyou, J. Y., Friedman, D., Cerrone, M., Slater, W., Guo, Y., Taupin, D., O'Rourke, S., Priori, S. G., & Devinsky, O. (2016). Electrocardiographic features of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, *57*(7), e135–e139.
- Cockerell, O. C., Hart, Y. M., Sander, J. W. A. S., Goodridge, D. M. G., Shorvon, S. D., & Johnson, A. L. (1994a). Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *The Lancet*, *344*(8927), 918–921. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(94\)92270-5](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(94)92270-5)
- Cockerell, O. C., Hart, Y. M., Sander, J. W. A. S., Goodridge, D. M. G., Shorvon, S. D., & Johnson, A. L. (1994b). Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *The Lancet*, *344*(8927), 918–921.
- Conigrave, K. M., Harding Burns, F., Reznik, R. B., & Saunders, J. B. (1991). Problem drinking in emergency department patients: The scope for early intervention. *Medical Journal of Australia*, *154*(12), 801–805.
- Coppola, G., Carità, P., Corrado, E., Borrelli, A., Rotolo, A., Guglielmo, M., Nugara, C., Ajello, L., Santomauro, M., & Novo, S. (2013). ST segment elevations: Always a marker of acute myocardial infarction? *Indian Heart Journal*, *65*(4), 412–423.
- Cordero, D. L., Cagin, N. A., & Natelson, B. H. (1995). Neurocardiology update: Role of the nervous system in coronary vasomotion. *Cardiovascular Research*, *29*(3), 319–328.
- Covanis, A. (2012). Epileptic encephalopathies (including severe epilepsy syndromes). *Epilepsia*, *53*(SUPPL. 4), 114–126.
- Craige, E. (1956). A comparison of the precordial S-T and T waves in the electrocardiograms of 600 healthy young negro and white adults. *Southern Medical Journal*, *49*(5), 453–457.

- Cramer, J. A., Blum, D., Reed, M., Fanning, K., & Epilepsy Impact Project Group. (2003). The influence of comorbid depression on seizure severity. *Epilepsia*, *44*(12), 1578–1584. <https://doi.org/10.1111/j.0013-9580.2003.28403.x>
- Crotti, L., Celano, G., Dagradi, F., & Schwartz, P. J. (2008). Congenital long QT syndrome. *Orphanet Journal of Rare Diseases*, *3*(1).
- Crotti, L., Johnson, C. N., Graf, E., De Ferrari, G. M., Cuneo, B. F., Ovadia, M., Papagiannis, J., Feldkamp, M. D., Rathi, S. G., Kunic, J. D., Pedrazzini, M., Wieland, T., Lichtner, P., Beckmann, B. M., Clark, T., Shaffer, C., Benson, D. W., Kääh, S., Meitinger, T., ... George, A. L. (2013). Calmodulin mutations associated with recurrent cardiac arrest in infants. *Circulation*, *127*(9), 1009–1017.
- Cuculi, F., Kobza, R., Ehmann, T., & Erne, P. (2006). ECG changes amongst patients with alcohol withdrawal seizures and delirium tremens. *Swiss Medical Weekly*, *136*(13–14), 223–227.
- D’Onofrio, G., Rathlev, N. K., Ulrich, A. S., Fish, S. S., & Freedland, E. S. (1999). Lorazepam for the Prevention of Recurrent Seizures Related to Alcohol. *New England Journal of Medicine*, *340*(12), 915–919.
- Da Mota Gomes, M., De Souza Maia Filho, H., & Noé, R. A. M. (1998). Anti-epileptic drug intake adherence: The value of the blood drug level measurement and the clinical approach. *Arquivos de Neuro-Psiquiatria*, *56*(4), 708–713.
- Dahlberg, S. T. (1990). Gender difference in the risk factors for sudden cardiac death. *Cardiology (Switzerland)*, *77*, 31–40.
- Daly, D. (1958). Ictal affect. *The American Journal of Psychiatry*, *115*(2), 97–108. <https://doi.org/10.1176/ajp.115.2.97>
- Das, C. P., Sawhney, I. M. S., Lal, V., & Prabhakar, S. (2000). Risk of recurrence of seizures following single unprovoked idiopathic seizure. *Neurology India*, *48*(4), 357–360.
- Das, G. (1990). QT interval and repolarization time in patients with intraventricular conduction delay. *Journal of Electrocardiology*, *23*(1), 49–52.
- Dasheiff, R. M. (1991). Sudden Unexpected Death in Epilepsy: A Series from an Epilepsy Surgery Program and Speculation on the Relationship to Sudden Cardiac Death. *Journal of Clinical Neurophysiology*, *8*(2), 216–222.
- Dasheiff, R. M., & Dickinson, L. J. (1986). Sudden Unexpected Death of Epileptic Patient due to Cardiac Arrhythmia After Seizure. *Archives of Neurology*, *43*(2), 194–196. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520020080028>
- Daviglus, M. L., Liao, Y., Greenland, P., Dyer, A. R., Liu, K., Xie, X., Huang, C. F., Prineas, R. J., & Stamler, J. (1999). Association of nonspecific minor ST-T abnormalities with cardiovascular mortality: The Chicago western electric study. *Journal of the American Medical Association*, *281*(6), 530–536.
- Davutoglu, V., Neyal, M., & Altunbas, G. (2017). Valproic Acid as a Cause of Transient Atrio-Ventricular Conduction Block Episodes. *Journal of Atrial Fibrillation*, *9*(5), 1520. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29250271>

- de Oliveira, G. N. M., Kummer, A., Salgado, J. V., Filho, G. M. de A., David, A. S., & Teixeira, A. L. (2011). Suicidality in temporal lobe epilepsy: measuring the weight of impulsivity and depression. *Epilepsy & Behavior*, *22*(4), 745–749. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.09.004>
- de Sousa, J. M. B., Fialho, G. L., Wolf, P., Walz, R., & Lin, K. (2017). Determining factors of electrocardiographic abnormalities in patients with epilepsy: A case-control study. *Epilepsy Research*, *129*, 106–116.
- Decouflé, P., Thomas, T. L., & Pickle, L. W. (1980). Comparison of the proportionate mortality ratio and standardized mortality ratio risk measures. *American Journal of Epidemiology*, *111*(3), 263–269.
- DeSilvey, D. L., & Moss, A. J. (1980). Primidone in the treatment of the long QT syndrome: QT shortening and ventricular arrhythmia suppression. *Annals of Internal Medicine*, *93*(1 I), 53–54.
- Devinsky, O. (2003). Psychiatric comorbidity in patients with epilepsy: implications for diagnosis and treatment. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *4 Suppl 4*, S2-10. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.10.002>
- Devinsky, O. (2004). Effects of Seizures on Autonomic and Cardiovascular Function. *Epilepsy Currents*, *4*(2), 43–46. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15562299>
- Devinsky, O., Hesdorffer, D. C., Thurman, D. J., Lhatoo, S., & Richerson, G. (2016). Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet Neurology*, *15*(10), 1075–1088.
- Devinsky, O., Perrine, K., & Theodore, W. H. (1994). Interictal Autonomic Nervous System Function in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, *35*(1), 199–204.
- Dogan, E. A., Dogan, U., Yildiz, G. U., Akilli, H., Genc, E., Genc, B. O., & Gok, H. (2010a). Evaluation of cardiac repolarization indices in well-controlled partial epilepsy: 12-Lead ECG findings. *Epilepsy Research*, *90*(1–2), 157–163. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2010.04.008>
- Dogan, E. A., Dogan, U., Yildiz, G. U., Akilli, H., Genc, E., Genc, B. O., & Gok, H. (2010b). Evaluation of cardiac repolarization indices in well-controlled partial epilepsy: 12-Lead ECG findings. *Epilepsy Research*, *90*(1–2), 157–163.
- Drake, M. E., Reider, C. R., & Kay, A. (1993). Electrocardiography in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Seizure*, *2*(1), 63–65.
- Druschky, A., Hilz, M. J., Hopp, P., Platsch, G., Radespiel-Trösger, M., Druschky, K., Kuwert, T., Stefan, H., & Neundörfer, B. (2001). Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [123I]metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain*, *124*(12), 2372–2382. <https://doi.org/10.1093/brain/124.12.2372>
- Duchowny, M. S., & Bourgeois, B. (2003). Coexisting disorders in children with epilepsy. *Advanced Studies in Medicine*, *3*(7B), S680–S683.
- During, M. J., & Spencer, D. D. (1992). Adenosine: A potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Annals of Neurology*, *32*(5), 618–624.
- Edeh, J., & Toone, B. (1987). Relationship between interictal psychopathology and

- the type of epilepsy. Results of a survey in general practice. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 151, 95–101.
<https://doi.org/10.1192/bjp.151.1.95>
- El-Naggar, H., Moloney, P., Widdess-Walsh, P., Kilbride, R., Delanty, N., & Mullins, G. (2017). Simultaneous occurrence of nonepileptic and epileptic seizures during a single period of in-patient video-electroencephalographic monitoring. *Epilepsia Open*, 2(4), 467–471. <https://doi.org/10.1002/epi4.12071>
- Ellis, S. P., & Szabó, C. Á. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy: Incidence, risk factors, and proposed mechanisms. *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, 39(2), 98–102.
- Endziniene, M., Pauza, V., & Miseviciene, I. (1997). Prevalence of childhood epilepsy in Kaunas, Lithuania. *Brain and Development*, 19(6), 379–387.
- Englander, J., Bushnik, T., Duong, T. T., Cifu, D. X., Zafonte, R., Wright, J., Hughes, R., & Bergman, W. (2003). Analyzing risk factors for late posttraumatic seizures: A prospective, multicenter investigation. *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation*, 84(3 SUPPL. 1), 365–373.
- Eriksson, S. H. (2011). Epilepsy and sleep. *Current Opinion in Neurology*, 24(2), 171–176.
- Espinosa, P. S., Lee, J. W., Tedrow, U. B., Bromfield, E. B., & Dworetzky, B. A. (2009). Sudden unexpected near death in epilepsy: malignant arrhythmia from a partial seizure. *Neurology*, 72(19), 1702–1703.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19433745>
- Ettinger, A., Reed, M., Cramer, J., & Epilepsy Impact Project Group. (2004). Depression and comorbidity in community-based patients with epilepsy or asthma. *Neurology*, 63(6), 1008–1014.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000138430.11829.61>
- Eyer, F., Schuster, T., Felgenhauer, N., Pfab, R., Strubel, T., Saugel, B., & Zilker, T. (2011). Risk assessment of moderate to severe alcohol withdrawal--predictors for seizures and delirium tremens in the course of withdrawal. *Alcohol and Alcoholism (Oxford, Oxfordshire)*, 46(4), 427–433.
<https://doi.org/10.1093/alcalc/agr053>
- Falconer, B., & Rajs, J. (1976). Post-mortem findings of cardiac lesions in epileptics: A preliminary report. *Forensic Science*, 8(C), 63–71.
[https://doi.org/10.1016/0300-9432\(76\)90048-0](https://doi.org/10.1016/0300-9432(76)90048-0)
- Fazel, S., Wolf, A., Långström, N., Newton, C. R., & Lichtenstein, P. (2013). Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: A total population study. *The Lancet*, 382(9905), 1646–1654.
- Feinberg, W. M., Blackshear, J. L., Laupacis, A., Kronmal, R., & Hart, R. G. (1995). Prevalence, Age Distribution, and Gender of Patients With Atrial Fibrillation: Analysis and Implications. *Archives of Internal Medicine*, 155(5), 469–473.
- Feinstein, A. R. (1970). The pre-therapeutic classification of co-morbidity in chronic disease. *Journal of Chronic Diseases*, 23(7), 455–468.
- Ferlisi, M., Tomei, R., Carletti, M., Moretto, G., & Zanoni, T. (2013). Seizure

- induced ventricular fibrillation: A case of near-SUDEP. *Seizure*, 22(3), 249–251.
- Feussner, J. R., Linfors, E. W., Blessing, C. L., & Starmer, C. F. (1981). Computed tomography brain scanning in alcohol withdrawal seizures. Value of the neurologic examination. *Annals of Internal Medicine*, 94(4 pt 1), 519–522.
<https://doi.org/10.7326/0003-4819-94-4-519>
- Ficker, D. M., So, E. L., Shen, W. K., Annegers, J. F., O'Brien, P. C., Cascino, G. D., & Belau, P. O. (1998). Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology*, 51(5), 1270–1274.
- Fiest, K. M., Dykeman, J., Patten, S. B., Wiebe, S., Kaplan, G. G., Maxwell, C. J., Bulloch, A. G. M., & Jette, N. (2013). Depression in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 80(6), 590–599.
<https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e31827b1ae0>
- Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Kwon, C. S., Dykeman, J., Pringsheim, T., Lorenzetti, D. L., & Jetté, N. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, 88(3), 296–303.
<https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000003509>
- Fineschi, V., Silver, M. D., Karch, S. B., Parolini, M., Turillazzi, E., Pomara, C., & Baroldi, G. (2005). Myocardial disarray: An architectural disorganization linked with adrenergic stress? *International Journal of Cardiology*, 99(2), 277–282.
- Fisher, R S, Vickrey, B. G., Gibson, P., Hermann, B., Penovich, P., Scherer, A., & Walker, S. (2000). The impact of epilepsy from the patient's perspective I. Descriptions and subjective perceptions. *Epilepsy Research*, 41(1), 39–51.
[https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(00\)00126-1](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(00)00126-1)
- Fisher, Robert S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014a). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.
<https://doi.org/10.1111/EPI.12550>
- Fisher, Robert S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E., Engel, J., Forsgren, L., French, J. A., Glynn, M., Hesdorffer, D. C., Lee, B. I., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Perucca, E., Scheffer, I. E., Tomson, T., Watanabe, M., & Wiebe, S. (2014b). ILAE Official Report: A practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475–482.
- Fisher, Robert S., Cross, J. H., French, J. A., Higurashi, N., Hirsch, E., Jansen, F. E., Lagae, L., Moshé, S. L., Peltola, J., Roulet Perez, E., Scheffer, I. E., & Zuberi, S. M. (2017). Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 522–530.
- Fisher, Robert S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Epileptic seizures and epilepsy: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470–472.
- Forsgren, L. (1992). Prevalence of Epilepsy in Adults in Northern Sweden. *Epilepsia*,

- 33(3), 450–458.
- Forsgren, L., Beghi, E., Öun, A., & Sillanpää, M. (2005). The epidemiology of epilepsy in Europe - A systematic review. *European Journal of Neurology*, *12*(4), 245–253.
- Forsgren, L., Bucht, G., Eriksson, S., & Bergmark, L. (1996). Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: A prospective population-based study. *Epilepsia*, *37*(3), 224–229.
- Forsgren, L., Hauser, W. A., Olafsson, E., Sander, J. W. A. S., Sillanpää, M., & Tomson, T. (2005). Mortality of epilepsy in developed countries: A review. *Epilepsia*, *46*(SUPPL. 11), 18–27.
- Freeman, R., & Schachter, S. C. (1995). Autonomic epilepsy. *Seminars in Neurology*, *15*(2), 158–166.
- Fridericia, L. S. (1921). Die Systolendauer im Elektrokardiogramm bei normalen Menschen und bei Herzkranken [The duration of systole in the electrocardiogram of normal subjects and of patients with heart disease]. *Acta Medica Scandinavica*, *54*(1), 17–50.
<https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.0954-6820.1921.tb15167.x>
- Friedman, D., Donner, E. J., Stephens, D., Wright, C., & Devinsky, O. (2014). Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *35*, 13–18.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.03.022>
- Gaita, F., Giustetto, C., Bianchi, F., Wolpert, C., Schimpf, R., Riccardi, R., Grossi, S., Richiardi, E., & Borggreffe, M. (2003). Short QT syndrome: A familial cause of sudden death. *Circulation*, *108*(8), 965–970.
- Gaitatzis, A., Trimble, M. R., & Sander, J. W. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *110*(4), 207–220.
<https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>
- Gaitatzis, Athanasios, Carroll, K., Majeed, A., & Sander, J. W. (2004). The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia*, *45*(12), 1613–1622.
- Gaitatzis, Athanasios, & Sander, J. W. (2004). The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic Disorders*, *6*(1), 3–13.
- Gaitatzis, Athanasios, Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2012). The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, *53*(8), 1282–1293.
- Galimberti, C. A., Marchioni, E., Barzizza, F., Manni, R., Sartori, I., & Tartara, A. (1996). Partial epileptic seizures of different origin variably affect cardiac rhythm. *Epilepsia*, *37*(8), 742–747.
- Galizia, E. C., & Faulkner, H. J. (2018). Seizures and epilepsy in the acute medical setting: presentation and management. *Clinical Medicine (London, England)*, *18*(5), 409–413. <https://doi.org/10.7861/clinmedicine.18-5-409>
- Garg, A., Finneran, W., & Feld, G. K. (1998). Familial sudden cardiac death

- associated with a terminal QRS abnormality on surface 12-lead electrocardiogram in the index case. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 9(6), 642–647.
- Garson, A. (1993). How to measure the QT interval-What is normal? *The American Journal of Cardiology*, 72(6).
- Gastaut, H. (1970). Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia*, 11(1), 102–113. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1970.tb03871.x>
- George, J. R., & Davis, G. G. (1998). Comparison of Anti-Epileptic Drug Levels in Different Cases of Sudden Death. *Journal of Forensic Sciences*, 43(3), 16186J.
- Gijzen, R., Hoeymans, N., Schellevis, F. G., Ruwaard, D., Satariano, W. A., & Van Den Bos, G. A. M. (2001). Causes and consequences of comorbidity: A review. *Journal of Clinical Epidemiology*, 54(7), 661–674.
- Gilliam, F. G., Barry, J. J., Hermann, B. P., Meador, K. J., Vahle, V., & Kanner, A. M. (2006). Rapid detection of major depression in epilepsy: a multicentre study. *The Lancet. Neurology*, 5(5), 399–405. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(06\)70415-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(06)70415-X)
- Gilliam, F., & Kanner, A. M. (2002). Treatment of depressive disorders in epilepsy patients. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 3(5S), 2–9. [https://doi.org/10.1016/s1525-5069\(02\)00503-0](https://doi.org/10.1016/s1525-5069(02)00503-0)
- Giustetto, C., Di Monte, F., Wolpert, C., Borggrefe, M., Schimpf, R., Sbragia, P., Leone, G., Maury, P., Anttonen, O., Haissaguerre, M., & Gaita, F. (2006). Short QT syndrome: Clinical findings and diagnostic-therapeutic implications. *European Heart Journal*, 27(20), 2440–2447.
- Goit, R. K., Jha, S. K., & Pant, B. N. (2016). Alteration of cardiac autonomic function in patients with newly diagnosed epilepsy. *Physiological Reports*, 4(11). <https://doi.org/10.14814/phy2.12826>
- Goldberger, A. L. (2006). *Clinical Electrocardiography: A Simplified Approach*. Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B0-323-04038-1/X5001-X>
- Goldenberg, I., Horr, S., Moss, A. J., Lopes, C. M., Barsheshet, A., McNitt, S., Zareba, W., Andrews, M. L., Robinson, J. L., Locati, E. H., Ackerman, M. J., Benhorin, J., Kaufman, E. S., Napolitano, C., Platonov, P. G., Priori, S. G., Qi, M., Schwartz, P. J., Shimizu, W., ... Zhang, L. (2011). Risk for life-threatening cardiac events in patients with genotype-confirmed long-QT syndrome and normal-range corrected QT intervals. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(1), 51–59.
- Goldman, A. M., Glasscock, E., Yoo, J., Chen, T. T., Klassen, T. L., & Noebels, J. L. (2009). Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexplained. *Science Translational Medicine*, 1(2).
- Gollob, M. H., Redpath, C. J., & Roberts, J. D. (2011). The short QT syndrome: Proposed diagnostic criteria. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(7), 802–812.
- Gosh, T., & Victor, B. (1994). *Suicide. The American Psychiatric Press textbook of*

psychiatry. 2nd ed. Washington, DC: American Psychiatric Press.

- Graham, K., Massak, A., Demers, A., & Rehm, J. (2007). Does the association between alcohol consumption and depression depend on how they are measured? *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *31*(1), 78–88. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.2006.00274.x>
- Granieri, E., Rosati, G., Tola, R., Pavoni, M., Paolino, E., Pinna, L., & Monetti, V. C. (1983). A Descriptive Study of Epilepsy in the District of Copparo, Italy, 1964–1978. *Epilepsia*, *24*(4), 502–514.
- Grant, A. O. (2001). Molecular biology of sodium channels and their role in cardiac arrhythmias. *American Journal of Medicine*, *110*(4), 296–305.
- Greenland, P., Xie, X., Liu, K., Colangelo, L., Liao, Y., Daviglus, M. L., Agulnek, A. N., & Stamler, J. (2003). Impact of minor electrocardiographic ST-segment and/or T-wave abnormalities on cardiovascular mortality during long-term follow-up. *American Journal of Cardiology*, *91*(9), 1068–1074.
- Griffin, R. E., Gross, G. A., & Teitelbaum, H. S. (1993). Delirium tremens: A review. *Journal of the American Osteopathic Association*, *93*(9).
- Gussak, I., Brugada, P., Brugada, J., Wright, R. S., Kopecky, S. L., Chaitman, B. R., & Bjerregaard, P. (2000). Idiopathic short QT interval: A new clinical syndrome? *Cardiology*, *94*(2), 99–102.
- Guthrie, S. K. (1989). The treatment of alcohol withdrawal. *Pharmacotherapy*, *9*(3), 131–143. <https://doi.org/10.1002/j.1875-9114.1989.tb04119.x>
- Haïssaguerre, M., Chatel, S., Sacher, F., Weerasooriya, R., Probst, V., Loussouarn, G., Horlitz, M., Liersch, R., Schulze-Bahr, E., Wilde, A., Kääb, S., Koster, J., Rudy, Y., Marec, H. Le, & Schott, J. J. (2009). Ventricular fibrillation with prominent early repolarization associated with a rare variant of KCNJ8/KATP channel. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *20*(1), 93–98.
- Halfaker, D., Akeson, S., Hathcock, D., Mattson, C., & Wunderlich, T. (2011). Psychological Aspects of Pain. In *Pain Procedures in Clinical Practice (Third Edition)* (Third Edit, pp. 13–22). Hanley & Belfus.
- Hallioglu, O., Okuyaz, C., Mert, E., & Makharoblidze, K. (2008). Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Research*, *79*(1), 49–54.
- Hamilton, M. (1960). A rating scale for depression. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *23*, 56–62. <https://doi.org/10.1136/jnnp.23.1.56>
- Hansen, C. P., & Amiri, M. (2015). Combined detection of depression and anxiety in epilepsy patients using the Neurological Disorders Depression Inventory for Epilepsy and the World Health Organization well-being index. *Seizure*, *33*, 41–45. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2015.10.008>
- Harden, J., Tonberg, A., Chin, R. F., McLellan, A., & Duncan, S. (2015). “If you’re gonna die, you’re gonna die”: Young adults’ perceptions of sudden unexpected death in epilepsy. *Chronic Illness*, *11*(3), 230–241. <https://doi.org/10.1177/1742395314557705>

- Hasin, D. S., Stinson, F. S., Ogburn, E., & Grant, B. F. (2007). Prevalence, correlates, disability, and comorbidity of DSM-IV alcohol abuse and dependence in the United States: Results from the national epidemiologic survey on alcohol and related conditions. *Archives of General Psychiatry*, *64*(7), 830–842.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Elveback, L. R. (1980). Mortality in Patients with Epilepsy. *Epilepsia*, *21*(4), 399–412.
- Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Kurland, L. T. (1993). Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, *34*(3), 453–458.
- Hauser, W. A., Rich, S. S., Annegers, J. F., & Anderson, V. E. (1990). Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure: An extended follow-up. *Neurology*, *40*(8), 1163–1170.
- Hauser, W. A., Rich, S. S., Lee, J. R.-J., Annegers, J. F., & Anderson, V. E. (1998). Risk of Recurrent Seizures after Two Unprovoked Seizures. *New England Journal of Medicine*, *338*(7), 429–434.
- Haut, S. R. (2006). Seizure clustering. *Epilepsy and Behavior*, *8*(1), 50–55.
- Haut, S. R., Legatt, A. D., O'Dell, C., Moshé, S. L., & Shinnar, S. (1997). Seizure lateralization during EEG monitoring in patients with bilateral foci: The cluster effect. *Epilepsia*, *38*(8), 937–940.
- Haut, S. R., Lipton, R. B., LeValley, A. J., Hall, C. B., & Shinnar, S. (2005). Identifying seizure clusters in patients with epilepsy. *Neurology*, *65*(8), 1313–1315.
- Hayashi, K., Kohno, R., Akamatsu, N., Benditt, D. G., & Abe, H. (2019). Abnormal repolarization: A common electrocardiographic finding in patients with epilepsy. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, *30*(1), 109–115. <https://doi.org/10.1111/jce.13746>
- Healy, B., & Peck, J. (1997). Bradycardia induced from stimulation of the left versus right central nucleus of the amygdala. *Epilepsy Research*, *28*(2), 101–104.
- Hecimovic, H., Santos, J. M., Carter, J., Attarian, H. P., Fessler, A. J., Vahle, V., & Gilliam, F. (2012). Depression but not seizure factors or quality of life predicts suicidality in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, *24*(4), 426–429. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.05.005>
- Hecimovic, Hrvoje, Salpekar, J., Kanner, A. M., & Barry, J. J. (2011). Suicidality and epilepsy: a neuropsychobiological perspective. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *22*(1), 77–84. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.04.059>
- Hedlund, J., & Viewig, B. (1979). The Hamilton rating scale for depression: a comprehensive review. *Journal of Operational Psychiatry*, *10*, 149–165.
- Hennessy, M. J., Tighe, M. G., Binnie, C. D., & Nashef, L. (2001). Sudden withdrawal of carbamazepine increases cardiac sympathetic activity in sleep. *Neurology*, *57*(9), 1650–1654.
- Herman, S. (2010). Intractable epilepsy: relapsing, remitting, or progressive? *Epilepsy Currents*, *10*(6), 146–148. <https://doi.org/10.1111/j.1535->

7511.2010.01383.x

- Hersch, C. (1964). Electrocardiographic Changes in Subarachnoid Haemorrhage, Meningitis, and Intracranial Space-Occupying Lesions. *British Heart Journal*, 26, 785–793.
- Hesdorffer, D. C., Hauser, W. A., Annegers, J. F., & Rocca, W. A. (1996). Severe, uncontrolled hypertension and adult-onset seizures: A case-control study in Rochester, Minnesota. *Epilepsia*, 37(8), 736–741.
- Hesdorffer, Dale C., Benn, E. K. T., Cascino, G. D., & Hauser, W. A. (2009). Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia*, 50(5), 1102–1108.
- Hesdorffer, Dale C., & Tomson, T. (2013). Sudden unexpected death in epilepsy: Potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs*, 27(2), 113–119.
- Hesdorffer, Dale C., Tomson, T., Benn, E., Sander, J. W., Nilsson, L., Langan, Y., Walczak, T. S., Beghi, E., Brodie, M. J., & Hauser, A. (2011). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*, 52(6), 1150–1159.
- Hesdorffer, Dale C., Tomson, T., Benn, E., Sander, J. W., Nilsson, L., Langan, Y., Walczak, T. S., Beghi, E., Brodie, M. J., & Hauser, W. A. (2012). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*, 53(2), 249–252.
- Hesdorffer, Dale C., Ishihara, L., Mynepalli, L., Webb, D. J., Weil, J., & Hauser, W. A. (2012). Epilepsy, suicidality, and psychiatric disorders: a bidirectional association. *Annals of Neurology*, 72(2), 184–191. <https://doi.org/10.1002/ana.23601>
- Hesdorffer, Dale C., Tomson, T., Benn, E., Sander, J. W., Nilsson, L., Langan, Y., Walczak, T. S., Beghi, E., Brodie, M. J., Hauser, A., & ILAE Commission on Epidemiology; Subcommission on Mortality. (2011). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*, 52(6), 1150–1159. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x>
- Hilz, M. J., Devinsky, O., Doyle, W., Mauerer, A., & Dütsch, M. (2002). Decrease of sympathetic cardiovascular modulation after temporal lobe epilepsy surgery. *Brain*, 125(5), 985–995.
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., & Brodie, M. J. (2007). Mortality in epilepsy. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 10(3), 363–376. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2007.01.005>
- Hitiris, N., Mohanraj, R., Norrie, J., Sills, G. J., & Brodie, M. J. (2007). Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Research*, 75(2–3), 192–196. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2007.06.003>
- Hodges, M., Salerno, D., & Erlie, D. (1983). Bazett's QT correction reviewed: Evidence that a linear QT correction for heart is better. *J Am Coll Cardiol*, 12:694.
- Hodges, Morrison. (1997). Rate Correction of the QT Interval. *Cardiac Electrophysiology Review*, 1(3), 360–363. <https://doi.org/10.1023/A:1009933509868>

- Hofman, N., Wilde, A. A. M., Kääh, S., Van Langen, I. M., Tanck, M. W. T., Mannens, M. M. A. M., Hinterseer, M., Beckmann, B. M., & Tan, H. L. (2007). Diagnostic criteria for congenital long QT syndrome in the era of molecular genetics: Do we need a scoring system? *European Heart Journal*, *28*(5), 575–580.
- Holst, C., Tolstrup, J. S., Sørensen, H. J., & Becker, U. (2017). Alcohol dependence and risk of somatic diseases and mortality: a cohort study in 19 002 men and women attending alcohol treatment. *Addiction*, *112*(8), 1358–1366.
- Hong, A., Shah, Y., Singh, K., Karkare, S., & Kothare, S. (2019). Characteristics and predictors of 7- and 30-day hospital readmissions to pediatric neurology. *Neurology*, *92*(16), e1926–e1932. <https://doi.org/10.1212/WNL.00000000000007280>
- Hu, D., Barajas-Martínez, H., Pfeiffer, R., Dezi, F., Pfeiffer, J., Buch, T., Betzenhauser, M. J., Belardinelli, L., Kahlig, K. M., Rajamani, S., Deantonio, H. J., Myerburg, R. J., Ito, H., Deshmukh, P., Marieb, M., Nam, G. B., Bhatia, A., Hasdemir, C., Haïssaguerre, M., ... Antzelevitch, C. (2014). Mutations in SCN10A are responsible for a large fraction of cases of brugada syndrome. *Journal of the American College of Cardiology*, *64*(1), 66–79.
- Huang, W. A., Boyle, N. G., & Vaseghi, M. (2017). Cardiac Innervation and the Autonomic Nervous System in Sudden Cardiac Death. *Cardiac Electrophysiology Clinics*, *9*(4), 665–679.
- Huber, B., Hauser, I., Horstmann, V., Jokeit, G., Liem, S., May, T., Meinert, T., Robertson, E., Schorlemmer, H., Wagner, W., & Seidel, M. (2007). Long-term course of epilepsy in a large cohort of intellectually disabled patients. *Seizure*, *16*(1), 35–42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2006.10.005>
- Hughes, J., Devinsky, O., Feldmann, E., & Bromfield, E. (1993). Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure*, *2*(3), 201–203. [https://doi.org/10.1016/s1059-1311\(05\)80128-1](https://doi.org/10.1016/s1059-1311(05)80128-1)
- Hui, A. C. F., Tang, A., Wong, K. S., Mok, V., & Kay, R. (2001). Recurrence after a first untreated seizure in the Hong Kong Chinese population. *Epilepsia*, *42*(1), 94–97.
- Indaco, A., Carrieri, P. B., Nappi, C., Gentile, S., & Striano, S. (1992). Interictal depression in epilepsy. *Epilepsy Research*, *12*(1), 45–50. [https://doi.org/10.1016/0920-1211\(92\)90090-g](https://doi.org/10.1016/0920-1211(92)90090-g)
- International League Against Epilepsy (ILAE). (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. From the Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, *22*(4), 489–501. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x>
- International League Against Epilepsy (ILAE). (1985). Proposal for Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, *26*(3), 268–278.
- International League Against Epilepsy (ILAE). (1989). Proposal for Revised Classification of Epilepsies and Epileptic Syndromes: Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy.

- Epilepsia*, 30(4), 389–399.
- International League Against Epilepsy (ILAE). (1993). Guidelines for Epidemiologic Studies on Epilepsy: Commission on Epidemiology and Prognosis. *Epilepsia*, 34(4), 592–596. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1993.tb00433.x>
- Isojärvi, J. I. T., Ansakorpi, H., Suominen, K., Tolonen, U., Repo, M., & Myllylä, V. V. (1998). Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with epilepsy. *Epilepsia*, 39(4), 420–426.
- Israel, C. W. (2014). Mechanisms of sudden cardiac death. *Indian Heart Journal*, 66 Suppl 1, S10-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24568819>
- Iyer, P. M., McNamara, P. H., Fitzgerald, M., Smyth, L., Dardis, C., Jawad, T., Plunkett, P. K., & Doherty, C. P. (2012). A seizure care pathway in the emergency department: preliminary quality and safety improvements. *Epilepsy Research and Treatment*, 2012, 273175. <https://doi.org/10.1155/2012/273175>
- Jackman, W. M., Friday, K. J., Anderson, J. L., Aliot, E. M., Clark, M., & Lazzara, R. (1988). The long QT syndromes: a critical review, new clinical observations and a unifying hypothesis. *Progress in Cardiovascular Diseases*, 31(2), 115–172. [https://doi.org/10.1016/0033-0620\(88\)90014-x](https://doi.org/10.1016/0033-0620(88)90014-x)
- Jackson, M. J., & Turkington, D. (2005). Depression and anxiety in epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 76 Suppl 1, i45-47. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.060467>
- Jacoby, A., Baker, G. A., Steen, N., Potts, P., & Chadwick, D. W. (1996). The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia*, 37(2), 148–161. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1996.tb00006.x>
- Jafarpour, S., Hirsch, L. J., Gáinza-Lein, M., Kellinghaus, C., & Detyniecki, K. (2019). Seizure cluster: Definition, prevalence, consequences, and management. *Seizure*, 68, 9–15.
- Jansen, K., & Lagae, L. (2010). Cardiac changes in epilepsy. *Seizure*, 19(8), 455–460.
- Jesse, S., Bråthen, G., Ferrara, M., Keindl, M., Ben-Menachem, E., Tanasescu, R., Brodtkorb, E., Hillbom, M., Leone, M. A., & Ludolph, A. C. (2017). Alcohol withdrawal syndrome: mechanisms, manifestations, and management. *Acta Neurologica Scandinavica*, 135(1), 4–16.
- Joensen, P. (1986). Prevalence, incidence, and classification of epilepsy in the Faroes. *Acta Neurologica Scandinavica*, 74(2), 150–155.
- Johnson, J. N., & Ackerman, M. J. (2009). QTc: How long is too long? *British Journal of Sports Medicine*, 43(9), 657–662.
- Johnson, J. N., Hofman, N., Haglund, C. M., Cascino, G. D., Wilde, A. A. M., & Ackerman, M. J. (2009). Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology*, 72(3), 224–231. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000335760.02995.ca>
- Johnson, Jonathan N., Tester, D. J., Bass, N. E., & Ackerman, M. J. (2010). Cardiac

- channel molecular autopsy for sudden unexpected death in epilepsy. *Journal of Child Neurology*, 25(7), 916–921. <https://doi.org/10.1177/0883073809343722>
- Johnson, V. A., Kemp, A. H., Heard, R., Lennings, C. J., Hickie, I. B., & St, E. (2015). Childhood- versus Adolescent-Onset Antisocial Youth with Conduct Disorder: Psychiatric Illness, Neuropsychological and Psychosocial Function. *Psychology: Clinical and Forensic Psychology Services, Level*, 5(4), 121627. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0121627>
- Jones, J. E., Hermann, B. P., Barry, J. J., Gilliam, F. G., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2003). Rates and risk factors for suicide, suicidal ideation, and suicide attempts in chronic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 4 Suppl 3, S31-8. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2003.08.019>
- Jones, J. E., Hermann, B. P., Woodard, J. L., Barry, J. J., Gilliam, F., Kanner, A. M., & Meador, K. J. (2005). Screening for major depression in epilepsy with common self-report depression inventories. *Epilepsia*, 46(5), 731–735. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.49704.x>
- Jones, L. A. (2011). Systematic review of alcohol screening tools for use in the emergency department. *Emergency Medicine Journal*, 28(3), 182–191.
- Jones, R. M., Butler, J. A., Thomas, V. A., Peveler, R. C., & Prevett, M. (2006). Adherence to treatment in patients with epilepsy: Associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure*, 15(7), 504–508.
- Juang, J.-M. J., & Horie, M. (2016). Genetics of Brugada syndrome. *Journal of Arrhythmia*, 32(5), 418–425. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27761167>
- Kahn, L. S., Fox, C. H., Olawaiye, A., Servoss, T. J., & McLean-Plunkett, E. (2007). Facilitating quality improvement in physician management of comorbid chronic disease in an urban minority practice. *Journal of the National Medical Association*, 99(4), 377–383.
- Kaiboriboon, K., Schiltz, N. K., Bakaki, P. M., Lhatoo, S. D., & Koroukian, S. M. (2014). Premature mortality in poor health and low income adults with epilepsy. *Epilepsia*, 55(11), 1781–1788.
- Kalla, H., Yan, G. X., & Marinchak, R. (2000). Ventricular fibrillation in a patient with prominent J (Osborn) waves and ST segment elevation in the inferior electrocardiographic leads: A Brugada syndrome variant? *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 11(1), 95–98.
- Kalvelis, A. (2005). *Nearitmiskā elektrokardioloģija*. Nacionālais apgāds, Rīga.
- Kalvelis, A. (2009). *Elektrokardioloģijas pamati*. Nacionālais apgāds, Rīga.
- Kambara, H., & Phillips, J. (1976). Long-term evaluation of early repolarization syndrome (normal variant RS-T segment elevation). *The American Journal of Cardiology*, 38(2), 157–161.
- Kändler, L., Fiedler, A., Scheer, K., Wild, F., Frick, U., & Schneider, P. (2005). Early post-convulsive prolongation of QT time in children. *Acta Paediatrica, International Journal of Paediatrics*, 94(9), 1243–1247.
- Kannankeril, P., Roden, D. M., & Darbar, D. (2010). Drug-induced long QT

- syndrome. *Pharmacological Reviews*, 62(4), 760–781.
- Kannel, W. B., Anderson, K., McGee, D. L., Degatano, L. S., & Stampfer, M. J. (1987). Nonspecific electrocardiographic abnormality as a predictor of coronary heart disease: The Framingham Study. *American Heart Journal*, 113(2 PART 1), 370–376.
- Kanner, A M, & Palac, S. (2000). Depression in epilepsy: a common but often unrecognized comorbid malady. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 1(1), 37–51. <https://doi.org/10.1006/ebch.2000.0030>
- Kanner, Andres M., Kozak, A. M., & Frey, M. (2000). The Use of Sertraline in Patients with Epilepsy: Is It Safe? *Epilepsy & Behavior*, 1(2), 100–105. <https://doi.org/10.1006/ebch.2000.0050>
- Kanner, Andres M. (2003). Depression in epilepsy: prevalence, clinical semiology, pathogenic mechanisms, and treatment. *Biological Psychiatry*, 54(3), 388–398. [https://doi.org/10.1016/s0006-3223\(03\)00469-4](https://doi.org/10.1016/s0006-3223(03)00469-4)
- Kanner, Andres M. (2008). Depression in epilepsy: a complex relation with unexpected consequences. *Current Opinion in Neurology*, 21(2), 190–194. <https://doi.org/10.1097/WCO.0b013e3282f4e978>
- Kanner, Andres M. (2009). Suicidality and epilepsy: a complex relationship that remains misunderstood and underestimated. *Epilepsy Currents*, 9(3), 63–66. <https://doi.org/10.1111/j.1535-7511.2009.01294.x>
- Kanner, Andres M, Soto, A., & Gross-Kanner, H. (2004). Prevalence and clinical characteristics of postictal psychiatric symptoms in partial epilepsy. *Neurology*, 62(5), 708–713. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000113763.11862.26>
- Kasarskis, E. J., Kuo, C. S., Berger, R., & Nelson, K. R. (1992). Carbamazepine-induced cardiac dysfunction. Characterization of two distinct clinical syndromes. *Archives of Internal Medicine*, 152(1), 186–191. <https://doi.org/10.1001/archinte.152.1.186>
- Keilson, M. J., Allen Hauser, W. A., & Magrill, J. P. (1989). Electrocardiographic Changes During Electrographic Seizures. *Archives of Neurology*, 46(11), 1169–1170.
- Keilson, M. J., Allen Hauser, W., Magrill, J. P., & Goldman, M. (1987). ECG abnormalities in patients with epilepsy. *Neurology*, 37(10), 1624–1626.
- Kemp, G. L., & Ellestad, M. H. (1968). The Significance of Hyperventilative and Orthostatic T-Wave Changes on the Electrocardiogram. *Archives of Internal Medicine*, 121(6), 518–523.
- Kennedy, A. (1959). Psychological Factors in Confusional States in the Elderly. *Gerontologia Clinica*, 1(2), 71–82. <https://doi.org/10.1159/000244548>
- Keränen, T., Riekkinen, P. J., & Sillanpaa, M. (1989). Incidence and Prevalence of Epilepsy in Adults in Eastern Finland. *Epilepsia*, 30(4), 413–421.
- Kessler, R. C., Nelson, C. B., McGonagle, K. A., Edlund, M. J., Frank, R. G., & Leaf, P. J. (1996). The epidemiology of co-occurring addictive and mental disorders: Implications for prevention and service utilization. *American Journal of*

Orthopsychiatry, 66(1), 17–31.

- Kessler, R C, McGonagle, K. A., Zhao, S., Nelson, C. B., Hughes, M., Eshleman, S., Wittchen, H. U., & Kendler, K. S. (1994). Lifetime and 12-month prevalence of DSM-III-R psychiatric disorders in the United States. Results from the National Comorbidity Survey. *Archives of General Psychiatry*, 51(1), 8–19.
<https://doi.org/10.1001/archpsyc.1994.03950010008002>
- Kessler, Ronald C, Chiu, W. T., Demler, O., Merikangas, K. R., & Walters, E. E. (2005). Prevalence, severity, and comorbidity of 12-month DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Archives of General Psychiatry*, 62(6), 617–627. <https://doi.org/10.1001/archpsyc.62.6.617>
- Kho, L. K., Lawn, N. D., Dunne, J. W., & Linto, J. (2006a). First seizure presentation: Do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology*, 67(6), 1047–1049.
- Kho, L. K., Lawn, N. D., Dunne, J. W., & Linto, J. (2006b). First seizure presentation: do multiple seizures within 24 hours predict recurrence? *Neurology*, 67(6), 1047–1049.
<https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000237555.12146.66>
- Kim, D., Kim, H., Bae, E.-K., Park, S.-H., & Kim, K. K. (2015). Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *The American Journal of Emergency Medicine*, 33(5), 701–704.
<https://doi.org/10.1016/j.ajem.2015.02.030>
- Kim, D. W., Kim, H. K., Bae, E. K., Park, S. H., & Kim, K. K. (2015). Clinical predictors for delirium tremens in patients with alcohol withdrawal seizures. *American Journal of Emergency Medicine*, 33(5), 701–704.
<https://doi.org/10.1016/J.AJEM.2015.02.030>
- Kim, D. W., Sunwoo, J. S., & Lee, S. K. (2016). Headache as an Aura of Epilepsy: Video-EEG Monitoring Study. *Headache*, 56(4), 762–768.
- Kim, J. A., Lopes, C. M., Moss, A. J., McNitt, S., Barsheshet, A., Robinson, J. L., Zareba, W., Ackerman, M. J., Kaufman, E. S., Towbin, J. A., Vincent, M., & Goldenberg, I. (2010). Trigger-specific risk factors and response to therapy in long QT syndrome type 2. *Heart Rhythm*, 7(12), 1797–1805.
- Kishk, N. A., Sharaf, Y., Ebraheim, A. M., Baghdady, Y., Alieldin, N., Afify, A., & Eldamaty, A. (2018a). Interictal cardiac repolarization abnormalities in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 79, 106–111.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.10.028>
- Kishk, N. A., Sharaf, Y., Ebraheim, A. M., Baghdady, Y., Alieldin, N., Afify, A., & Eldamaty, A. (2018b). Interictal cardiac repolarization abnormalities in people with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, 79, 106–111.
- Klatsky, A. L. (1996). Alcohol, coronary disease, and hypertension. *Annual Review of Medicine*, 47, 149–160.
- Klatsky, Arthur L., Oehm, R., Cooper, R. A., Udaltsova, N., & Armstrong, M. A. (2003). The early repolarization normal variant electrocardiogram: Correlates and consequences. *American Journal of Medicine*, 115(3), 171–177.

- Kleiger, R. E., Miller, J. P., Bigger, J. T., & Moss, A. J. (1987). Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. *The American Journal of Cardiology*, *59*(4), 256–262.
- Kloster, R., & Engelskjøn, T. (1999). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): A clinical perspective and a search for risk factors. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *67*(4), 439–444.
- Komaragiri, A., Detyniecki, K., & Hirsch, L. J. (2016). Seizure clusters: A common, understudied and undertreated phenomenon in refractory epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *59*, 83–86.
- Kowey, P., Piccini, J. P., Naccarelli, G., & Reiffel, J. A. (2017). *Cardiac Arrhythmias, Pacing and Sudden Death*. Springer International Publishing. <https://doi.org/10.1007/978-3-319-58000-5>
- Krauss, G., & Theodore, W. H. (2010). Treatment strategies in the postictal state. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *19*(2), 188–190. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.030>
- Krishnan, V., & Krishnamurthy, K. B. (2013a). Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *29*(1), 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.07.021>
- Krishnan, V., & Krishnamurthy, K. B. (2013b). Interictal 12-lead electrocardiography in patients with epilepsy. *Epilepsy and Behavior*, *29*(1), 240–246.
- Krumholz, A., Shinnar, S., French, J., Gronseth, G., & Wiebe, S. (2015). Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, *85*(17), 1526–1527. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26503589>
- Kumar, A., & Lloyd-Jones, D. M. (2007). Clinical significance of minor nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in asymptomatic subjects: A systematic review. *Cardiology in Review*, *15*(3), 133–142.
- Kumar, A., Prineas, R. J., Arnold, A. M., Psaty, B. M., Furberg, C. D., Robbins, J., & Lloyd-Jones, D. M. (2008). Prevalence, prognosis, and implications of isolated minor nonspecific ST-segment and T-wave abnormalities in older adults cardiovascular health study. *Circulation*, *118*(25), 2790–2796.
- Kwon, O.-Y., & Park, S.-P. (2013). Frequency of affective symptoms and their psychosocial impact in Korean people with epilepsy: a survey at two tertiary care hospitals. *Epilepsy & Behavior : E&B*, *26*(1), 51–56. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2012.10.020>
- Kwon, O.-Y., & Park, S.-P. (2014). Depression and anxiety in people with epilepsy. *Journal of Clinical Neurology (Seoul, Korea)*, *10*(3), 175–188. <https://doi.org/10.3988/jcn.2014.10.3.175>
- Lamberts, R. J., Blom, M. T., Novy, J., Belluzzo, M., Seldenrijk, A., Penninx, B. W., Sander, J. W., Tan, H. L., & Thijs, R. D. (2015a). Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *86*(3), 309–313. <https://doi.org/10.1136/jnnp->

2014-307772

- Lamberts, R. J., Blom, M. T., Novy, J., Belluzzo, M., Seldenrijk, A., Penninx, B. W., Sander, J. W., Tan, H. L., & Thijs, R. D. (2015b). Increased prevalence of ECG markers for sudden cardiac arrest in refractory epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *86*(3), 309–313.
- Langan, Y, Nashef, L., & Sander, J. W. (2005). Case-control study of SUDEP. *Neurology*, *64*(7), 1131–1133.
<https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000156352.61328.CB>
- Langan, Yvonne, Nashef, L., & Sander, J. W. (2005). Case-control study of SUDEP. *Neurology*, *64*(7), 1131–1133.
- Lanz, M., Oehl, B., Brandt, A., & Schulze-Bonhage, A. (2011). Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure*, *20*(2), 167–172.
- Latvala, J., Parkkila, S., & Niemelä, O. (2004). Excess alcohol consumption is common in patients with cytopenia: studies in blood and bone marrow cells. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *28*(4), 619–624.
<https://doi.org/10.1097/01.alc.0000122766.54544.3b>
- Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde. (2013). *Latvijas statistikas gadagrāmata 2013 [tiešsaiste]*. Rīga: Latvijas Republikas Centrālā statistikas pārvalde. pieejams: <https://www.csb.gov.lv/en/statistics/statistics-by-theme/economy/gdp/search-in-theme/178-statistical-yearbook-latvia-2013>, piekļuve 20.07.2021
- Lawn, N., Lieblich, S., Lee, J., & Dunne, J. (2014). Are seizures in the setting of sleep deprivation provoked? *Epilepsy and Behavior*, *33*, 122–125.
- Le, S. T., Josephson, S. A., Puttgen, H. A., Gibson, L., Guterman, E. L., Leicester, H. M., Graf, C. L., & Probasco, J. C. (2017). Many Neurology Readmissions Are Nonpreventable. *The Neurohospitalist*, *7*(2), 61–69.
<https://doi.org/10.1177/1941874416674409>
- Lechtenberg, R., & Worner, T. M. (1992). Total ethanol consumption as a seizure risk factor in alcoholics. *Acta Neurologica Scandinavica*, *85*(2), 90–94.
- Lee, J. H., Jang, M. K., Lee, J. Y., Kim, S. M., Kim, K. H., Park, J. Y., Lee, J. H., Kim, H. Y., & Yoo, J. Y. (2005). Clinical predictors for delirium tremens in alcohol dependence. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *20*(12), 1833–1837. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2005.03932.x>
- Leentjens, A. F., Verhey, F. R., Lousberg, R., Spitsbergen, H., & Wilmlink, F. W. (2000). The validity of the Hamilton and Montgomery-Asberg depression rating scales as screening and diagnostic tools for depression in Parkinson's disease. *International Journal of Geriatric Psychiatry*, *15*(7), 644–649.
[https://doi.org/10.1002/1099-1166\(200007\)15:7<644::aid-gps167>3.0.co;2-1](https://doi.org/10.1002/1099-1166(200007)15:7<644::aid-gps167>3.0.co;2-1)
- Leestma, J. E., Walczak, T., Hughes, J. R., Kalelkar, M. B., & Teas, S. S. (1989). A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Annals of Neurology*, *26*(2), 195–203.
- Lehnart, S. E., Mongillo, M., Bellinger, A., Lindegger, N., Chen, B. X., Hsueh, W.,

- Reiken, S., Wronska, A., Drew, L. J., Ward, C. W., Lederer, W. J., Kass, R. S., Morley, G., & Marks, A. R. (2008). Leaky Ca²⁺ release channel/ryanodine receptor 2 causes seizures and sudden cardiac death in mice. *Journal of Clinical Investigation*, *118*(6), 2230–2245. <https://doi.org/10.1172/JCI35346>
- Leone, M. A., Vallalta, R., Solari, A., Beghi, E., & FIRST Group. (2011). Treatment of first tonic-clonic seizure does not affect mortality: long-term follow-up of a randomised clinical trial. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *82*(8), 924–927. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21531706>
- Leppik, I. E. (1990). How to get patients with epilepsy to take their medication. The problem of noncompliance. *Postgraduate Medicine*, *88*(1), 253–256.
- Letsas, K. P., Efremidis, M., Filippatos, G. S., & Sideris, A. M. (2007). Drug-induced long QT syndrome. *Hellenic Journal of Cardiology*, *48*(5), 296–299.
- Leung, H., Man, C. B. L., Hui, A. C. F., Kwan, P., & Wong, K. S. (2010). Prognosticating acute symptomatic seizures using two different seizure outcomes. *Epilepsia*, *51*(8), 1570–1579.
- Lhatoo, S. D., Nei, M., Raghavan, M., Sperling, M., Zonjy, B., Lacuey, N., & Devinsky, O. (2016). Nonseizure SUDEP: Sudden unexpected death in epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia*, *57*(7), 1161–1168.
- Li, N., Wang, R., Hou, C., Zhang, Y., Teng, S., & Pu, J. (2013). A heterozygous missense SCN5A mutation associated with early repolarization syndrome. *International Journal of Molecular Medicine*, *32*(3), 661–667.
- Li, X., Breteler, M. M. B., De Bruyne, M. C., Meinardi, H., Hauser, W. A., & Hofman, A. (1997). Vascular determinants of epilepsy: The Rotterdam study. *Epilepsia*, *38*(11), 1216–1220.
- Lie, I. A., Hoggen, I., Samsonsen, C., & Brodtkorb, E. (2015). Treatment non-adherence as a trigger for status epilepticus: An observational, retrospective study based on therapeutic drug monitoring. *Epilepsy Research*, *113*, 28–33. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2015.03.007>
- Liebhenthal, J. A., Wu, S., Rose, S., Ebersole, J. S., & Tao, J. X. (2015). Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*, *84*(7), 703–709.
- Lim, H.-W., Song, H.-S., Hwang, Y.-H., Lee, H.-W., Suh, C.-K., Park, S.-P., & Kwon, S.-H. (2010). Predictors of suicidal ideation in people with epilepsy living in Korea. *Journal of Clinical Neurology*, *6*(2), 81–88. <https://doi.org/10.3988/jcn.2010.6.2.81>
- Lin, J. J., Mula, M., & Hermann, B. P. (2012). Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet (London, England)*, *380*(9848), 1180–1192. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)61455-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(12)61455-X)
- Lin, K., & Benbadis, S. R. (2009). Death and epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics*, *9*(6), 781–783. <https://doi.org/10.1586/ern.09.38>
- Lindsten, H., Nyström, L., & Forsgren, L. (2000). Mortality risk in an adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure: A population-based study. *Epilepsia*, *41*(11), 1469–1473.

- Lipowski, Z. J. (1967). Delirium, clouding of consciousness and confusion. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 145(3), 227–255.
<https://doi.org/10.1097/00005053-196709000-00006>
- Lipowski, Z. J. (1983). Transient cognitive disorders (delirium, acute confusional states) in the elderly. *The American Journal of Psychiatry*, 140(11), 1426–1436.
<https://doi.org/10.1176/ajp.140.11.1426>
- Lipowski, Z. J. (1987). Delirium (acute confusional states). *JAMA*, 258(13), 1789–1792. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/3625989>
- Liptzin, B., & Levkoff, S. E. (1992). An empirical study of delirium subtypes. *The British Journal of Psychiatry : The Journal of Mental Science*, 161, 843–845.
<https://doi.org/10.1192/bjp.161.6.843>
- Loiseau, J., Loiseau, P., Guyot, M., Duche, B., Dartigues, J. -F., & Aublet, B. (1990). Survey of Seizure Disorders in the French Southwest. I. Incidence of Epileptic Syndromes. *Epilepsia*, 31(4), 391–396.
- Loiseau, J., Picot, M. C., & Loiseau, P. (1999). Short-term mortality after a first epileptic seizure: A population-based study. *Epilepsia*, 40(10), 1388–1392.
- Lossius, M. I., Erikssen, J. E., Mowinckel, P., Gulbrandsen, P., & Gjerstad, L. (2007). Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: A randomized controlled withdrawal study. *European Journal of Neurology*, 14(9), 1022–1028.
- Lotufo, P. A., Valiengo, L., Benseñor, I. M., & Brunoni, A. R. (2012). A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia*, 53(2), 272–282.
- Lukić, S., Bjelaković, B., & Spasić, M. (2012). Causal or casual association between lamotrigine and sudden unexpected death in females with epilepsy? *Epilepsia*, 53(4), 762–763.
- Lusins, J., Zimberg, S., Smokler, H., & Gurley, K. (1980). Alcoholism and cerebral atrophy: a study of 50 patients with CT scan and psychologic testing. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, 4(4), 406–411.
<https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1980.tb04840.x>
- M Ramadan, M., El-Shahat, N., A Omar, A., Gomaa, M., Belal, T., A Sakr, S., Abu-Hegazy, M., Hakim, H., A Selim, H., Omar, S., & A Omar, S. (2013). Interictal electrocardiographic and echocardiographic changes in patients with generalized tonic-clonic seizures. *International Heart Journal*, 54(3), 171–175.
<https://doi.org/10.1536/ihj.54.171>
- Macāne, I. (2008). Epilepsijas epidemioloģiskā analīze: Promocijas darba kopsavilkums. *Rīga, Rīgas Stradiņa Universitāte*, 33.
- MacEdo, P. G., Brugada, J., Leinveber, P., Benito, B., Molina, I., Sert-Kuniyoshi, F., Adachi, T., Bukartyk, J., Van Der Walt, C., Konecny, T., Maharaj, S., Kara, T., Montserrat, J., & Somers, V. (2011). Sleep-disordered breathing in patients with the Brugada syndrome. *American Journal of Cardiology*, 107(5), 709–713.
- Magnani, J. W., Gorodeski, E. Z., Johnson, V. M., Sullivan, L. M., Hamburg, N. M., Benjamin, E. J., & Ellinor, P. T. (2011). P wave duration is associated with

- cardiovascular and all-cause mortality outcomes: The National Health and Nutrition Examination Survey. *Heart Rhythm*, 8(1), 93–100.
- Mahida, S., Sacher, F., Berte, B., Yamashita, S., Lim, H., Derval, N., Denis, A., Shah, A., Amraoui, S., Hocini, M., Jais, P., & Haissaguerre, M. (n.d.). Evaluation Of Patients With Early Repolarization Syndrome. *Journal of Atrial Fibrillation*, 7(3), 1083. Retrieved July 22, 2021, from <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27957112>
- Maier, L. S., Bers, D. M., & Brown, J. H. (2007). Calmodulin and Ca²⁺/calmodulin kinases in the heart - Physiology and pathophysiology. *Cardiovascular Research*, 73(4), 629–630.
- Mainerova, B., Praskoa, J., Latalova, K., Axmann, K., Cerna, M., Horacek, R., & Bradacova, R. (2015). Alcohol withdrawal delirium - diagnosis, course and treatment. *Biomedical Papers*, 159(1), 44–52.
- Mainieri, G., Cevoli, S., Giannini, G., Zummo, L., Leta, C., Broli, M., Ferri, L., Santucci, M., Posar, A., Avoni, P., Cortelli, P., Tinuper, P., & Bisulli, F. (2015). Headache in epilepsy: prevalence and clinical features. *Journal of Headache and Pain*, 16(1).
- Mäkikallio, T. H., Seppänen, T., Airaksinen, K. E. J., Koistinen, J., Tulppo, M. P., Peng, C. K., Goldberger, A. L., & Huikuri, H. V. (1997). Dynamic analysis of heart rate may predict subsequent ventricular tachycardia after myocardial infarction. *American Journal of Cardiology*, 80(6), 779–783.
- Maldonado, J. R., Sher, Y., Das, S., Hills-Evans, K., Frenklach, A., Lolak, S., Talley, R., & Neri, E. (2015). Prospective validation study of the prediction of alcohol withdrawal severity scale (PAWSS) in medically ill inpatients: A new scale for the prediction of complicated alcohol withdrawal syndrome. *Alcohol and Alcoholism*, 50(5), 509–518.
- Maremmanni, C., Rossi, G., Bonuccelli, U., & Murri, L. (1991). Descriptive Epidemiologic Study of Epilepsy Syndromes in a District of Northwest Tuscany, Italy. *Epilepsia*, 32(3), 294–298.
- Marinas, A., Elices, E., Gil-Nagel, A., Salas-Puig, J., Sánchez, J. C., Carreño, M., Villanueva, V., Rosendo, J., Porcel, J., & Serratosa, J. M. (2011). Socio-occupational and employment profile of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 21(3), 223–227. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2011.01.025>
- Marshall, D. W., Westmoreland, B. F., & Sharbrough, F. W. (1983). Ictal tachycardia during temporal lobe seizures. *Mayo Clinic Proceedings*, 58(7), 443–446.
- Marson, A., Jacoby, A., Johnson, A., Kim, L., Gamble, C., & Chadwick, D. (2005). Immediate versus deferred antiepileptic drug treatment for early epilepsy and single seizures: A randomised controlled trial. *Lancet*, 365(9476), 2007–2013.
- Martens, E., Sinner, M. F., Siebermair, J., Raufhake, C., Beckmann, B. M., Veith, S., Düvel, D., Steinbeck, G., & Kääh, S. (2014). Incidence of sudden cardiac death in Germany: Results from an emergency medical service registry in Lower Saxony. *Europace*, 16(12), 1752–1758.
- Martin, R., Burneo, J. G., Prasad, A., Powell, T., Faught, E., Knowlton, R., Mendez,

- M., & Kuzniecky, R. (2003). Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology*, *61*(12), 1791–1792. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000098890.13946.f5>
- Martinez, C., Sullivan, T., & Hauser, W. A. (2009). Prevalence of acute repetitive seizures (ARS) in the United Kingdom. *Epilepsy Research*, *87*(2–3), 137–143.
- Massey, C. A., Sowers, L. P., Dlouhy, B. J., & Richerson, G. B. (2014). Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: The pathway to prevention. *Nature Reviews Neurology*, *10*(5), 271–282.
- Matsuo, K., Kurita, T., Inagaki, M., Kakishita, M., Aihara, N., Shimizu, W., Taguchi, A., Suyama, K., Kamakura, S., & Shimomura, K. (1999). The circadian pattern of the development of ventricular fibrillation in patients with Brugada syndrome. *European Heart Journal*, *20*(6), 465–470.
- Matsuo, Kiyotaka, Akahoshi, M., Nakashima, E., Suyama, A., Seto, S., Hayano, M., & Yano, K. (2001). The prevalence, incidence and prognostic value of the Brugada-type electrocardiogram: A population-based study of four decades. *Journal of the American College of Cardiology*, *38*(3), 765–770.
- McKeon, A., Frye, M. A., & Delanty, N. (2008). The alcohol withdrawal syndrome. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *79*(8), 854–862.
- McLean, B. N., & Wimalaratna, S. (2007). Sudden death in epilepsy recorded in ambulatory EEG. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *78*(12), 1395–1397.
- Meagher, D. (2009). Motor subtypes of delirium: past, present and future. *International Review of Psychiatry*, *21*(1), 59–73. <https://doi.org/10.1080/09540260802675460>
- Meagher, D. J., O’Hanlon, D., O’Mahony, E., Casey, P. R., & Trzepacz, P. T. (2000). Relationship between symptoms and motoric subtype of delirium. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *12*(1), 51–56. <https://doi.org/10.1176/jnp.12.1.51>
- Mechem, C. C., Barger, J., Shofer, F. S., & Dickinson, E. T. (2001). Short-term outcome of seizure patients who refuse transport after out-of-hospital evaluation. *Academic Emergency Medicine : Official Journal of the Society for Academic Emergency Medicine*, *8*(3), 231–236. <https://doi.org/10.1111/j.1553-2712.2001.tb01298.x>
- Mehta, M. C., Jain, A. C., & Mehta, A. (1999). Early repolarization. *Clinical Cardiology*, *22*(2), 59–65.
- Mendez, M. F., Cummings, J. L., & Benson, D. F. (1986). Depression in epilepsy. Significance and phenomenology. *Archives of Neurology*, *43*(8), 766–770. <https://doi.org/10.1001/archneur.1986.00520080014012>
- Menecier, D., Thomas, M., Arvers, P., Corberand, D., Sinayoko, L., Bonnefoy, S., Harnois, F., & Thiolet, C. (2008). Factors predictive of complicated or severe alcohol withdrawal in alcohol dependent inpatients. *Gastroenterologie Clinique et Biologique*, *32*(8–9), 792–797. <https://doi.org/10.1016/j.gcb.2008.06.004>
- Merrill, A. J. (1952). The significance of the electrocardiogram in electrolyte

- disturbances. *American Heart Journal*, 43(4), 634–639.
- Miller, W. R., Young, N., Friedman, D., Buelow, J. M., & Devinsky, O. (2014). Discussing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) with patients: practices of health-care providers. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 32, 38–41. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2013.12.020>
- Milman, A., Andorin, A., Gourraud, J. B., Sacher, F., Mabo, P., Kim, S. H., Maeda, S., Takahashi, Y., Kamakura, T., Aiba, T., Conte, G., Juang, J. J. M., Leshem, E., Rahkovich, M., Hochstadt, A., Mizusawa, Y., Postema, P. G., Arbelo, E., Huang, Z., ... Belhassen, B. (2017). Age of First Arrhythmic Event in Brugada Syndrome: Data from the SABRUS (Survey on Arrhythmic Events in Brugada Syndrome) in 678 Patients. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 10(12).
- Min, L. C., Wenger, N. S., Fung, C., Chang, J. T., Ganz, D. A., Higashi, T., Kamberg, C. J., MacLean, C. H., Roth, C. P., Solomon, D. H., Young, R. T., & Reuben, D. B. (2007). Multimorbidity is associated with better quality of care among vulnerable elders. *Medical Care*, 45(6), 480–488.
- Minozzi, S., Amato, L., Vecchi, S., & Davoli, M. (2010). Anticonvulsants for alcohol withdrawal. *The Cochrane Database of Systematic Reviews*, 3, CD005064. <https://doi.org/10.1002/14651858.CD005064.pub3>
- Mizoguchi, T., Sugiura, T., Dohi, Y., Takase, H., Fujii, S., Seo, Y., & Ohte, N. (2020). Indices of left ventricular voltage on electrocardiogram are closely associated with serum cardiac troponin I levels in normotensive Japanese individuals. *Medicine*, 99(19), e19992. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000019992>
- Mizusawa, Y., & Wilde, A. A. M. (2012). Brugada syndrome. In *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology* (Vol. 5, Issue 3, pp. 606–616). <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.111.964577>
- Montepietra, S., Cattaneo, L., Granella, F., Maurizio, A., Sasso, E., Pavesi, G., & Bortone, E. (2009). Myocardial infarction following convulsive and nonconvulsive seizures. *Seizure*, 18(5), 379–381.
- Morandi, A., Pandharipande, P., Trabucchi, M., Rozzini, R., Mistraletti, G., Trompeo, A. C., Gregoret, C., Gattinoni, L., Ranieri, M. V., Brochard, L., Annane, D., Putensen, C., Guenther, U., Fuentes, P., Tobar, E., Anzueto, A. R., Esteban, A., Skrobik, Y., Salluh, J. I. F., ... Ely, E. W. (2008). Understanding international differences in terminology for delirium and other types of acute brain dysfunction in critically ill patients. *Intensive Care Medicine*, 34(10), 1907–1915. <https://doi.org/10.1007/s00134-008-1177-6>
- Morton, B., Richardson, A., & Duncan, S. (2006). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): don't ask, don't tell? *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 77(2), 199–202. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.066852>
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(1–4), 455–473.
- Moseley, B. D., Wirrell, E. C., Nickels, K., Johnson, J. N., Ackerman, M. J., &

- Britton, J. (2011). Electrocardiographic and oximetric changes during partial complex and generalized seizures. *Epilepsy Research*, *95*(3), 237–245.
- Mukherjee, S., Tripathi, M., Chandra, P. S., Yadav, R., Choudhary, N., Sagar, R., Bhore, R., Pandey, R. M., & Deepak, K. K. (2009). Cardiovascular autonomic functions in well-controlled and intractable partial epilepsies. *Epilepsy Research*, *85*(2–3), 261–269.
- Mula, M, von Oertzen, T. J., Cock, H. R., Lozsadi, D. A., & Agrawal, N. (2016). Clinical correlates of memory complaints during AED treatment. *Acta Neurologica Scandinavica*, *134*(5), 368–373. <https://doi.org/10.1111/ane.12553>
- Mula, Marco. (2013). Treatment of anxiety disorders in epilepsy: an evidence-based approach. *Epilepsia*, *54 Suppl 1*, 13–18. <https://doi.org/10.1111/epi.12101>
- Mula, Marco, Kanner, A. M., Schmitz, B., & Schachter, S. (2013). Antiepileptic drugs and suicidality: an expert consensus statement from the Task Force on Therapeutic Strategies of the ILAE Commission on Neuropsychobiology. *Epilepsia*, *54*(1), 199–203. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03688.x>
- Mula, Marco, & Monaco, F. (2011). Ictal and peri-ictal psychopathology. *Behavioural Neurology*, *24*(1), 21–25. <https://doi.org/10.3233/BEN-2011-0314>
- Naarding, P., Leentjens, A. F. G., van Kooten, F., & Verhey, F. R. J. (2002). Disease-specific properties of the Rating Scale for Depression in patients with stroke, Alzheimer’s dementia, and Parkinson’s disease. *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences*, *14*(3), 329–334. <https://doi.org/10.1176/jnp.14.3.329>
- Nashef, L. (1997). Sudden unexpected death in epilepsy: Terminology and definitions. *Epilepsia*, *38*(SUPPL.11).
- Nashef, L., Fish, D. R., Sander, J. W. A. S., & Shorvon, S. D. (1995). Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *58*(4), 462–464.
- Nashef, L., Walker, F., Allen, P., Sander, J. W. A. S., Shorvon, S. D., & Fish, D. R. (1996). Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: Relation to sudden death in epilepsy. *Journal of Neurology Neurosurgery and Psychiatry*, *60*(3), 297–300. <https://doi.org/10.1136/jnnp.60.3.297>
- Nass, R. D., Sassen, R., Elger, C. E., & Surges, R. (2017). The role of postictal laboratory blood analyses in the diagnosis and prognosis of seizures. *Seizure*, *47*, 51–65.
- Natelson, B. H., Suarez, R. V., Terrence, C. F., & Turizo, R. (1998). Patients with epilepsy who die suddenly have cardiac disease. *Archives of Neurology*, *55*(6), 857–860.
- National Institute of Clinical Excellence (NICE). (2012). *The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care (UK) [tiešsaiste]*. Pieejams: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (Accessed 10 January 2017)., piekļuve 10.10.2017.

- Nei, M., Ho, R. T., Abou-Khalil, B. W., Drislane, F. W., Liporace, J., Romeo, A., & Sperling, M. R. (2004). EEG and ECG in Sudden Unexplained Death in Epilepsy. *Epilepsia*, *45*(4), 338–345.
- Nei, M., Ho, R. T., & Sperling, M. R. (2000). EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia*, *41*(5), 542–548.
- Nei, M., Mintzer, S., Skidmore, C., Sperling, M. R., & Ho, R. T. (2016). Heart rate and blood pressure in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy Research*, *122*, 44–46.
- Neligan, A., Bell, G. S., Johnson, A. L., Goodridge, D. M., Shorvon, S. D., & Sander, J. W. (2011). The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain*, *134*(2), 388–395. <https://doi.org/10.1093/BRAIN/AWQ378>
- Neufeld, G., Lazar, J. M., Chari, G., Kamran, H., Akajagbor, E., Salciccioli, L., Kassotis, J., & Stewart, M. (2009). Cardiac repolarization indices in epilepsy patients. *Cardiology*, *114*(4), 255–260.
- Neufeld, K. J., & Thomas, C. (2013). Delirium: definition, epidemiology, and diagnosis. *Journal of Clinical Neurophysiology : Official Publication of the American Electroencephalographic Society*, *30*(5), 438–442. <https://doi.org/10.1097/WNP.0b013e3182a73e31>
- Ngugi, A. K., Bottomley, C., Kleinschmidt, I., Sander, J. W., & Newton, C. R. (2010). Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analytic approach. *Epilepsia*, *51*(5), 883–890. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02481.x>
- Nielsen, J. B., Graff, C., Rasmussen, P. V., Pietersen, A., Lind, B., Olesen, M. S., Struijk, J. J., Haunsø, S., Svendsen, J. H., Køber, L., Gerds, T. A., & Holst, A. G. (2014). Risk prediction of cardiovascular death based on the QTc interval: Evaluating age and gender differences in a large primary care population. *European Heart Journal*, *35*(20), 1335–1344.
- Nilsson, L., Tomson, T., Farahmand, B. Y., Diwan, V., & Persson, P. G. (1997). Cause-specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9,000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia*, *38*(10), 1062–1068. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1997.tb01194.x>
- Nilsson, Lena, Ahlbom, A., Farahmand, B. Y., Asberg, M., & Tomson, T. (2002). Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia*, *43*(6), 644–651. <https://doi.org/10.1046/j.1528-1157.2002.40001.x>
- Nilsson, Lena, Ahlbom, A., Farahmand, B. Y., & Tomson, T. (2003). Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia*, *44*(4), 575–581.
- Nilsson, Lena, Farahmand, B. Y., Persson, P. G., Thiblin, I., & Tomson, T. (1999). Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Lancet*, *353*(9156), 888–893.
- Noseworthy, P. A., Peloso, G. M., Hwang, S. J., Larson, M. G., Levy, D., O'Donnell, C. J., & Newton-Cheh, C. (2012). QT interval and long-term mortality risk in the Framingham heart study. *Annals of Noninvasive Electrocardiology*, *17*(4), 340–348.

- O'Donnell, A., Anderson, P., Newbury-Birch, D., Schulte, B., Schmidt, C., Reimer, J., & Kaner, E. (2013). The impact of brief alcohol interventions in primary healthcare: a systematic review of reviews. *Alcohol and Alcoholism*, *49*(1), 66–78. <https://doi.org/10.1093/alcalc/agt170>
- O'Donoghue, M. F., Goodridge, D. M., Redhead, K., Sander, J. W., & Duncan, J. S. (1999). Assessing the psychosocial consequences of epilepsy: a community-based study. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, *49*(440), 211–214. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10343425>
- O'Keefe, S. T. (1999). Clinical subtypes of delirium in the elderly. *Dementia and Geriatric Cognitive Disorders*, *10*(5), 380–385. <https://doi.org/10.1159/000017174>
- Obeyesekere, M. N., Klein, G. J., Nattel, S., Leong-Sit, P., Gula, L. J., Skanes, A. C., Yee, R., & Krahn, A. D. (2013). A clinical approach to early repolarization. *Circulation*, *127*(15), 1620–1629.
- Odier, C., Nguyen, D. K., Bouthillier, A., Giard, N., Saint-Hilaire, J. M., & Cossette, P. (2009). Potentially life-threatening ictal bradycardia in intractable epilepsy. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, *36*(1), 32–35.
- Odlaug, B. L., Gual, A., DeCourcy, J., Perry, R., Pike, J., Heron, L., & Rehm, J. (2015). Alcohol dependence, co-occurring conditions and attributable burden. *Alcohol and Alcoholism*, *51*(2), 201–209.
- Olafsson, Elias, & Hauser, W. A. (1999). Prevalence of epilepsy in rural Iceland: A population-based study. *Epilepsia*, *40*(11), 1529–1534.
- Olafsson, Elias, Hauser, W. A., & Gudmundsson, G. (1998). Long-term survival of people with unprovoked seizures: A population-based study. *Epilepsia*, *39*(1), 89–92.
- Olafsson, Elias, Hauser, W. A., Ludvigsson, P., & Gudmundsson, G. (1996). Incidence of epilepsy in rural Iceland: A population-based study. *Epilepsia*, *37*(10), 951–955.
- Olafsson, Elias, Ludvigsson, P., Gudmundsson, G., Hesdorffer, D., Kjartansson, O., & Hauser, W. A. (2005). Incidence of unprovoked seizures and epilepsy in Iceland and assessment of the epilepsy syndrome classification: A prospective study. *Lancet Neurology*, *4*(10), 627–634.
- Olberg, H. K., Odland, H. H., Kask, A., & Engelsen, B. A. (2018). A woman in her thirties with seizure relapse after a previous diagnosis of epilepsy. *Tidsskrift for Den Norske Laegeforening : Tidsskrift for Praktisk Medicin, Ny Raekke*, *138*(8). <https://doi.org/10.4045/tidsskr.16.1044>
- Opeskin, K., Burke, M. P., Corder, S. M., & Berkovic, S. F. (1999). Comparison of antiepileptic drug levels in sudden unexpected deaths in epilepsy with deaths from other causes. *Epilepsia*, *40*(12), 1795–1798.
- Opher, C., Coromilas, J., & Hirsch, L. J. (2002). Heart rate and EKG changes in 102 seizures: analysis of influencing factors. *Epilepsy Research*, *52*(2), 117–127. [https://doi.org/10.1016/s0920-1211\(02\)00215-2](https://doi.org/10.1016/s0920-1211(02)00215-2)

- Oppenheimer, S. M., Gelb, A., Girvin, J. P., & Hachinski, V. C. (1992). Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology*, *42*(9), 1727–1732.
- Osborn, J. (1953). Experimental hypothermia; respiratory and blood pH changes in relation to cardiac function. *The American Journal of Physiology*, *175*(3), 389–398.
- Ostrander, L. D., & Weinstein, B. J. (1964). Electrocardiographic Changes After Glucose Ingestion. *Circulation*, *30*, 67–76.
- Oteko-Antón, E., González-Quintela, A., Saborido, J., Torre, J. A., Virgós, A., & Barrio, E. (1997). Prolongation of the QTc interval during alcohol withdrawal syndrome. *Acta Cardiologica*, *52*(3), 285–294.
- Ottman, R., & Lipton, R. B. (1994). Comorbidity of migraine and epilepsy. *Neurology*, *44*(11), 2105–2110.
- Ottman, R., Lipton, R. B., Ettinger, A. B., Cramer, J. A., Reed, M. L., Morrison, A., & Wan, G. J. (2011). Comorbidities of epilepsy: Results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia*, *52*(2), 308–315.
- Õun, A., Haldre, S., & Mägi, M. (2003). Incidence of adult epilepsy in Estonia. *Acta Neurologica Scandinavica*, *108*(4), 245–251.
- Õun, Andre, Haldre, S., & Mägi, M. (2003). Prevalence of adult epilepsy in Estonia. *Epilepsy Research*, *52*(3), 233–242.
- P-Codrea, S., Dalager-Pedersen, S., Baandrup, U., Dam, M., & Vesterby-Charles, A. (2005a). Sudden unexpected death in epilepsy: Is death by seizures a cardiac disease? *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, *26*(2), 99–105. <https://doi.org/10.1097/01.paf.0000159993.01962.c5>
- P-Codrea, S., Dalager-Pedersen, S., Baandrup, U., Dam, M., & Vesterby-Charles, A. (2005b). Sudden unexpected death in epilepsy: Is death by seizures a cardiac disease? *American Journal of Forensic Medicine and Pathology*, *26*(2), 99–105.
- Pack, A. M. (2012). SUDEP: What Are the Risk Factors? Do Seizures or Antiepileptic Drugs Contribute to an Increased Risk? *Epilepsy Currents*, *12*(4), 131–132. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22936881>
- Palmstierna, T. (2001). A model for predicting alcohol withdrawal delirium. *Psychiatric Services (Washington, D.C.)*, *52*(6), 820–823. <https://doi.org/10.1176/appi.ps.52.6.820>
- Parisi, P., Oliva, A., Coll Vidal, M., Partemi, S., Campuzano, O., Iglesias, A., Pisani, D., Pascali, V. L., Paolino, M. C., Villa, M. P., Zara, F., Tassinari, C. A., Striano, P., & Brugada, R. (2013). Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Research*, *105*(3), 415–418.
- Pasaules Banka (World Bank). (2017). *Countries and Economies [tiešsaiste]*. *Pieejams*: <http://data.worldbank.org/?locations=XO-XD>, piekļuve: 10.01.2017.
- Passman, R., & Kadish, A. (2001). Polymorphic ventricular tachycardia, long Q-T syndrome, and torsades de pointes. *Medical Clinics of North America*, *85*(2),

321–341.

- Patel, P. J., Borovski, Y., Killian, A., Verdino, R. J., Epstein, A. E., Callans, D. J., Marchlinski, F. E., & Deo, R. (2016). Optimal QT interval correction formula in sinus tachycardia for identifying cardiovascular and mortality risk: Findings from the Penn Atrial Fibrillation Free study. *Heart Rhythm, 13*(2), 527–535.
- Patel, U., & Pavri, B. B. (2009). Short QT syndrome a review. *Cardiology in Review, 17*(6), 300–303.
- Pennell, P. B. (2009). Hormonal Aspects of Epilepsy. *Neurologic Clinics, 27*(4), 941–965.
- Perini, G. I., Tosin, C., Carraro, C., Bernasconi, G., Canevini, M. P., Canger, R., Pellegrini, A., & Testa, G. (1996). Interictal mood and personality disorders in temporal lobe epilepsy and juvenile myoclonic epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry, 61*(6), 601–605.
<https://doi.org/10.1136/jnnp.61.6.601>
- Perry, E. C. (2014). Inpatient management of acute alcohol withdrawal syndrome. *CNS Drugs, 28*(5), 401–410.
- Persson, H., Kumlien, E., Ericson, M., & Tomson, T. (2006). No apparent effect of surgery for temporal lobe epilepsy on heart rate variability. *Epilepsy Research, 70*(2–3), 127–132.
- Persson, Håkan, Ericson, M., & Tomson, T. (2003). Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research, 57*(1), 69–75. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2003.10.012>
- Phabphal, K., Geater, A., Limapichat, K., Sathirapanya, P., & Setthawatcharawanich, S. (2013). Risk factors of recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. *Seizure, 22*(7), 577–580.
- Pieninkeroinen, I. P., Telakivi, T. M., & Hillborn, M. E. (1992). Outcome in Subjects with Alcohol-Provoked Seizures. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research, 16*(5), 955–959.
- Powell, J. E., & McInness, E. (1994). Alcohol use among older hospital patients: findings from an Australian study. *Drug and Alcohol Review, 13*(1), 5–12.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16840112>
- Powell, K. L., Jones, N. C., Kennard, J. T., Ng, C., Urmaliya, V., Lau, S., Tran, A., Zheng, T., Ozturk, E., Dezs, G., Megatia, I., Delbridge, L. M., Pinault, D., Reid, C. A., White, P. J., & O'Brien, T. J. (2014). HCN channelopathy and cardiac electrophysiologic dysfunction in genetic and acquired rat epilepsy models. *Epilepsia, 55*(4), 609–620.
- Prandota, J., & Iwanczak, F. (1983). Long Q-T syndrome precipitated by atropine and hypokalemia. *Developmental Pharmacology and Therapeutics, 6*(5), 356–364.
- Prince, M., Bryce, R., Albanese, E., Wimo, A., Ribeiro, W., & Ferri, C. P. (2013). The global prevalence of dementia: A systematic review and metaanalysis. *Alzheimer's and Dementia, 9*(1), 63-75.e2.

- Prineas, R. J., Crow, R. S., & Blackburn, H. W. (1982). *The Minnesota code manual of electrocardiographic findings : standards and procedures for measurement and classification*. J. Wright.
- Prineas, R. J., Grandits, G., Rautaharju, P. M., Cohen, J. D., Zhang, Z. M., & Crow, R. S. (2002). Long-term prognostic significance of isolated minor electrocardiographic T-wave abnormalities in middle-aged men free of clinical cardiovascular disease (The Multiple Risk Factor Intervention Trial [MRFIT]). *American Journal of Cardiology*, *90*(12), 1391–1395.
- Pringle, T. H., Scobie, I. N., Murray, R. G., Kesson, C. M., & Maccuish, A. C. (1983). Prolongation of the QT interval during therapeutic starvation: A substrate for malignant arrhythmias. *International Journal of Obesity*, *7*(3), 253–261.
- Priori, S. G., Aliot, E., Blomstrom-Lundqvist, C., Bossaert, L., Breithardt, G., Brugada, P., Camm, A. J., Cappato, R., Cobbe, S. M., Di Mario, C., Maron, B. J., McKenna, W. J., Pedersen, A. K., Ravens, U., Schwartz, P. J., Trusz-Gluza, M., Vardas, P., Wellens, H. J. J., & Zipes, D. P. (2001). Task Force on sudden cardiac death of the European Society of Cardiology. *European Heart Journal*, *22*(16), 1374–1450.
- Priori, Silvia G., Blomstrom-Lundqvist, C., Mazzanti, A., Bloma, N., Borggrefe, M., Camm, J., Elliott, P. M., Fitzsimons, D., Hatala, R., Hindricks, G., Kirchhof, P., Kjeldsen, K., Kuck, K. H., Hernandez-Madrid, A., Nikolaou, N., Norekval, T. M., Spaulding, C., Van Veldhuisen, D. J., Kolh, P., ... Parkhomenko, A. (2015). 2015 ESC Guidelines for the management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death the Task Force for the Management of Patients with Ventricular Arrhythmias and the Prevention of Sudden Cardiac Death of the Europea. *European Heart Journal*, *36*(41), 2793-2867l.
- Priori, Silvia G., Pandit, S. V., Rivolta, I., Berenfeld, O., Ronchetti, E., Dhamoon, A., Napolitano, C., Anumonwo, J., Di Barletta, M. R., Gudapakkam, S., Bosi, G., Stramba-Badiale, M., & Jalife, J. (2005). A novel form of short QT syndrome (SQT3) is caused by a mutation in the KCNJ2 gene. *Circulation Research*, *96*(7), 800–807.
- Priori, Silvia G., Wilde, A. A., Horie, M., Cho, Y., Behr, E. R., Berul, C., Blom, N., Brugada, J., Chiang, C. E., Huikuri, H., Kannankeril, P., Krahn, A., Leenhardt, A., Moss, A., Schwartz, P. J., Shimizu, W., Tomaselli, G., & Tracy, C. (2013a). Executive Summary: HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes. *Heart Rhythm*, *10*(12).
- Priori, Silvia G., Wilde, A. A., Horie, M., Cho, Y., Behr, E. R., Berul, C., Blom, N., Brugada, J., Chiang, C. E., Huikuri, H., Kannankeril, P., Krahn, A., Leenhardt, A., Moss, A., Schwartz, P. J., Shimizu, W., Tomaselli, G., & Tracy, C. (2013b). HRS/EHRA/APHRS Expert Consensus Statement on the Diagnosis and Management of Patients with Inherited Primary Arrhythmia Syndromes: Document endorsed by HRS, EHRA, and APHRS in May 2013 and by ACCF, AHA, PACES, and AEPC in June 2013. *Heart Rhythm*, *10*(12), 1932–1963.

- Pugh, M. J. V., Knoefel, J. E., Mortensen, E. M., Amuan, M. E., Berlowitz, D. R., & Van Cott, A. C. (2009). New-onset epilepsy risk factors in older veterans. *Journal of the American Geriatrics Society*, *57*(2), 237–242.
- Quan, X. Q., Li, S., Liu, R., Kai, Z., Wu, X. F., & Tang, Q. (2016). A meta-analytic review of prevalence for Brugada ECG patterns and the risk for death. *Medicine (United States)*, *95*(50), e5643.
- Rai, D., Kerr, M. P., McManus, S., Jordanova, V., Lewis, G., & Brugha, T. S. (2012). Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia*, *53*(6), 1095–1103. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03500.x>
- RamachandranNair, R., & Jack, S. M. (2016). SUDEP: What do adult patients want to know? *Epilepsy & Behavior*, *64*(Pt A), 195–199. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2016.09.022>
- Rathlev, N. K., D'Onofrio, G., Fish, S. S., Harrison, P. M., Bernstein, E., Hossack, R. W., & Pickens, L. (1994). The lack of efficacy of phenytoin in the prevention of recurrent alcohol-related seizures. *Annals of Emergency Medicine*, *23*(3), 513–518.
- Rathlev, N. K., Ulrich, A., Fish, S. S., & D'Onofrio, G. (2000). Clinical characteristics as predictors of recurrent alcohol-related seizures. *Academic Emergency Medicine*, *7*(8), 886–891.
- Rathlev, N. K., Ulrich, A. S., Delanty, N., & D'Onofrio, G. (2006). Alcohol-related seizures. *Journal of Emergency Medicine*, *31*(2), 157–163.
- Rathlev, N. K., Ulrich, A., Shieh, T. C., Callum, M. G., Bernstein, E., & D'Onofrio, G. (2002). Etiology and weekly occurrence of alcohol-related seizures. *Academic Emergency Medicine*, *9*(8), 824–828.
- Rauscher, G., DeGiorgio, A. C., Miller, P. R., & DeGiorgio, C. M. (2011). Sudden unexpected death in epilepsy associated with progressive deterioration in heart rate variability. *Epilepsy and Behavior*, *21*(1), 103–105.
- Rautaharju, P. M., Surawicz, B., & Gettes, L. S. (2009). AHA/ACCF/HRS recommendations for the standardization and interpretation of the electrocardiogram: Part IV: The ST segment, t and u waves, and the QT interval: A scientific statement from the American Heart Association Electrocardiography and Arrhythmias C. *Circulation*, *119*(10).
- Rautaharju, P. M., Zhang, Z. M., Prineas, R., & Heiss, G. (2004). Assessment of prolonged QT and JT intervals in ventricular conduction defects. *American Journal of Cardiology*, *93*(8), 1017–1021.
- Ravindran, K., Powell, K. L., Todaro, M., & O'Brien, T. J. (2016). The pathophysiology of cardiac dysfunction in epilepsy. *Epilepsy Research*, *127*, 19–29.
- Regier, D. A., Farmer, M. E., Rae, D. S., Locke, B. Z., Keith, S. J., Judd, L. L., & Goodwin, F. K. (1990). Comorbidity of Mental Disorders With Alcohol and Other Drug Abuse: Results From the Epidemiologic Catchment Area (ECA) Study. *JAMA: The Journal of the American Medical Association*, *264*(19),

- Rehm, J. (2016). How should prevalence of alcohol use disorders be assessed globally? *International Journal of Methods in Psychiatric Research*, 25(2), 79–85. <https://doi.org/10.1002/mpr.1508>
- Rehm, J., Baliunas, D., Borges, G. L. G., Graham, K., Irving, H., Kehoe, T., Parry, C. D., Patra, J., Popova, S., Poznyak, V., Roerecke, M., Room, R., Samokhvalov, A. V., & Taylor, B. (2010). The relation between different dimensions of alcohol consumption and burden of disease: An overview. *Addiction*, 105(5), 817–843.
- Remme, C. A., Wever, E. F. D., Wilde, A. A. M., Derksen, R., & Hauer, R. N. W. (2001). Diagnosis and long-term follow-up of the Brugada syndrome in patients with idiopathic ventricular fibrillation. *European Heart Journal*, 22(5), 400–409.
- Reuber, M., Fernández, G., Bauer, J., Helmstaedter, C., & Elger, C. E. (2002). Diagnostic delay in psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology*, 58(3), 493–495. <https://doi.org/10.1212/wnl.58.3.493>
- Ridsdale, L., Robins, D., Fitzgerald, A., Jeffery, S., & McGee, L. (1996). Epilepsy in general practice: patients' psychological symptoms and their perception of stigma. *The British Journal of General Practice : The Journal of the Royal College of General Practitioners*, 46(407), 365–366. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8983258>
- Robertson, M. M., & Trimble, M. R. (1983). Depressive illness in patients with epilepsy: a review. *Epilepsia*, 24 Suppl 2, S109-16. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1983.tb04647.x>
- Robertson, M. M., Trimble, M. R., & Townsend, H. R. (1987). Phenomenology of depression in epilepsy. *Epilepsia*, 28(4), 364–372. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1987.tb03659.x>
- Rocamora, R., Kurthen, M., Lickfett, L., Von Oertzen, J., & Elger, C. E. (2003). Cardiac asystole in epilepsy: Clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia*, 44(2), 179–185.
- Roden, D. M., Woosley, R. L., & Primm, R. K. (1986). Incidence and clinical features of the quinidine-associated long QT syndrome: Implications for patient care. *American Heart Journal*, 111(6), 1088–1093.
- Rodin, E. A., Katz, M., & Lennox, K. (1976). Differences between patients with temporal lobe seizures and those with other forms of epileptic attacks. *Epilepsia*, 17(3), 313–320. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1976.tb03409.x>
- Roerecke, M., & Rehm, J. (2013). Alcohol use disorders and mortality: A systematic review and meta-analysis. *Addiction*, 108(9), 1562–1578.
- Rollin, A., Maury, P., Bongard, V., Sacher, F., Delay, M., Duparc, A., Mondoly, P., Carrié, D., Ferrières, J., & Ruidavets, J. B. (2012). Prevalence, prognosis, and identification of the malignant form of early repolarization pattern in a population-based study. *American Journal of Cardiology*, 110(9), 1302–1308.
- Ronkainen, E., Ansakorpi, H., Huikuri, H. V., Myllylä, V. V., Isojärvi, J. I. T., &

- Korpelainen, J. T. (2005). Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *76*(10), 1382–1386. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2004.053777>
- Rosso, R., Glikson, E., Belhassen, B., Katz, A., Halkin, A., Steinvil, A., & Viskin, S. (2012). Distinguishing “benign” from “malignant early repolarization”: The value of the ST-segment morphology. *Heart Rhythm*, *9*(2), 225–229.
- Roth, G. A., Johnson, C., Abajobir, A., Abd-Allah, F., Abera, S. F., Abyu, G., Ahmed, M., Aksut, B., Alam, T., Alam, K., Alla, F., Alvis-Guzman, N., Amrock, S., Ansari, H., Ärnlöv, J., Asayesh, H., Atey, T. M., Avila-Burgos, L., Awasthi, A., ... Murray, C. (2017). Global, Regional, and National Burden of Cardiovascular Diseases for 10 Causes, 1990 to 2015. *Journal of the American College of Cardiology*, *70*(1), 1–25. <https://doi.org/10.1016/j.jacc.2017.04.052>
- Rudic, B., Schimpf, R., & Borggrefe, M. (2014). Short QT Syndrome - Review of Diagnosis and Treatment. *Arrhythmia & Electrophysiology Review*, *3*(2), 76–79. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26835070>
- Rugg-Gunn, F. J., Simister, R. J., Squirrell, M., Holdright, D. R., & Duncan, P. J. S. (2004). Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: A prospective long-term study. *Lancet*, *364*(9452), 2212–2219.
- Ruthirago, D., Julayanont, P., Karukote, A., Shehabeldin, M., & Nugent, K. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy: ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *International Journal of Neuroscience*, *128*(11), 1052–1060.
- Ryvlin, P., Cucherat, M., & Rheims, S. (2011). Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: A meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *The Lancet Neurology*, *10*(11), 961–968.
- Ryvlin, P., Nashef, L., Lhatoo, S. D., Bateman, L. M., Bird, J., Bleasel, A., Boon, P., Crespel, A., Dworetzky, B. A., Høgenhaven, H., Lerche, H., Maillard, L., Malter, M. P., Marchal, C., Murthy, J. M. K., Nitsche, M., Pataraiia, E., Rabben, T., Rheims, S., ... Tomson, T. (2013). Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): A retrospective study. *The Lancet Neurology*, *12*(10), 966–977. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(13\)70214-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(13)70214-X)
- Ryvlin, P., Nashef, L., & Tomson, T. (2013a). Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia*, *54* Suppl 2, 23–28. <https://doi.org/10.1111/epi.12180>
- Ryvlin, P., Nashef, L., & Tomson, T. (2013b). Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: A realistic goal? *Epilepsia*, *54*, 23–28.
- Saetre, E., Abdelnoor, M., Amlie, J. P., Tossebro, M., Perucca, E., Taubøll, E., Anfinnsen, O. G., Isojärvi, J., & Gjerstad, L. (2009). Cardiac function and antiepileptic drug treatment in the elderly: a comparison between lamotrigine and sustained-release carbamazepine. *Epilepsia*, *50*(8), 1841–1849. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19400874>
- Sagie, A., Larson, M. G., Goldberg, R. J., Bengtson, J. R., & Levy, D. (1992). An

- improved method for adjusting the QT interval for heart rate (the Framingham Heart Study). *The American Journal of Cardiology*, 70(7), 797–801.
- Sanchez-Gistau, V., Pintor, L., Sugranyes, G., Baillés, E., Carreño, M., Donaire, A., Boget, T., Setoain, X., Bargalló, N., & Rumia, J. (2010). Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia*, 51(7), 1309–1313.
<https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2009.02464.x>
- Sander, J. W. A. S., Hart, Y. M., Shorvon, S. D., & Johnson, A. L. (1990). National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *The Lancet*, 336(8726), 1267–1271.
- Savelieva, I., Gang, Y., Guo, X. H., Hnatkova, K., & Malik, M. (1998). Agreement and reproducibility of automatic versus manual measurement of QT interval and QT dispersion. *American Journal of Cardiology*, 81(4), 471–477.
- Scheffer, I. E., Berkovic, S., Capovilla, G., Connolly, M. B., French, J., Guilhoto, L., Hirsch, E., Jain, S., Mathern, G. W., Moshé, S. L., Nordli, D. R., Perucca, E., Tomson, T., Wiebe, S., Zhang, Y. H., & Zuberi, S. M. (2017). ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*, 58(4), 512–521.
- Schernthaner, C., Lindinger, G., Pötzelberger, K., Zeiler, K., & Baumgartner, C. (1999). Autonomic epilepsy - The influence of epileptic discharges on heart rate and rhythm. *Wiener Klinische Wochenschrift*, 111(10), 392–401.
- Schimpf, R., Veltmann, C., Papavassiliu, T., Rudic, B., Göksu, T., Kuschyk, J., Wolpert, C., Antzelevitch, C., Ebner, A., Borggreffe, M., & Brandt, C. (2012). Drug-induced QT-interval shortening following antiepileptic treatment with oral rufinamide. *Heart Rhythm*, 9(5), 776–781.
- Schmidt, D. (2010). Effect of antiepileptic drugs on the postictal state. A critical overview. *Epilepsy & Behavior: E&B*, 19(2), 176–181.
<https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2010.06.019>
- Schouten, E. G., Dekker, J. M., Meppelink, P., Kok, F. J., Vandenbroucke, J. P., & Pool, J. (1991). QT interval prolongation predicts cardiovascular mortality in an apparently healthy population. *Circulation*, 84(4), 1516–1523.
- Schuele, S. U., Bermeo, A. C., Alexopoulos, A. V., Locatelli, E. R., Burgess, R. C., Dinner, D. S., & Foldvary-Schaefer, N. (2007). Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology*, 69(5), 434–441.
- Schwartz, P. J., Moss, A. J., Vincent, G. M., & Crampton, R. S. (1993). Diagnostic criteria for the long QT syndrome: An update. *Circulation*, 88(2), 782–784.
- Schwartz, Peter J., & Malliani, A. (1975). Electrical alternation of the T-wave: Clinical and experimental evidence of its relationship with the sympathetic nervous system and with the long Q-T syndrome. *American Heart Journal*, 89(1), 45–50.
- Schwartz, Peter J., Priori, S. G., Spazzolini, C., Moss, A. J., Vincent, G. M., Napolitano, C., Denjoy, I., Guicheney, P., Breithardt, G., Keating, M. T., Towbin, J. A., Beggs, A. H., Brink, P., Wilde, A. A. M., Toivonen, L., Zareba,

- W., Robinson, J. L., Timothy, K. W., Corfield, V., ... Bloise, R. (2001). Genotype-Phenotype Correlation in the Long-QT Syndrome. *Circulation*, *103*(1), 89–95. <https://doi.org/10.1161/01.CIR.103.1.89>
- Schwartz, Peter J, Ackerman, M. J., George, A. L., & Wilde, A. A. M. (2013). Impact of genetics on the clinical management of channelopathies. *Journal of the American College of Cardiology*, *62*(3), 169–180. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23684683>
- Sechi, G. Pietro, Dessì-Fulgheri, P., Glorioso, N., Volta, G., & Rosati, G. (1985). Myocardial Infarction Complicating Status Epilepticus. *Epilepsia*, *26*(6), 572–576.
- Seidenberg, M., Pulsipher, D. T., & Hermann, B. (2009). Association of epilepsy and comorbid conditions. In *Future Neurology* (Vol. 4, Issue 5, pp. 663–668). <https://doi.org/10.2217/fnl.09.32>
- Seitz, P. F. (1951). The sensorium in delirium tremens and alcoholic hallucinosis. *The American Journal of Psychiatry*, *108*(2), 145.
- Selassie, A. W., Wilson, D. A., Martz, G. U., Smith, G. G., Wagner, J. L., & Wannamaker, B. B. (2014a). Epilepsy beyond seizure: A population-based study of comorbidities. *Epilepsy Research*, *108*(2), 305–315.
- Selassie, A. W., Wilson, D. A., Martz, G. U., Smith, G. G., Wagner, J. L., & Wannamaker, B. B. (2014b). Epilepsy beyond seizure: A population-based study of comorbidities. *Epilepsy Research*, *108*(2), 305–315. <https://doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.12.002>
- Seo, J.-G., Cho, Y. W., Lee, S.-J., Lee, J.-J., Kim, J.-E., Moon, H.-J., & Park, S.-P. (2014). Validation of the generalized anxiety disorder-7 in people with epilepsy: a MEPSY study. *Epilepsy & Behavior: E&B*, *35*, 59–63. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.04.005>
- Sereny, G. (1971). Effects of alcohol on the electrocardiogram. *Circulation*, *44*(4), 558–564.
- Serra-Grima, R., Doñate, M., Álvarez-García, J., Barradas-Pires, A., Ferrero, A., Carballeira, L., Puig, T., Rodríguez, E., & Cinca, J. (2015). Long-term follow-up of early repolarization pattern in elite athletes. *American Journal of Medicine*, *128*(2), 192.e1-192.e9.
- Sethi, K. K., Sethi, K., & Chutani, S. K. (2014). Early repolarisation and J wave syndromes. *Indian Heart Journal*, *66*(4), 443–452.
- Sethi, P., Treece, J., Pai, V., & Onweni, C. (2017). Long QT Syndrome Unveiled by a Fatal Combination of Medications and Electrolyte Abnormalities. *Cureus*, *9*(8), e1581. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29057193>
- Seyal, M., Pascual, F., Lee, C. Y. M., Li, C. S., & Bateman, L. M. (2011). Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia*, *52*(11), 2105–2111.
- Seymour, N., Granbichler, C. A., Polkey, C. E., & Nashef, L. (2012). Mortality after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia*, *53*(2), 267–271.

- Sgarbossa, E. B., Pinski, S. L., Barbagelata, A., Underwood, D. A., Gates, K. B., Topol, E. J., Califf, R. M., & Wagner, G. S. (1996). Electrocardiographic Diagnosis of Evolving Acute Myocardial Infarction in the Presence of Left Bundle-Branch Block. *New England Journal of Medicine*, 334(8), 481–487.
- Shah, A. J., Bhosale, A., Bangar, P., Jain, A., Toadkar, J., Rawat, S., & Kerkar, P. G. (2005a). QTc interval in idiopathic epilepsy [3]. *Journal of Association of Physicians of India*, 53(JUN), 577–578.
- Shah, A. J., Bhosale, A., Bangar, P., Jain, A., Toadkar, J., Rawat, S., & Kerkar, P. G. (2005b). QTc interval in idiopathic epilepsy [3]. In *Journal of Association of Physicians of India* (Vol. 53, Issue JUN, pp. 577–578).
- Shah, M., & Carter, C. (2008). Long QT syndrome: A therapeutic challenge. *Annals of Pediatric Cardiology*, 1(1), 18–26.
<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20300233>
- Shah, R. R. (2010). Drug-induced QT interval shortening: Potential harbinger of proarrhythmia and regulatory perspectives. *British Journal of Pharmacology*, 159(1), 58–69.
- Shankar, R., Jalihal, V., Walker, M., Laugharne, R., McLean, B., Carlyon, E., Hanna, J., Brown, S., Jory, C., Tripp, M., Pace, A., Cox, D., & Brown, S. (2014). A community study in Cornwall UK of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) in a 9-year population sample. *Seizure*, 23(5), 382–385.
- Shapiro, I. M., Neufeld, M. Y., & Korczyn, A. D. (1990). Seizures of unknown origin after the age of 50: vascular risk factors. *Acta Neurologica Scandinavica*, 82(1), 78–80.
- Shaw, J. M., Kolesar, G. S., Sellers, E. M., Kaplan, H. L., & Sandor, P. (1981). Development of optimal treatment tactics for alcohol withdrawal. I. Assessment and effectiveness of supportive care. *Journal of Clinical Psychopharmacology*, 1(6), 382–389.
- Shen, H. Y., Li, T., & Boison, D. (2010). A novel mouse model for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Role of impaired adenosine clearance. *Epilepsia*, 51(3), 465–468.
- Sillanpää, M., & Shinnar, S. (2010). Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *The New England Journal of Medicine*, 363(26), 2522–2529.
<https://doi.org/10.1056/NEJMoa0911610>
- Simon, A., & Cahan, R. (1963). The acute brain syndrome in geriatric patients. *Psychiatr Res Rep*, 16, 8–21.
- Simon, R. P., Graham, B., Bayne, L. L., & Darragh, T. M. (1988). Effect of pulmonary vascular pressure on lung lymph flow following seizures. *Chest*, 93(2), 386–389.
- Simonson, E., Alexander, H., Henschel, A., & Keys, A. (1946). The effect of meals on the electrocardiogram in normal subjects. *American Heart Journal*, 32(2), 202–214.
- Singer, R. B. (2008). Comparative mortality in asymptomatic men issued standard insurance with routine ECG classified as normal or with minor T wave changes.

Journal of Insurance Medicine (New York, N.Y.), 40(3–4), 186–190.

- Singh, N., Singh, H. K., Singh, P. P., & Khan, I. A. (2010). Cocaine-induced torsades de pointes in idiopathic long Q-T syndrome. *American Journal of Therapeutics, 8(4), 299–302.* <https://doi.org/10.1097/00045391-200107000-00012>
- Sinner, M. F., Reinhard, W., Müller, M., Beckmann, B. M., Martens, E., Perz, S., Pfeufer, A., Winogradow, J., Stark, K., Meisinger, C., Wichmann, H. E., Peters, A., Günter, A. J. R., Steinbeck, G., Hengstenberg, C., & Kääb, S. (2010). Association of early repolarization pattern on ECG with risk of cardiac and all-cause mortality: A population-based prospective cohort study (MONICA/KORA). *PLoS Medicine, 7(7).*
- Slimību profilakses un kontroles centrs (SPKC). (2015). *Ieteikumi ģimenes ārstiem alkohola atkarības profilaksē [tiešsaiste].* pieejams: https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/buklets_ieteikumi_gim_arsti_alko_atkaribas_arstesana1.pdf, piekļuve 20.07.2021
- Smith, P. E. M., Howell, S. J. L., Owen, L., & Blumhardt, L. D. (1989). Profiles of instant heart rate during partial seizures. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology, 72(3), 207–217.*
- So, E. L., Bainbridge, J., Buchhalter, J. R., Donalty, J., Donner, E. J., Finucane, A., Graves, N. M., Hirsch, L. J., Montouris, G. D., Temkin, N. R., Wiebe, S., & Sierzant, T. L. (2009). Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation joint task force on sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia, 50(4), 917–922.* <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01906.x>
- So, E. L., Sam, M. C., & Lagerlund, T. L. (2000). Postictal central apnea as a cause of SUDEP: Evidence from near-SUDEP incident. *Epilepsia, 41(11), 1494–1497.* <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.2000.tb00128.x>
- Sokka, A., Olsen, P., Kirjavainen, J., Harju, M., Keski-Nisula, L., Räisänen, S., Heinonen, S., & Kälviäinen, R. (2017). Etiology, syndrome diagnosis, and cognition in childhood-onset epilepsy: A population-based study. *Epilepsia Open, 2(1), 76–83.* <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29750215>
- Sotoodehnia, N., Zivin, A., Bardy, G. H., & Siscovick, D. S. (2001). Reducing mortality from sudden cardiac death in the community: Lessons from epidemiology and clinical applications research. *Cardiovascular Research, 50(2), 197–209.*
- Sperling, M. R., Harris, A., Nei, M., Liporace, J. D., & O'Connor, M. J. (2005). Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia, 46(SUPPL. 11), 49–53.*
- Spodick, D. H. (1992). Reduction of QT-interval imprecision and variance by measuring the JT interval. *The American Journal of Cardiology, 70(1), 103.*
- Stagno, D., Gibson, C., & Breitbart, W. (2004). The delirium subtypes: a review of prevalence, phenomenology, pathophysiology, and treatment response. *Palliative & Supportive Care, 2(2), 171–179.* <https://doi.org/10.1017/s1478951504040234>
- Stecker, E. C., Reinier, K., Marijon, E., Narayanan, K., Teodorescu, C., Uy-Evanado, A., Gunson, K., Jui, J., & Chugh, S. S. (2014). Public health burden of sudden

- cardiac death in the United States. *Circulation: Arrhythmia and Electrophysiology*, 7(2), 212–217. <https://doi.org/10.1161/CIRCEP.113.001034>
- Stirna, A., Tērauds, E., Ārons, M., Kozlovskā, L., Landsmane, I., Skaida, S., Stepens, A., Tirāns, E., & Platkājis, A. (2018). *Klīniskais algoritms- Alkohola abstinences stāvokļa ar delīriju atpazīšana, vadīšana, ārstēšana un aprūpe [tiešsaiste]. pieejams: https://www.spkc.gov.lv/sites/spkc/files/data_content/3.alk_alg_3_alk_delirijs1.pdf, piekļuve 11.2018.*
- Straus, S. M. J. M., Kors, J. A., De Bruin, M. L., Van Der Hooft, C. S., Hofman, A., Heeringa, J., Deckers, J. W., Kingma, J. H., Sturkenboom, M. C. J. M., Stricker, B. H. C., & Witteman, J. C. M. (2006). Prolonged QTc interval and risk of sudden cardiac death in a population of older adults. *Journal of the American College of Cardiology*, 47(2), 362–367.
- Strine, T. W., Kobau, R., Chapman, D. P., Thurman, D. J., Price, P., & Balluz, L. S. (2005). Psychological distress, comorbidities, and health behaviors among U.S. adults with seizures: Results from the 2002 National Health Interview Survey. *Epilepsia*, 46(7), 1133–1139.
- Sullivan, J. T., Sykora, K., Schneiderman, J., Naranjo, C. A., & Sellers, E. M. (1989). Assessment of Alcohol Withdrawal: the revised clinical institute withdrawal assessment for alcohol scale (CIWA-Ar). *British Journal of Addiction*, 84(11), 1353–1357.
- Surawicz, B., & MacFarlane, P. W. (2011). Inappropriate and confusing electrocardiographic terms: J-wave syndromes and early repolarization. *Journal of the American College of Cardiology*, 57(15), 1584–1586.
- Surges, R., Adjei, P., Kallis, C., Erhuero, J., Scott, C. A., Bell, G. S., Sander, J. W., & Walker, M. C. (2010). Pathologic cardiac repolarization in pharmacoresistant epilepsy and its potential role in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia*, 51(2), 233–242.
- Surges, R., Scott, C. A., & Walker, M. C. (2010). Enhanced QT shortening and persistent tachycardia after generalized seizures. *Neurology*, 74(5), 421–426. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20124208>
- Taggart, N. W., Haglund, C. M., Tester, D. J., & Ackerman, M. J. (2007). Diagnostic miscues in congenital long-QT syndrome. *Circulation*, 115(20), 2613–2620.
- Tan, H. L. (2006). Sodium channel variants in heart disease: Expanding horizons. *Journal of Cardiovascular Electrophysiology*, 17(SUPPL. 1).
- Tao, J. X., Yung, I., Lee, A., Rose, S., Jacobsen, J., & Ebersole, J. S. (2013). Tonic phase of a generalized convulsive seizure is an independent predictor of postictal generalized EEG suppression. *Epilepsia*, 54(5), 858–865.
- Tardy, B., Lafond, P., Convers, P., Page, Y., Zeni, F., Viallon, A., Laurent, B., Barral, F. G., & Bertrand, J. C. (1995). Adult first generalized seizure: etiology, biological tests, EEG, CT scan, in an ED. *The American Journal of Emergency Medicine*, 13(1), 1–5. [https://doi.org/10.1016/0735-6757\(95\)90229-5](https://doi.org/10.1016/0735-6757(95)90229-5)
- Tavee, J., & Morris, H. (2008). Severe postictal laryngospasm as a potential

- mechanism for sudden unexpected death in epilepsy: A near-miss in an EMU. *Epilepsia*, 49(12), 2113–2117.
- Tavernor, S. J., Brown, S. W., Tavernor, R. M. E., & Gifford, C. (1996). Electrocardiograph QT lengthening associated with epileptiform EEG discharges - A role in sudden unexplained death in epilepsy? *Seizure*, 5(1), 79–83.
- Teh, H. S., Tan, H. J., Loo, C. Y., & Raymond, A. A. (2007a). Short QTc in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Medical Journal of Malaysia*, 62(2), 104–108.
- Teh, H. S., Tan, H. J., Loo, C. Y., & Raymond, A. A. (2007b). Short QTc in epilepsy patients without cardiac symptoms. *Medical Journal of Malaysia*, 62(2), 104–108.
- Télliez-Zenteno, J. F., Matijevic, S., & Wiebe, S. (2005). Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia*, 46(12), 1955–1962.
- Télliez-Zenteno, J. F., Patten, S. B., Jetté, N., Williams, J., & Wiebe, S. (2007). Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia*, 48(12), 2336–2344. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2007.01222.x>
- Templin, C., Ghadri, J. R., Rougier, J. S., Baumer, A., Kaplan, V., Albesa, M., Sticht, H., Rauch, A., Puleo, C., Hu, D., Barajas-Martinez, H., Antzelevitch, C., Lüscher, T. F., Abriel, H., & Duru, F. (2011). Identification of a novel loss-of-function calcium channel gene mutation in short QT syndrome (SQTS6). *European Heart Journal*, 32(9), 1077–1088.
- Terrence, C. F., Rao, G. R., & Perper, J. A. (1981). Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Annals of Neurology*, 9(5), 458–464.
- Thom, M., Michalak, Z., Wright, G., Dawson, T., Hilton, D., Joshi, A., Diehl, B., Koepp, M., Lhatoo, S., Sander, J. W., & Sisodiya, S. M. (2016). Audit of practice in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) post mortems and neuropathological findings. *Neuropathology and Applied Neurobiology*, 42(5), 463–476.
- Thurman, D. J., Hesdorffer, D. C., & French, J. A. (2014). Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*, 55(10), 1479–1485.
- Tigaran, S., Rasmussen, V., Dam, M., Pedersen, S., Høgenhaven, H., & Friberg, B. (1997). ECG changes in epilepsy patients. *Acta Neurologica Scandinavica*, 96(2), 72–75.
- Tigaran, Simona, Mølgaard, H., McClelland, R., Dam, M., & Jaffe, A. S. (2003). Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology*, 60(3), 492–495.
- Tikkanen, J. T., Junttila, M. J., Anttonen, O., Aro, A. L., Luttinen, S., Kerola, T., Sager, S. J., Rissanen, H. A., Myerburg, R. J., Reunanen, A., & Huikuri, H. V. (2011). Early repolarization: Electrocardiographic phenotypes associated with favorable long-term outcome. *Circulation*, 123(23), 2666–2673.
- Todorova, K. S., & Velikova, V. S. (2012). The validity of the hamilton depression

- rating scale as a screening and diagnostic instrument for depression in patients with epilepsy. *Journal of IMAB - Annual Proceeding (Scientific Papers)*, 18, 3(2012), 305–307. <https://doi.org/10.5272/jimab.2012183.305>
- Tolou-Ghamari, Z., Zare, M., Habibabadi, J. M., & Najafi, M.-R. (2013). Antiepileptic drugs: a consideration of clinical and biochemical outcome in patients with epilepsy. *International Journal of Preventive Medicine*, 4(Suppl 2), S330-7. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23776747>
- Tomson, T. (2000). Mortality in epilepsy. *Journal of Neurology*, 247(1), 15–21. <https://doi.org/10.1007/s004150050004>
- Tomson, Torbjörn, Ericson, M., Ihrman, C., & Lindblad, L. E. (1998). Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research*, 30(1), 77–83.
- Tomson, Torbjörn, Nashef, L., & Ryvlin, P. (2008). Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *The Lancet Neurology*, 7(11), 1021–1031.
- Tomson, Torbjorn, Walczak, T., Sillanpaa, M., & Sander, J. W. A. S. (2005). Sudden unexpected death in epilepsy: A review of incidence and risk factors. *Epilepsia*, 46(SUPPL. 11), 54–61.
- Tonberg, A., Harden, J., McLellan, A., Chin, R. F. M., & Duncan, S. (2015). A qualitative study of the reactions of young adults with epilepsy to SUDEP disclosure, perceptions of risks, views on the timing of disclosure, and behavioural change. *Epilepsy & Behavior : E&B*, 42, 98–106. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.018>
- Torta, R., & Keller, R. (1999). Behavioral, psychotic, and anxiety disorders in epilepsy: etiology, clinical features, and therapeutic implications. *Epilepsia*, 40 Suppl 1, S2-20. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00883.x>
- Tristani-Firouzi, M., Chen, J., Mitcheson, J. S., & Sanguinetti, M. C. (2001). Molecular biology of K⁺ channels and their role in cardiac arrhythmias. *American Journal of Medicine*, 110(1), 50–59.
- Tsuji, T., Takahashi, S., & Shinosaki, K. (2011). Effect of Lamotrigine on Preventing Postictal Psychosis. *Journal of the Japan Epilepsy Society*, 29, 59–63. <https://doi.org/10.3805/jjes.29.59>
- Tu, E., Bagnall, R. D., Dufrou, J., & Semsarian, C. (2011). Post-mortem review and genetic analysis of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) cases. *Brain Pathology (Zurich, Switzerland)*, 21(2), 201–208. <https://doi.org/10.1111/j.1750-3639.2010.00438.x>
- Turner, R. C., Lichstein, P. R., Peden, J. G., Busher, J. T., & Waivers, L. E. (1989). Alcohol withdrawal syndromes: a review of pathophysiology, clinical presentation, and treatment. *Journal of General Internal Medicine*, 4(5), 432–444. <https://doi.org/10.1007/BF02599697>
- Tutor-Crespo, M. J., Hermida, J., & Tutor, J. C. (2007). Relation of blood platelet count during carbamazepine and oxcarbazepine treatment with daily dose, and serum concentrations of carbamazepine, carbamazepine-10, 11-epoxide, and 10-hydroxycarbamazepine. *Biomedical Papers of the Medical Faculty of the*

- University Palacky, Olomouc, Czechoslovakia, 151(1), 91–94.*
<https://doi.org/10.5507/bp.2007.016>
- Van Der Lende, M., Surges, R., Sander, J. W., & Thijs, R. D. (2016). Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry, 87(1), 69–74.*
- Vandenberk, B., Vandael, E., Robyns, T., Vandenberghe, J., Garweg, C., Foulon, V., Ector, J., & Willems, R. (2016). Which QT correction formulae to use for QT monitoring? *Journal of the American Heart Association, 5(6).*
- Vegni, E., Leone, D., Canevini, M. P., Tinuper, P., & Moja, E. A. (2011). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a pilot study on truth telling among Italian epileptologists. *Neurological Sciences : Official Journal of the Italian Neurological Society and of the Italian Society of Clinical Neurophysiology, 32(2), 331–335.* <https://doi.org/10.1007/s10072-010-0365-7>
- Velagapudi, P., Turagam, M., Laurence, T., & Kocheril, A. (2012). Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Pacing and Clinical Electrophysiology : PACE, 35(3), 363–370.*
<https://doi.org/10.1111/j.1540-8159.2011.03276.x>
- Verrier, R. L., Pang, T. D., Nearing, B. D., & Schachter, S. C. (2020). The Epileptic Heart: Concept and clinical evidence. In *Epilepsy and Behavior* (Vol. 105). Academic Press Inc. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2020.106946>
- Victor, M., & Brausch, C. (1967). The Role of Abstinence in the Genesis of Alcoholic Epilepsy. *Epilepsia, 8(1), 1–20.*
- Vinyoles, E., Soldevila, N., Torras, J., Olona, N., & de la Figuera, M. (2015). Prognostic value of non-specific ST-T changes and left ventricular hypertrophy electrocardiographic criteria in hypertensive patients: 16-year follow-up results from the MINACOR cohort. *BMC Cardiovascular Disorders, 15(1).*
- Voitkāne, S., & Mieziņe, S. (2001). Pirmā kursa studentu adaptācijas problēmas. *Baltijas Psiholoģijas Žurnāls, 2, 43–58.*
- Vyas, H., Hejlik, J., & Ackerman, M. J. (2006). Epinephrine QT stress testing in the evaluation of congenital long-QT syndrome: Diagnostic accuracy of the paradoxical QT response. *Circulation, 113(11), 1385–1392.*
- Wadstein, J., & Skude, G. (1978). Does hypokalaemia precede delirium tremens? *Lancet (London, England), 2(8089), 549–550.* [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(78\)92883-0](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(78)92883-0)
- Walczak, T. S., Leppik, I. E., D'Amelio, M., Rarick, J., So, E., Ahman, P., Ruggles, K., Cascino, G. D., Annegers, J. F., & Hauser, W. A. (2001). Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology, 56(4), 519–525.*
- Walsh, J. A., Prineas, R., Soliman, E. Z., Liu, K., Ning, H., Daviglus, M. L., & Lloyd-Jones, D. M. (2013). Association of isolated minor non-specific ST-segment and T-wave abnormalities with subclinical atherosclerosis in a middle-aged, biracial population: Coronary Artery Risk Development in Young Adults (CARDIA) study. *European Journal of Preventive Cardiology, 20(6), 1035–1041.*

- Wang, H., Peng, J., Wang, B., Lu, X., Zheng, J. Z., Wang, K., Tu, X. M., & Feng, C. (2017). Inconsistency Between Univariate and Multiple Logistic Regressions. *Shanghai Archives of Psychiatry*, *29*(2), 124–128. <https://doi.org/10.11919/j.issn.1002-0829.217031>
- Wannamaker, B. B. (1985). Autonomic Nervous System and Epilepsy. *Epilepsia*, *26*, S31–S39.
- Weil, A. (1956). Ictal depression and anxiety in temporal lobe disorders. *The American Journal of Psychiatry*, *113*(2), 149–157. <https://doi.org/10.1176/ajp.113.2.149>
- Wetterling, T., Kanitz, R. D., Veltrup, C., & Driessen, M. (1994). Clinical predictors of alcohol withdrawal delirium. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *18*(5), 1100–1102. <https://doi.org/10.1111/j.1530-0277.1994.tb00087.x>
- Wiegartz, P., Seidenberg, M., Woodard, A., Gidal, B., & Hermann, B. (1999). Co-morbid psychiatric disorder in chronic epilepsy: recognition and etiology of depression. *Neurology*, *53*(5 Suppl 2), S3-8. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10496228>
- Wilde, A. A. M., Antzelevitch, C., Borggrefe, M., Brugada, J., Brugada, R., Brugada, P., Corrado, D., Hauer, R. N. W., Kass, R. S., Nademanee, K., Priori, S. G., & Towbin, J. A. (2002). Proposed diagnostic criteria for the Brugada syndrome. *European Heart Journal*, *23*(21), 1648–1654.
- Williams, D. (1956). The structure of emotions reflected in epileptic experiences. *Brain : A Journal of Neurology*, *79*(1), 29–67. <https://doi.org/10.1093/brain/79.1.29>
- Williams, David, Lewis, J., & McBride, A. (2001). A comparison of rating scales for the alcohol-withdrawal syndrome. *Alcohol and Alcoholism*, *36*(2), 104–108.
- Williams, J., Lawthom, C., Dunstan, F. D., Dawson, T. P., Kerr, M. P., Wilson, J. F., & Smith, P. E. M. (2006). Variability of antiepileptic medication taking behaviour in sudden unexplained death in epilepsy: Hair analysis at autopsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, *77*(4), 481–484.
- Williams, N. (2014). The CAGE questionnaire. *Occupational Medicine*, *64*(6), 473–474.
- Wittchen, H. U., Jacobi, F., Rehm, J., Gustavsson, A., Svensson, M., Jönsson, B., Olesen, J., Allgulander, C., Alonso, J., Faravelli, C., Fratiglioni, L., Jennum, P., Lieb, R., Maercker, A., van Os, J., Preisig, M., Salvador-Carulla, L., Simon, R., & Steinhausen, H.-C. (2011). The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *European Neuropsychopharmacology : The Journal of the European College of Neuropsychopharmacology*, *21*(9), 655–679. <https://doi.org/10.1016/j.euroneuro.2011.07.018>
- Wojnar, M., Wasilewski, D., Matsumoto, H., & Cedro, A. (1997). Differences in the course of alcohol withdrawal in women and men: a Polish sample. *Alcoholism, Clinical and Experimental Research*, *21*(8), 1351–1355. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9394103>

- Wong, S. H., Adams, P., & Jackson, M. (2008). The electrocardiograph (ECG) in a first seizure clinic. *Seizure*, *17*(8), 707–710.
- Woodford, H. J., George, J., & Jackson, M. (2015). Non-convulsive status epilepticus: a practical approach to diagnosis in confused older people. *Postgraduate Medical Journal*, *91*(1081), 655–661. <https://doi.org/10.1136/postgradmedj-2015-133537>
- World Health Organization (WHO). (1993). *The ICD-10 classification of mental and behavioural disorders : diagnostic criteria for research* (p. 248). World Health Organization. <https://apps.who.int/iris/handle/10665/37108>
- World Health Organization (WHO). (2017). *Global status report on alcohol and health 2014 [tiešsaiste]. Pieejams: http://www.who.int/substance_abuse/publications/global_alcohol_report/en/, piekļuve 12.05.2017.*
- Wu, S. H., Lin, X. X., Cheng, Y. J., Qiang, C. C., & Zhang, J. (2013). Early repolarization pattern and risk for arrhythmia death: A meta-analysis. *Journal of the American College of Cardiology*, *61*(6), 645–650.
- Xu, Z., Ayyappan, S., & Seneviratne, U. (2015). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy & Behavior : E&B*, *42*, 29–34. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2014.11.007>
- Yap, Y. G., & Camm, A. J. (2003). Drug induced QT prolongation and torsades de pointes. *Heart*, *89*(11), 1363–1372.
- Yokoyama, A., Ishii, H., Takagi, T., Hori, S., Matsushita, S., Onishi, S., Katsukawa, F., Takei, I., Kato, S., Maruyama, K., & Tsuchiya, M. (1992). Prolonged QT Interval in Alcoholic Autonomic Nervous Dysfunction. *Alcoholism: Clinical and Experimental Research*, *16*(6), 1090–1092.
- Zamorano-León, J. J., Yañez, R., Jaime, G., Rodriguez-Sierra, P., Calatrava-Ledrado, L., Alvarez-Granada, R. R., Mateos-Cáceres, P. J., MacAya, C., & López-Farré, A. J. (2012). KCNH2 gene mutation: A potential link between epilepsy and long QT-2 syndrome. *Journal of Neurogenetics*, *26*(3–4), 382–386. <https://doi.org/10.3109/01677063.2012.674993>
- Zareba, W., Moss, A. J., Schwartz, P. J., Vincent, G. M., Robinson, J. L., Priori, S. G., Benhorin, J., Locati, E. H., Towbin, J. A., Keating, M. T., Lehmann, M. H., Hall, W. J., Andrews, M. L., Napolitano, C., Timothy, K., Zhang, L., Medina, A., & MacCluer, J. W. (1998). Influence of the Genotype on the Clinical Course of the Long-QT Syndrome. *New England Journal of Medicine*, *339*(14), 960–965.
- Zhang, L., Timothy, K. W., Vincent, G. M., Lehmann, M. H., Fox, J., Giuli, L. C., Shen, J., Splawski, I., Priori, S. G., Compton, S. J., Yanowitz, F., Benhorin, J., Moss, A. J., Schwartz, P. J., Robinson, J. L., Wang, Q., Zareba, W., Keating, M. T., Towbin, J. A., ... Medina, A. (2000). Spectrum of ST-T-wave patterns and repolarization parameters in congenital long-QT syndrome: ECG findings identify genotypes. *Circulation*, *102*(23), 2849–2855.
- Zhang, Y., Post, W. S., Dalal, D., Blasco-Colmenares, E., Tomaselli, G. F., & Guallar, E. (2011). Coffee, alcohol, smoking, physical activity and QT interval

duration: Results from the Third National Health and Nutrition examination Survey. *PLoS ONE*, 6(2).

Zipes, D. P. (1991). The long QT interval syndrome. A Rosetta stone for sympathetic related ventricular tachyarrhythmias. *Circulation*, 84(3), 1414–1419.

Zipes, Douglas P., Camm, A. J., Borggrefe, M., Buxton, A. E., Chaitman, B., Fromer, M., Gregoratos, G., Klein, G., Moss, A. J., Myerburg, R. J., Priori, S. G., Quinones, M. A., Roden, D. M., Silka, M. J., & Tracy, C. (2006). ACC/AHA/ESC 2006 guidelines for management of patients with ventricular arrhythmias and the prevention of sudden cardiac death: A report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force and the European Society of Cardiology Com. *Circulation*, 114(10).

Pateicības

Pateicos par atbalstu savai ģimenei, savai sievai un šeit nosauktajiem cilvēkiem:

Prof. Ināra Logina

Prof. Valdis Folkmanis

Prof. Ludmila Vīksna

Prof. Guntis Karelis

Prof. Egils Vītols

Dr. med. Pauls Auce

Dr. med. Elīna Pūcīte

Dr. Lelde Liepiņa

Dr. Evija Gūtmane

Dr. Linda Kande

Dr. Anastasija Degtjarjova

Pielikumi

1. pielikums



Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 12-A/14
04.09.2014.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums : Komorbiditāte un riska faktori epilepsijas un akūtu simptomātisku krampju lēkmju gadījumā

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Normunds Sūna

Pētījuma pieteikuma iesniedzēja darba vieta: SIA „Rīgas Austrumu klīniskā universitātes slimnīca”

SIA “Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas” atbalsta fonda Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komiteja (sēdes prot. 08/14., 04.09.14.) ir izvērtējusi plānotā zinātniskā pētījuma nozīmi un mērķi, iesniedzēja sniegto paredzamā ieguvuma un riska novērtējumu un tā pamatotību. Balstoties uz iesniegto dokumentu izvērtējumu, komiteja nolēma izteikt:

- pozitīvu atzinumu
- negatīvu atzinumu, ar iespēju veikt izmaiņas un iesniegt pieteikumu atkārtoti
- negatīvu atzinumu

par pieteikuma atbilstību zinātnisko pētījumu ētikas prasībām.

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis

2. pielikums

Cien. kolēģi! Lūdzu sniegt atbildes par Jūsu šibrīža praktisko pieredzi, lai varētu izdarīt objektīvus secinājumus par rekomendācijām par informētības nepieciešamību.

1. Specialitāte: <input type="checkbox"/> Neirologs <input type="checkbox"/> Bērnu neirologs <input type="checkbox"/> Rezidents <input type="checkbox"/> Cita specialitāte (ierakstiet): _____	2. Dzimums: <input type="checkbox"/> Siev ; <input type="checkbox"/> Vīr. 3. Vecums: _____ 4. Darba vieta: <input type="checkbox"/> Rīga un raj. <input type="checkbox"/> Ārpus Rīgas. 5. Konsultējat pacientus: <input type="checkbox"/> Slimnīca; <input type="checkbox"/> Poliklīnika; <input type="checkbox"/> Gan slimnīca, gan polikl.	
6. Kā Jūs raksturotu savas zināšanas par SUDEP sindromu: <input type="checkbox"/> Nav dzirdēts; <input type="checkbox"/> Minimālas (dzirdēts, bet nespētu pastāstīt); <input type="checkbox"/> Labas, orientējos;		
6.1. Kura definīcija visprecīzāk atbilst SUDEP sindromam:		
<input type="checkbox"/> Pēkšņa nāve lēkmes laikā epilepsijas citādi veselam pacientam; <input type="checkbox"/> Pēkšņa nāve lēkmes laikā epilepsijas pacientam ar kardiālu patoloģiju. <input type="checkbox"/> Pēkšņa nāve lēkmes laikā dēļ traumas, aizrīšanās, noslīkšanas. <input type="checkbox"/> Pēkšņa nāve lēkmes laikā, ja status epilepticus nav nokupējams.		
7. Vai Jūs informējat savus pacientus ar epilepsiju par SUDEP? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē (Ja „Nē”, pārejiet uz jautājumu Nr. 9.)		
8. Vai Jūs informējat visus pacientus: <input type="checkbox"/> Visus; <input type="checkbox"/> Atsevišķas grupas.		
9. Ja esat ārsts, kurš <u>informē</u> pacientus par SUDEP, atbildiet, kuras pacientu grupas no nosauktajām ir tās, kuras Jūs informējat, bet neatzīmējiet, kuras būtu jāinformē: Ja esat ārsts, kurš pacientus <u>neinformē</u> par SUDEP, kuras ir pacientu grupas, kuras būtu jāinformē par SUDEP:		
<input type="checkbox"/> Pacienta vecumā 0 – 18 gadi;	<input type="checkbox"/> Pacienta vecumā 20 - 40 gadi	<input type="checkbox"/> Pacienta vecumā 45 - 65 gadi
<input type="checkbox"/> Arteriālā hipertensija	<input type="checkbox"/> Nav arteriālās hipertensijas	<input type="checkbox"/> Mirdzaritmija
<input type="checkbox"/> Nav mirdzaritmijas	<input type="checkbox"/> Alkohola lietošana	<input type="checkbox"/> Alkoholu nelieto
<input type="checkbox"/> Ģeneralizētas toniski-kloniskas lēkmes	<input type="checkbox"/> Kompleksas parciālas lēkmes	<input type="checkbox"/> Absansu, atipisku absansu, ģeneralizētas miokloniskas
<input type="checkbox"/> Lēkmes >4x mēnesī (>1x nedēļā)	<input type="checkbox"/> Lēkmes >2x līdz 4x mēnesī	<input type="checkbox"/> Lēkmes 1-2x mēnesī
<input type="checkbox"/> Lēkmes tikai dienā	<input type="checkbox"/> Lēkmes naktī	<input type="checkbox"/> Vīrieši <input type="checkbox"/> Sievietes
<input type="checkbox"/> 1 pretepilepsijas medikamenta lietošana	<input type="checkbox"/> 2 pretepilepsijas medikamentu lietošana	<input type="checkbox"/> 3 pretepilepsijas medikamentu lietošana
<input type="checkbox"/> Maksimālās medikamentu devas	<input type="checkbox"/> Terapeitiskas medikamentu devas	<input type="checkbox"/> Subterapeitiskas medikamentu devas
<input type="checkbox"/> Līdzestīgs pacients	<input type="checkbox"/> Nelīdzestīgs pacients	<input type="checkbox"/> Medikantu rezistence
<input type="checkbox"/> Laba epilepsijas kontrole	<input type="checkbox"/> Laba kontrole, bet „izlaušanās lēkmes”	<input type="checkbox"/> Smēķē <input type="checkbox"/> Nesmēķē
<input type="checkbox"/> Lēkmes laikā ādas piesarkums	<input type="checkbox"/> Lēkmes laikā ādas cianoze	<input type="checkbox"/> Lēkmes laikā ādas bālums

10. Kad, jūsuprāt, pacients būtu jāinformē par SUDEP? <input type="checkbox"/> Epilepsijas diagnozes uzstādīšanas brīdī <input type="checkbox"/> Ja ir SUDEP riska faktori <input type="checkbox"/> Nav jāinformē		
11. Kāda, jūsuprāt, ir pacienta informētības par SUDEP ietekme uz sekojošiem faktoriem: Līdzestības uzlabošanās <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/> Nezinu Ārstēšanas efektivitātes uzlabošanās <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/> Nezinu Pacienta dzīves kvalitātes izmaiņas <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/> Nezinu Modificējamo SUDEP risku ietekmes mazināšana <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē <input type="checkbox"/> Nezinu		
12. Vai, jūsuprāt, pacienta informētība par SUDEP var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti, radot pastāvīgu trauksmi? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		
13. Vai, jūsuprāt, pacienta informētība par SUDEP var negatīvi ietekmēt pacienta dzīves kvalitāti, liekot kardināli mainīt dzīves ieradumus? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		
14. Vai, jūsuprāt, informētības par SUDEP negatīvā ietekme uz pacienta dzīves kvalitāti ir pietiekams iemesls, lai pacientu par to neinformētu? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		
15. Vai, jūsuprāt, pacientam ir tiesības pašam izlemt par informētības nepieciešamību tādā apjomā, kādā viņš/a vēlas dzirdēt? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		
16. Vai Jūs savā praksē esat saskārušies ar pacientu neapmierinātību par informēšanu par SUDEP? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		
17. Kādi preventīvi pasākumi ir rekomendējami ar SUDEP saistīto risku mazināšanai?		
<input type="checkbox"/> Monoterapija	<input type="checkbox"/> Polifarmakoterapija (>2 medikamenti)	<input type="checkbox"/> Epilepsijas ķirurģija
<input type="checkbox"/> Regulāra sportošana	<input type="checkbox"/> Fiziskās aktivitātes mazināšana	<input type="checkbox"/> Stresa mazināšana
<input type="checkbox"/> Gulēšana atsevišķi	<input type="checkbox"/> Gulēšana ar kādu vienā istabā	<input type="checkbox"/> Atkārtota slimnieka apskate pa nakti
<input type="checkbox"/> Hipertensijas kontrole	<input type="checkbox"/> Mirdzaritmijas kontrole	<input type="checkbox"/> Postiktālas skābekļa inhalācijas
<input type="checkbox"/> Pacienta izglītošana	<input type="checkbox"/> Pacienta motivācija	<input type="checkbox"/> Ģimenes izglītošana
<input type="checkbox"/> Atraumatiskas vides pielāgošana	<input type="checkbox"/> Speciālu epilepsijas ķiveru (galvas aizsargu) lietošana	<input type="checkbox"/> Smēķēšanas atmešana
<input type="checkbox"/> Gulēšana uz muguras	<input type="checkbox"/> Gulēšana uz sāniem	<input type="checkbox"/> Spilvena lietošana
18. Vai Jūsu praksē ir bijis kāds SUDEP pacients? <input type="checkbox"/> Jā <input type="checkbox"/> Nē		

Paldies par atbildēm un atsaucību!

Pacientu informētības par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu aptaujas anketa.

1. Jūsu dzimums:

- Sieviete
- Vīrietis

2. Jūsu vecums:

- 18-25
- 26-50
- 51-75
- >75

3. Jūsu nodarbošanās (pacients nosauc vai rakstiski norāda nodarbošanos, pētnieks veic attiecīgo grupēšanu): _____

1.pamatgrupa – profesijas, kuru pamatuzdevumi ir valsts politikas izstrādāšana un formulēšana, valsts un uzņēmumu politikas, tās īstenošanas pasākumu izpildes organizēšana;

2.pamatgrupa – profesijas, kurās nepieciešamas teorētiskās un profesionālās zināšanas dabas, sociālajās un humanitārajās zinātnēs, kā arī prasme risināt teorētiskas problēmas;

3.pamatgrupa – profesijas, kurās nepieciešamas tehniskās zināšanas un pieredze vienā vai vairākās tehnikas, dabas, sociālo vai humanitāro zinātņu nozarēs;

4.pamatgrupa - profesijas, kurās nepieciešamas zināšanas un prasme iegūt un lietot informāciju, lai nodrošinātu dokumentu pārvaldību, informācijas pakalpojumus, prasmi strādāt ar biroja tehniku, izpildītu operācijas ar naudu;

5.pamatgrupa – profesijas, kurās nepieciešamas zināšanas un pieredze iedzīvotāju, pasūtītāju, pircēju apkalpošanā, preču pārdošanā;

6.pamatgrupa – profesijas, kurās vajadzīgas zināšanas un pieredze lauksaimniecības, mežsaimniecības un zivkopības darbos;

7.pamatgrupa – profesijas, kurās ir svarīgas zināšanas, pieredze un prasme, kā arī spēja orientēties darba procesā izmantojamos materiālos, darbarīkos un tehnoloģijā;

8.pamatgrupa – profesijas, kurās nepieciešamas zināšanas un pieredze augsti automatizētu, kā arī citu rūpniecisko mašīnu un iekārtu izmantošanā;

9.pamatgrupa – vienkāršu darbu profesijas.

10.Nestrādā/pensionēts.

4. Jūsu izglītības līmenis:

- Pamatizglītība
- Vidējā izglītība
- Vidējā speciālā izglītība
- Augstākā izglītība

5. Cik ilgi Jūs slimojat ar epilepsiju?

- < 1 gadu
- 1 – 5
- 6 – 10
- 11 – 20
- > 20

6. Jūs savu epilepsijas saslimšanu raksturotu kā:

- Vairāk nav lēkmju
- Lēkmes tiek labi kontrolētas, ir retas atsevišķas lēkmes
- Lēkmju kontrole ir slikta, biežas lēkmes, zāles palīdz daļēji
- Nekāda efekta no zālēm

7. Attiecībā uz epilepsiju, cik daudz jūs vēlētos zināt par saslimšanu?

- Maksimāli daudz informācijas
- Mērenu informācijas apjomu
- Minimālu informācijas apjomu

8. No kā Jūs līdz šim esat saņēmis visvairāk interesējošās informācijas par epilepsiju?

- No neirologa
- No ģimenes ārsta
- No plašsaziņas līdzekļiem/interneta
- No paziņām, radiem.

9. Vai uzskatāt, ka ārstam jāsniedz informācija pacientam par veselībai nozīmīgiem riskiem epilepsijas gadījumā (piem., traumas, sliktu ārstēšanas prognozi, risku grūtniecībai, iespēju nomirt?)

- Jā
- Nē
- Tikai, ja pacients to vēlas
- Tikai pacientiem ar augstu risku

10. Kā Jūs raksturotu iepriekš saņemto informāciju no ārstiem par veselībai nozīmīgiem riskiem epilepsijas gadījumā (piem., traumas, sliktu ārstēšanas prognozi, risku grūtniecībai, iespēju nomirt?)

- Neesmu saņēmis nekādu informāciju
- Minimāli informēts
- Daļēji, bet nepietiekami informēts
- Esmu saņēmis pietiekamu informācijas apjomu

11. Vai, jūsu prāt, cilvēkam ar epilepsiju ir lielāks risks pēkšņai nāvei nekā tiem, kuriem epilepsijas nav?

- Jā
- Nē

12. Ja Jums kā pacientam ar epilepsiju būtu lielāks risks pēkšņai nāvei, vai Jūs vēlētos saņemt plašāku informāciju?

- Jā
- Nē

13. Vai Jūs kādreiz esat dzirdējis par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu?

- Jā
- Nē

14. Ja, jā, tad kā Jūs par to uzzinājāt?

- No neirologa
- No ģimenes ārsta
- No plašsaziņas līdzekļiem/interneta
- No paziņām, radiem.

15. Cik daudz Jūs vēlētos zināt par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu?

- Detalizētu informāciju
- Pamatinformāciju
- Neko

16. Jūs prāt, no kādiem avotiem Jums būtu jāiegūst informācija par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu?

- No neirologa
- No ģimenes ārsta
- No neatliekamās palīdzības vai uzņemšanas nodaļas ārsta
- Informācijai būtu jānāk no plašsaziņas līdzekļiem/internet
- Informācijai būtu jānāk no paziņām, ģimenes locekļiem

- 17. Vai, jūsuprāt, ārstam par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu būtu jāinformē visi pacienti?**
- Jā
 - Nē
- 18. Kurš, Jūsuprāt, būtu piemērotākais brīdis pacienta informēšanai par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu?**
- Pirmās vizītes laikā pēc diagnozes uzstādīšanas
 - Otrās vizītes laikā pēc diagnozes uzstādīšanas
 - Turpmāko vizīšu laikā
 - Tikai pasliktinoties lēkmju kontrolei.
- 19. Vai, jūsuprāt, pacientam ir tiesības pašam izlemt par informētības nepieciešamību tādā apjomā, kādā viņš to vēlētos?**
- Jā
 - Nē
- 20. Vai, Jūsuprāt, informētība par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu varētu ietekmēt Jūsu dzīves kvalitāti, radot patstāvīgu trauksmi?**
- Jā
 - Nē
- 21. Vai informētības negatīvā ietekme uz dzīves kvalitāti varētu būt iemesls, kādēļ Jūs nevēlētos tikt informēts/a par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu?**
- Jā
 - Nē
- 22. Vai, Jūsuprāt, informētība par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu varētu ietekmēt Jūsu dzīves kvalitāti, liekot kardināli mainīt dzīves paradumus?**
- Jā
 - Nē
- 23. Kurš no sekojošajiem apgalvojumiem visprecīzāk raksturotu Jūsu sajūtas un dzīves paradumus pēc ziņas, ka Jums būtu augsts risks pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromam:**
- Nekas dzīvē nemainītos;
 - Dzīves kvalitāte pasliktinātos, jo es dzīvotu bailēs un neziņā;
 - Dzīves kvalitāte uzlabotos, jo es censtos dzīvot pilnvērtīgāku dzīvi.

24. Vai informētība par pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindromu varētu Jums likt aktīvāk sekot līdzi savam veselības stāvoklim un aktīvāk sadarboties ar ārstu?

- Jā
- Nē

25. Vai, Jūsaprāt, ir pasākumi, kas ļauj pacientam sevi pasargāt no pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindroma?

- Jā
- Nē

26. Kas Jūs personīgi visvairāk traucē un ietekmē epilepsijas sakarā?

- Autovadīšanas ierobežojumi vai aizliegums
- Ierobežojumi darbā
- Ierobežojumi ikdienas dzīvē
- Sabiedrības aizspriedumi (Sociāla stigma)
- Nepieciešamība lietot medikamentus
- Pretepilepsijas medikamentu blakus parādības
- Lēkmju risks
- Pēkšņas negaidītas nāves epilepsijas laikā sindroms

27. Vai Jūsu ārsts ir izrunājis ar Jums sekojošus epilepsijas aspektus:

- | | | |
|---------------------------------|----|----|
| - Medikamentu blaknes | Jā | Nē |
| - Automašīnas vadīšana | Jā | Nē |
| - Traumatisms lēkmes laikā | Jā | Nē |
| - Peldēšanās un mazgāšanās | Jā | Nē |
| - Pēkšņa nāve epilepsijas laikā | Jā | Nē |

Paldies, par Jūsu līdzdalību aptaujā!

AIZPILDA ĀRSTS:

Epilepsijas veids:

- Fokāla;
- Ģenētiska ģeneralizēta epilepsija ;
- Nezināma iemesla/ Neklasificēta;

Ģeneralizētu toniski-klonisku lēkmju biežums pēdējā gadā:

- Katru dienu;
- Katru nedēļu;
- Katru mēnesi;
- Vairākas reizes gadā;
- Reizi dažos gados;
- Vairs nav;
- Tikai neģeneralizētās lēkmes.

Vidēji GTC lēkmes: no _____ mēnesī līdz _____ mēnesī.

Lēkmes:

- Ģeneralizētas;
- Absansu/miokloniskas;
- Fokāla sākuma ar apziņas traucējumiem;
- Fokāla sākuma bez apziņas traucējumiem.

Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr.55/2015
04.06.2015
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums: Pacientu un ārstu informētība par
pēkšņas nāves epilepsijas laikā sindromu

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Madara Lazdāne

Mācību iestāde, studiju programma: RSU, rezidentūra neiroloģijā

Ētikas komiteja, izvērtējot zinātniskā pētījuma atbilstību ētikas prasībām,
nolēma:

Apstiprināt ; apstiprināt ar piebildēm _____ ; neapstiprināt _____ .

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis



5. pielikums.

ANKETA

„Epilepsijas un provocētu bezsamaņas krampju lēkmju komorbiditāte ar depresiju un pārmērīgu alkohola lietošanu”

1. Dzimums

Sieviete Vīrietis

2. Vecums ____ gadi

Epilepsijas pacientiem	Alkohola provocētu lēkmju pacientiem
3.1. Cik gadus Jūs slimojat ar epilepsiju? _____	3.2. Cik gadus Jums jau ir alkohola provocētas lēkmes? _____
3.1.1 Pēdējā gada laikā cik lēkmes mēnesī Jums ir: MIN: ____ x mēn., MAX: ____ x mēn.	3.2.1 Pēdējā gada laikā cik lēkmes mēnesī Jums ir: MIN: ____ x mēn., MAX: ____ x mēn.

4. Vai Jūs ambulatori regulāri novērojaties pie neirologa?

Jā___/Nē___

5. Cik reizes mēnesī Jūs lietojat alkoholu?

Nelietoju vispār___ / Mēnesī ___ reizes;

5.1. Vidēji vienā reizē Jūs lietojat (alkohola veids, daudzums)?

Veids: _____, daudzums: _____ ml.

6. Biežākais iemesls, kāpēc Jūs lietojat alkoholu (var minēt vairākus)?

Iemesls: _____.

7. Cik dažādus antiepileptisko medikamentu veidus Jūs līdz šim esiet lietojis?

Skaits: _____

7.1. Šobrīd lietojat medikamentus: _____, deva ___ mg; _____, deva ___ mg; _____, deva ___ mg.

7.2. Vai medikamentus lietojat regulāri?

Jā___, Nē___, Reti aizmirstu ieņemt medikamentu_____, Bieži aizmirstu ieņemt medikamentu_____.

7.3. Vai izlaižat medikamentu ieņemšanu, ja esat lietojis alkoholu? Jā___/Nē___.

8. Vai Jums liekas, ka medicīniskajam personāla (māsas, sanitāri) pret Jums ir sliktāka attieksme nekā pret citiem pacientiem?

Jā___/ Nē_____.

9. Kā Jūs subjektīvi vērtējat ārsta attieksmi pret Jums?

Ļoti laba___/Laba___/Neitrāla___/Slikta___/Ļoti slikta.

10. Vai uz Jums atstāj negatīvu ietekmi krampju lēkmes pašas par sevi? (Ja – jā, tad kā tieši?)

Fiziski (paskaidrot)_____, Emocionāli (paskaidrot)_____.

11. Vai iepriekš Jūs esat informēts, ka alkohola lietošana var provocēt bezsamaņas krampju lēkmju attīstību?

Jā___/Nē___.

12. Vai lietojāt alkoholu pirms diagnozes *Epilepsija*? Jā___/ Nē___.

12.1. Vai pēc diagnozes uzstādīšanas alkohola lietošanas paradumi izmainījušies?

Nē___/ Jā, sāku lietot biežāk___/Jā, sāku lietot retāk___/Pārtraucu lietot pavisam___.

13. Vai Jūs jūtaties nomākts pēc kārtējās bezsamaņas krampju lēkmes atlabšanas perioda?

14. Vai Jums ir citas hroniskas saslimšanas?

Nē___; Jā, kādas?_____.

6. pielikums

AUDIT skala (The Alcohol Use Disorders Identification Test)

Tā kā alkohola lietošana var ietekmēt Jūsu veselības stāvokli un mijiedarboties ar dažādiem medikamentiem, tāpēc ir svarīgi Jums uzdot dažus jautājumus par tā lietošanas paradumiem. Jūsu sniegtā informācija saglabās konfidencialitāti. Lūdzu ievēlēt „X” pie visatbilstošākā secinājuma Jūsu gadījumā.

Jautājumi	0	1	2	3	4	
1. Cik bieži jūs dzerat alkoholu saturošus dzērienus?	Nekad	1 reizi mēnesī vai mazāk	2-4 reizes mēnesī	2-3 reizes nedēļā	4 vai vairāk reizes nedēļā	
2. Cik alkoholu saturošu dzērienu devas Jūs izdzerat ierastā alkohola lietošanas reizē?	1-2	3-4	5-6	7-9	10 un vairāk	
3. Cik bieži Jūs dzerat 5 vai vairāk alkohola devas vienā reizē?	Nekad	Retāk kā reizi mēnesī	1 reizi mēnesī	1 reizi nedēļā	Katru dienu vai gandrīz katru dienu	
4. Cik bieži pēdējā gada laikā, Jūs konstatējāt, ka, sākot lietot alkoholu, Jūs neesat spējis laikā apstāties?	Nekad	Retāk kā reizi mēnesī	1 reizi mēnesī	1 reizi nedēļā	Katru dienu vai gandrīz katru dienu	
5. Cik bieži pēdējā gada laikā iedzeršanas dēļ Jūs nespējāt izpildīt savus ikdienas pienākumus?	Nekad	Retāk kā reizi mēnesī	1 reizi mēnesī	1 reizi nedēļā	Katru dienu vai gandrīz katru dienu	
6. Cik bieži pēdējā gada laikā no rīta, pēc lielas iedzeršanas iepriekšējā dienā, Jums bija nepieciešams lietot alkoholu, lai uzlabotu pašsajūtu?	Nekad	Retāk kā reizi mēnesī	1 reizi mēnesī	1 reizi nedēļā	Katru dienu vai gandrīz katru dienu	
7. Cik bieži pēdējā gada laikā pēc iedzeršanas Jums ir bijusi vainas sajūta vai kauns?	Nekad	Retāk kā reizi mēnesī	1 reizi mēnesī	1 reizi nedēļā	Katru dienu vai gandrīz katru dienu	
8. Cik bieži pēdējā gada laikā pēc iedzeršanas Jūs nevarējāt atcerēties iepriekšējās dienas notikumus?	Nekad	Retāk kā reizi mēnesī	1 reizi mēnesī	1 reizi nedēļā	Katru dienu vai gandrīz katru dienu	
9. Vai Jūs vai kāds cits ir cietis vai guvis traumu vai ievainojumus Jūsu iedzeršanas dēļ?	Nē		Jā, bet ne pēdējā gada laikā		Jā, pēdējā gada laikā	
10. Vai kāds no tuviniekiem, draugiem vai mediķiem ir izrādījis bažas par Jūsu dzeršanu un ieteicis Jums to samazināt vai atmest?	Nē		Jā, bet ne pēdējā gada laikā		Jā, pēdējā gada laikā	
					Kopā:	

7. pielikums.

Hamiltona depresijas skala (HAM-D 17 punktu variants)

1. Depresīvs garastāvoklis

Verbāli un neverbāli izteikta nomāktības, bezcerības, bezpalīdzības, nevērtības sajūta.

0 - nav depresijas.

1 - nenozīmīgas uzvedības pazīmes vai sajūtas uzradās tikai aktīvi izvaicājot.

2 - viegls, sajūtas verbāli pauž pats.

3 - vidējs, neverbālās pazīmes - poza, sejas izteiksme, balss, bieža raudāšana.

4 - smags, spontānas verbālas un neverbālas izpausmes, kas raksturīgas depresīvam garastāvoklim.

2. Vainas apziņa

Pazemināts pašnovērtējums un vainas apziņa, kas neatbilst reālai situācijai.

0 - nav.

1 - nenozīmīgi pašpārmetumi iztaujājot, ka pametis citus nelaimē.

2 - viegla, spontāni pauž vainas apziņu par agrāk pieļautām kļūdām vai grēcīgu rīcību.

3- vidēja, slimība un ciešanas ir pelnīts sods par iepriekšējām kļūdām, pašapsūdzības murgi.

4 - smaga, novēro nosodošas vizuālas un dzirdes halucinācijas.

3. Pašnāvība

Domas un darbības pēdējās nedēļas laikā.

0 - nav.

1 - nenozīmīgs, uz tiešiem jautājumiem apliecina, ka dzīve ir tukša un nav vērts dzīvot.

2 - viegls, atkārtotas domas par nāvi, vēlēšanās nomirt.

3 - vidējs, suicidālas domas un uzvedība.

4 - smags, suicidāls mēģinājums.

4. Iemigšanas grūtības

0 - nav.

1 - vieglas, neregulāri iemigšanas traucējumi, ilgāk par Vfe stundu.

2 - smagas, regulāras iemigšanas grūtības.

5. Virspusējs miegs

0 - nav.

1 - sūdzības par traucētu miegu, kas nedod atpūtu.

2 - smagi traucējumi, pamošanās vienu vai vairākas reizes un grūti atkārtoti iemigt, jebkura celšanās no gultas vērtējama ar 2.

6. Agrīna pamošanās

0 - nav.

1 - viegla, pamošanās agrāk kā paredzēts, var atkal iemigt līdz normālam mošanās laikam.

2 - smaga, agrīna pamošanās un nespēja atkal iemigt.

7. Darbs un aktivitātes

0 - nav traucējumu.

1 - nenozīmīgi, jūtas bezspēcīgs, apātisks, mazāk aktīvs.

2 - viegli, jāpiespiež sevi veikt ikdienas aktivitātes; interešu zudums, nesaskata jēgu, gūst mazāk gandarījuma.

3 - vidēji, izteikti samazinājusies aktivitāte, pavada mazāk laika darbā (<par 3 h), mazāk paveic.

4 - smagi, nespēj strādāt, nepiedalās ikdienas aktivitātēs, neveic sevis aprūpi bez piespiešanās.

8. Kavēšana

Palēninātas domas, runa un kustības.

0 - nav.

1 - viegla, aizkavētība sarunas laikā.

2 - vidēja, acīmredzama aizkavētība.

3 - izteikta, grūtības sarunāties.

4 - depresīvs stupors.

9. Ažītācija

Satraukums, uzbudinājums.

0 - nav.

1 - viegla, nervozē sarunas laikā, grozās.

2 - vidēja, lauza rokas, rausta matus.

3 - izteikta, nespēja nosēdēt uz vietas, staigāšana.

4 - smaga, nepārtraukta kustība.

10. Trauksmes psihiskie simptomi

Spriedze, nespēja atslābināties, aizkaitināmība, nedrošība, satraucamība, bailes zaudēt kontroli, epizodiska panika.

0 - nav.

1 - šaubīga, subjektīva spriedze, satraucamība.

2 - viegla, raizēšanās par mazsvarīgām lietām.

3 - vidēja, bažlgums redzams sejā un dzirdams balsī.

4 - smaga, bailes izpaužas bez iztaujāšanas, verbāli un neverbāli.

11. Trauksmes somātiskie simptomi

Sausa mute, vēdera gāzēšanās, gremošanas traucējumi, caureja, atraugas, spazmi; sirdsklauves, galvassāpes; hiperventilācija, nopūtas; bieža urinācija; svišana.

0 - nav.

1 - viegli.

2 - mēreni.

3 - smagi.

4- nepanesami.

12. Gremošanas traucējumi

0 - nav.

1 - viegls apetītes pazeminājums, bet ēd bez citu pamudinājuma, smaguma sajūta vēderā.

2 - smags, grūtības ēst bez pamudinājuma, nepieciešami laksatīvi līdzekļi vai citi līdzekļi g-i traucējumu korekcijai.

13. Vispārējie somātiskie simptomi

0 - nav.

1 - viegls smagums vai sāpes ķermenī, mugurā, galvā, muskuļos, enerģijas zudums un nogurdināmība.

2 - smags, jebkurš izteikts simptoms jāvērtē kā 2.

14. Ģenitālie simptomi

0 - nav.

1 - viegli.

2- smagi.

15. Hipohondrija

0 - nav.

1 - viegla: epizodiska raizēšanās par fiziskām sajūtām un orgānu funkcijām.

2 - vidēja: daudz uzmanības tiek pievērsts veselības stāvoklim.

3 - smaga: biežas sūdzības, lūgums pēc palīdzības.

4 - ļoti smaga: hipohondriski murgi.

16. Svara zudums

a) vērtējot ziņas no pacienta:

0 - nav svara zuduma;

1 - iespējams svara zudums;

2 - noteikts svara zudums.

b) saskaņā ar iknedēļas mērījumiem svara zudums ir:

0 - mazāks kā 1,5 kg nedēļā;

1 - vairāk kā 1,5kg nedēļā;

2 - vairāk kā 3kg nedēļā.

17. Slimības kritika

0 - ir.

1 - viegli pavājināta: uzskata, ka slimība saistīta ar sliktu uzturu, klimatu, pārslodzi, vīrusu infekcijām, nepietiekamu atpūtu.

2 - smagi traucēta: neuzskata sevi par slimu, traucējumi nav saistīti ar «nerviem».

Kopā: _____

8. pielikums



Darbojas saskaņā ar SHK LKP noteikumiem

Nr. 131/2015
07.01.2016.
Rīgā

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu Ētikas komitejas

ATZINUMS

Pētījuma nosaukums: Epilepsijas un provocētu bezsamaņas
krampju lēkmju komorbiditāte ar depresiju un
pārmērīgu alkohola lietošanu

Pētījuma pieteikuma iesniedzējs: Lelde Liepiņa

Mācību iestāde, studiju programma: RSU, rezidentūra

Ētikas komiteja, izvērtējot zinātniskā pētījuma atbilstību ētikas prasībām,
 nolēma:

Apstiprināt ; apstiprināt ar piebīdēm ____ ; neapstiprināt ____ .

Rīgas Austrumu klīniskās universitātes slimnīcas atbalsta fonda
Medicīnisko un biomedicīnisko pētījumu
Ētikas komitejas priekšsēdētājs Roberts Stašinskis