



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

Др Горица Ђокић

**Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као
индиректног показатеља ексцитотоксичности на
појаву психијатријског коморбидитета
пацијената са рефракторном епилепсијом**

Докторска дисертација

Крагујевац, 2017



УНИВЕРЗИТЕТ У КРАГУЈЕВЦУ
ФАКУЛТЕТ МЕДИЦИНСКИХ НАУКА

**Утицај серумског нивоа јонског магнезијума као
индиректног показатеља ексцитотоксичности на
појаву психијатријског коморбидитета
пацијената са рефракторном епилепсијом**

Докторска дисертација

Др Горица Ђокић

Ментор: Доц. др Владимир Јањић

Крагујевац, 2017

1.	УВОД	1
1.1.	ЕПИЛЕПСИЈА	1
1.2.	РЕФРАКТОРНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ	4
1.3.	РЕФРАКТОРНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ И ЕПИЛЕПТИЧКИ СТАТУС	7
1.4.	РЕФРАКТОРНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ И ОШТЕЋЕЊЕ МОЗГА	9
1.5.	ОШТЕЋЕЊЕ МОЗГА И СНИЖЕЊЕ СЕРУМСКОГ НИВОА ЈОНКОГ МАГНЕЗИЈУМА.....	16
1.6.	РЕФРАКТОРНА ЕПИЛЕПСИЈА И ПЕРЗИСТИРАЈУЋИ ПСИХИЈАТРИЈСКИ ПОРЕМЕЋАЈИ .	17
1.7.	РЕФРАКТОРНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ И ПСИХОЗЕ.....	22
1.8.	РЕФРАКТОРНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ И АФЕКТИВНИ ПОРЕМЕЋАЈИ.....	24
1.9.	РЕФРАКТОРНЕ ЕПИЛЕПСИЈЕ И НЕУРОКОГНИТИВНА ДИСФУНКЦИЈА	27
2.	ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ	31
3.	МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ СТУДИЈЕ	33
3.1.	ДИЗАЈН СТУДИЈЕ.....	33
3.2.	ИСПИТАНИЦИ	34
3.3.	МЕТОДЕ И ВАРИЈАБЛЕ.....	36
3.4.	СТАТИСТИЧКА ОБРАДА.....	41
4.	РЕЗУЛТАТИ	44
4.1.	КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА.....	44
4.1.1.	Дистрибуција испитаника према полу.....	44
4.1.2.	Дистрибуција испитаника према животној доби.....	45
4.1.3.	Дистрибуција испитаника према типу напада.....	46
4.1.4.	Дистрибуција испитаника према учесталости напада.....	47
4.1.5.	Дистрибуција испитаника према дужини трајања болести.....	48

4.1.6. Дистрибуција испитаника према појави епилептичког статуса	49
4.1.7. Дистрибуција испитаника према најдуже коришћеном антиепилептику	50
4.2. НИВО ИНТЕРИКТАЛНОГ СЕРУМСКОГ ЈОНСКОГ МАГНЕЗИЈУМА КАО ИНДИРЕКТНОГ ПОКАЗАТЕЉА ЕКСЦИТОТОКСИЧНОСТИ КОД ПАЦИЈЕНТА СА РЕФРАКТОРНОМ ЕПИЛЕПСИЈОМ НЕПОЗНАТОГ УЗРОКА	51
4.2.1. Утицај демографских карактеристика на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума	52
4.2.2. Утицај фактора тежине епилепсије на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума	53
4.2.3. Утицај епилептичког статуса на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума	55
4.2.4. Утицај антиепилептичке терапије на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума	57
4.2.5. Предиктори снижења интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума	58
4.3. РЕФРАКТОРНА ЕПИЛЕПСИЈА И ПЕРЗИСТИРАЈУЋИ ПСИХИЈАТРИЈСКИ ПОРЕМЕЋАЈИ	59
4.3.1. Рефракторна епилепсија и психозе	59
4.3.1.1. Утицај демографских карактеристика на појаву психозе	60
4.3.1.2. Утицај фактора тежине епилепсије на појаву психозе	61
4.3.1.3. Утицај епилептичког статуса на појаву психозе	63
4.3.1.4. Утицај антиепилептичке терапије на појаву психозе	64
4.3.1.5. Предиктори појаве психозе у рефракторној епилепсији	65
4.3.2. Рефракторне епилепсије и афективни поремећаји	66
4.3.2.1. Рефракторна епилепсија и манија	67
4.3.2.1.1. Утицај демографских карактеристика на појаву маније	68

4.3.2.1.2.	Утицај фактора тежине епилепсије на појаву маније.....	69
4.3.2.1.3.	Утицај епилептичког статуса на појаву маније.....	71
4.3.2.1.4.	Утицај антиепилептичке терапије на појаву маније.....	72
4.3.2.1.5.	Предиктори појаве маније у рефракторној епилепсији.....	73
4.3.2.2.	Рефракторна епилепсија и депресија.....	74
4.3.2.2.1.	Утицај демографских карактеристика на појаву депресије.....	75
4.3.2.2.2.	Утицај фактора тежине епилепсије на појаву депресије.....	76
4.3.2.2.3.	Утицај епилептичког статуса на појаву депресије.....	78
4.3.2.2.4.	Утицај антиепилептичке терапије на појаву депресије.....	80
4.3.2.2.5.	Предиктори појаве депресије у рефракторној епилепсији.....	81
4.3.3.	Рефракторна епилепсија и когнитивно оштећење.....	82
4.3.3.1.	Утицај демографских карактеристика на појаву когнитивног оштећења	83
4.3.3.2.	Утицај фактора тежине епилепсије на когнитивно оштећење.....	84
4.3.3.3.	Утицај епилептичког статуса на појаву когнитивног оштећења.....	86
4.3.3.4.	Утицај антиепилептичке терапије на појаву когнитивног оштећења.....	87
4.3.3.5.	Предиктори когнитивног оштећења у рефракторној епилепсији.....	88
4.4.	УТИЦАЈ СНИЖЕНОГ ИНТЕРИКАЛНОГ СЕРУМСКОГ ЈОНСКОГ МАГНЕЗИЈУМА КАО ИНДИРЕКТНОГ ПОКАЗАТЕЉА ЕКСЦИТОТОКСИЧНОСТИ НА ПОЈАВУ ПЕРЗИСТИРАЈУЋИХ ПСИХИЈАТРИЈСКИХ ПОРЕМЕЋАЈА КОД ИСПИТАНИКА СА ТЕРАПИЈСКИ РЕЗИСТЕНТНОМ ЕПИЛЕПСИЈОМ НЕПОЗНАТОГ УЗРОКА.....	89
5.	ДИСКУСИЈА	95
5.1.	КАРАКТЕРИСТИКЕ ИСПИТАНИКА.....	95
5.2.	СНИЖЕН ЈОНСКИ МАГНЕЗИЈУМ/ КАО ИНДИРЕКТНИ ПОКАЗАТЕЉ ЕКСЦИТОТОКСИЧНОСТИ КОД ПАЦИЈЕНАТА СА РЕФРАКТОРНОМ ЕПИЛЕПСИЈОМ НЕПОЗНАТОГ УЗРОКА.....	96

5.3.РЕФРАКТОРНА ЕПИЛЕПСИЈА И ПЕРЗИСТИРАЈУЋИ ПСИХИЈАТРИЈСКИ ПОРЕМЕЋАЈИ	101
.....
5.3.1.Рефракторна епилепсија и психозе	101
5.3.2.Рефракторна епилепсија и афективни поремећаји	103
5.3.3.Рефракторна епилепсија и когнитивно оштећење	113
5.4.УТИЦАЈ СНИЖЕНОГ ИНТЕРИКТАЛНОГ СЕРУМСКОГ ЈОНСКОГ МАГНЕЗИЈУМА КАО ИНДИРЕКТНОГ ПОКАЗАТЕЉА ЕКСЦИТОТОКСИЧНОСТИ НА ПОЈАВУ ПЕРЗИСТИРАЈУЋИХ ПСИХИЈАТРИЈСКИХ ПОРЕМЕЋАЈА ИСПИТАНИКА СА ТЕРАПИЈСКИ РЕЗИСТЕНТНОМ ЕПИЛЕПСИЈОМ НЕПОЗНАТОГ УЗРОКА	118
.....
5.5. ЛИМИТАЦИЈЕ СТУДИЈЕ	123
6. ЗАКЉУЧЦИ	125
7. ЛИТЕРАТУРА	127

ПРИЛОГ

Кључна документацијска информатика.....	158
Key words documentation	
Биографски подаци аутора	
Списак објављених научних радова	
Идентификациона страница докторске дисертације.....	
Образац 1.....	
Образац 2.....	
Образац 3.....	

1. УВОД

1.1. Епилепсија

Епилепсија представља често обољење централног нервног система, које се испољава изненадним прекидима можданих функција, са или без поремећаја стања свести, који се називају епилептички напади. Епилептички напад представља пароксизмалне, стереотипне, транзиторне знаке и/или симптоме абнормалне, ексцесивне, или хиперсинхроне електрохемијске активности велике популације неурона мозга (1-4).

Приближно 50 милиона људи широм света болује од епилепсије, што чини 0.4-2% људске популације. Преваленца епилепсије је већа у земљама у развоју. У индустријски развијеним земљама преваленца расте са годинама достижући пик у старијој популацији, док је у земљама у развоју преваленца већа у младих.

Инциденца епилепсије у индустријски развијеним земљама је око 50 на 100 000 становника на годину дана, док је инциденца у земљама у развоју готово дупло већа. Без обзира на географско подручје, инциденца је већа код мушкараца. У индустријски развијеним земљама инциденца је навећа у одојчади и старих, док је у земљама у развоју највећа у детињству са тек по неким случајем код особа старијих од 50 година.

У земљама у развоју кумулативна инциденца епилепсије је око 1% до 20- те године, односно око 5% до 80- те године. Кумулативна инциденца за све болести са епилептичким нападима износи 10-20% до 80- те године живота (5-14).

Прва класификација епилептичких напада, од стране Комисије за класификацију и терминологију Интернационалне Лиге за борбу против епилепсије (*ILAE*), публикована је 1960г, са унапређењем и модификацијом 1981г (15).

Године 1989, Комисија за класификацију и терминологију *ILAE*, је препоручила класификациону схему за епилепсије и епилептичке синдроме, која је модификована у два наврата, прво 1997г, уз два покушаја за даљим изменама 2001 и 2006г, и финалним предлогом измена класификације 2010г (16- 22).

Циљ модификације из 2010г. је развијање методолошки и концептуално прецизне и клинички применљиве ревизије класификације епилепсија и епилептичких напада.

Дихотома класификација типа напада на генерализоване и фокалне је „преживела“ суд времена, што се не може рећи за сличну поделу епилепсија, јер недавна електро-клиничка, имиџинг и генетска истраживања, не подржавају тако једноставну дихотомију.

Генерализовани епилептички напади у свом настанку имају електрично пражњење унутар обострано хемисферно дистрибуиране неуронске мреже, која може обухватати кортикалне и субкортикалне структуре, не мора инволвирати цео кортекс, не мора бити симетрично, а само иктално пражњење се може разликовати по локализацији и латерализацији од напада до напада.

Фокални епилептички напади у свом настанку имају електрично пражњење унутар једнострано хемисферно дистрибуиране неуронске мреже, мањих или већих размера која може обухватати и субкортикалне структуре, а само иктално

пражњење има конзистентне обрасце пропагације која чак може укључивати и контралатералну хемисферу.

Коришћење термина епилептички синдроми или прецизније електроклинички синдроми, се односи искључиво на групу клиничких ентитета, која су поуздано идентификована специфичним кластером електрично-клиничких и развојних карактеристика, и чије препознавање може значајно утицати на ток лечења, превасходно хируршко лечење. Примери су мезијална епилепсија темпоралног режња (са хипокампаалном склерозом), хипоталамички хамартом са геластичним нападима и Расмуссен-ов синдром. Године јављања епилептичких синдрома нису битне за њихову класификацију, као и доскорашња подела на генерализоване и фокалне. Израз бенигни, испред бројних епилептичких синдрома, без обзира на репетитивни образац спонтаног нестанка епилептичких напада, из угла посматрања последица у виду тзв. епилептичне енцефалопатије, или когнитивно/ бихејвиорално/ психијатријског коморбидитета, једноставно губи смисао, те је замењен изразом самолимитирани синдроми.

Пацијенти чија се епилепсија не уклапа у критеријуме за специфичне електроклиничке синдроме морају бити разматрани као пацијенти са епилептичком болести у складу са модалитетима напада и узроку настанка.

Епилепсије се тако, према етиологији, деле на: генетске, структурално/метаболичке и непознатог узрока.

Структурално/метаболичке епилепсије, раније зване симптоматске, обухватају 40 % пацијената са епилепсијом у средњој животној доби, са повећањем учесталости ка старијој животној доби.

Епилепсије непознатог узрока, раније зване идиопатске и криптогене, обухватају око 70% пацијената са епилепсијом, и даље представљају изазов истраживачима за будућа открића (15- 29).

1.2. Рефракторне епилепсије

Клинички степен тежине епилепсије назван медицинска рефрактерност, или само рефрактерност, представља стање које нема у потпуности прецизну дефиницију.

Рефракторне епилепсије су према најприхваћенијој Берг-овој дефиницији епилепсије, у којима пацијент има један или више напада месечно у периоду од 18 месеци, упркос примени два или више антиепилептика (30, 31). У литератури се помињу и изрази „терапијски нереспондери“, „неизлечива епилепсија“, „терапијски резистентна епилепсија“, а сваки од ових термина, мање, или више сличних, може бити замењен термином рефракторне епилепсије.

Учесталост рефракторних епилепсија варира од у различитим истраживањима, и просечно износи 20 до 40% (32). У зависности од дизајна студија које испитују учесталост рефракторних епилепсија, рефрактерност може подразумевати појаву чак и једног епилептичког напада током периода испитивања, што симплификује категоризацију исхода лечења на ремисију и рефрактерност, где се као крајњи циљ увек поставља ремисија, тј.потпуна обустава напада. Ограниченост оваквих студија је што се изостанак комплијансе или интеркурентног облика болести могу прогласити рефрактерношћу. Због тога, већина студија које испитују учесталост рефракторних епилепсија, дефинишу рефрактерност као појаву једног или више напада месечно или тромесечно у периоду од најчешће 18 месеци, а највећи број студија има и клаузулу

нерактивности на два антиепилептика у истом периоду. У таквом дизајну студије, исход лечења мора имати и субкатегије (ремисија, парцијална ремисија и рефрактерност). Управо због варијетета дизајна студија, и варијетета у дефинисању рефрактерности и исхода лечења, постоји варијабилност у резултатима, те се најреалнији резултати добијају у кохортним студијама које обрађују велики број различитих публикација на тематику учесталости рефракторних епилепсија (30- 35).

Са друге стране гледано, варијетет у дефинисању појма рефрактерности може бити очекиван, јер студије са различитим циљем, захтевају различит приступ проблему рефрактерности. Пример за то могу бити студије које су за циљ имала тражење генетске предодређености за рефракторну епилепсију, у чијој основи се налази полиморфизам *ABCB1* гена који кодира експресију транспортних носача за лекове. У две студије су добијени резултати да је полиморфизам *3435C-T* повезан са високим нивоом експресије П гликопротеина (*Pgp*) који је веома чест код пацијената са рефракторним епилепсијама (36,37). Следеће две студије на исту тематику нису потврдиле ове резултате (38,39). Један од могућих разлога различитих резултата у овим студијама је различита дефиниција рефрактерности при одабиру пацијената који су укључивани у студије (36- 41).

Чак и када се рефрактерност прецизно дефинише, и пацијенти у трансверзалним студијама поделе у категорије рефрактерности и нерепрактерности (ремисија и парцијална ремисија), прича добија други облик када се ради о лонгитудиналним студијама, јер велики број пацијената може бити у овим категоријама (рефрактерности и нерепрактерности), само одређени временски период. У Финској студији из 2006г, пацијенти са епилепсијама су праћени

просечно око 30г, од чега је свега 16% пацијената било у комплетној ремисији, а 19% пацијената било са рефракторним епилепсијама. Остали пацијентни су имали рекурентне периоде рефрактерности, парцијалних ремисија и ремисија (41).

У студијама које су испитивале пацијенте у ремисији, запажено је да 80% пацијената веома лако и са малим дозама антиепилептика улази у ремисију, а 20% пацијената веома тешко улази у ремисију, и то са периодима који испуњавају критеријуме за рефрактерност, али и да улазак у ремисију не значи да особа са епилепсијом у једном периоду живота не може постати терапијски резистентна (42,43).

Следећа дискрепанца између клиничких испитивања пацијената са рефракторним епилепсијама и клиничког рада са таквим пацијентима, је што у клиничком раду, потреба за промптним увођењем антиепилептичке терапије пацијенту са епилепсијом, аутоматски лимитира могућност процене базичне учесталости и тежине епилептичких напада пацијента. На све то, клинички лекари морају, према најшире прихваћеној дефиницији рефрактерности, (која подразумева један или више напада месечно у периоду од 18 месеци, упркос примени два или више антиепилептика) да огласе рефракторним пацијента, који је на примењену антиепилептичку терапију смањио број напада са напр. 40 месечно на један месечно, што је много већи учинак у клиничком смислу, него када пацијент који има један напад годишње уђе у ремисију.

И најзад, рефрактерност не подразумева потпуну нереактивност на антиепилептичку терапију, јер је доказано да укидање антиепилептичке терапије код пацијената са рефракторним епилепсијама значајно погоршава учесталост

и/или тежину напада у 80- 100% пацијената (41- 47). Поставља се питање, шта онда, осим фреквенције напада, у клиничком смислу, одваја рефракторне епилепсије од осталих епилепсија?

- ✓ Код пацијената са рефракторним епилепсијама постоји скоро двоструко већа учесталост појаве епилептичког статуса и рекурентног епилептичког статуса, у односу на општу популацију пацијената са епилепсијом (48- 50).
- ✓ Код пацијената са рефракторним епилепсијама постоји оштећење крвно- моздане баријере (51- 59).
- ✓ Неопходне су дугорочне студије које ће пратити особе са рефракторном епилепсијом од почетних фаза болести да би се пружили докази о оштећењу мозга узрокованом учесталим нападима (60).
- ✓ Према досадашњим литературним податцима, код 52% пацијената са рефракторним епилепсијама постоји когнитивно/ бихејвиорално/ психијатријски коморбидитет (61- 67).

1.3. Рефракторне епилепсије и епилептички статус

Најновија *ILAE* дефиниција епилептичког статуса је да је то стање које настаје због или због грешке у механизмима који заустављају напад или у механизмима који иницирају напад, што води ка абнормалним, пролонгираним нападима (ако трају након критичне временске тачке назване t_1). То је стање које може имати далокосежне последице (ако траје након критичне временске тачке t_2), што може довести до поремећаја неуроналних мрежа, оштећења или смрти неурона. Ова концептуална дефиниција се ослања на две временске тачке: t_1 која се налази на 5. минути трајања напада, након које се напад дефинише као континуирана

епилептичка активност, и t_2 која се налази на 30. минути трајања напада када постоји велика опасност да дође до дугорочних последица на неуроне. Обе критичне временске тачке t_1 и t_2 су одређене на основу преклиничких експеримената на животињама и клиничких експеримената (48). Епилептички статус се за клиничке потребе најкраће дефинише као најмање тридесетоминутна, континуирана, епилептичка активност мозга, конвулзивног или неконвулзивног типа. Спада у ургентна медицинска стања, и директни је узрочник око 42000 смрти годишње, и још неколико десетина хиљада ирверзибилних можданих оштећења. У великом броју случајева се јавља код особа које немају епилепсију, али имају неко друго обољење, као што је напр. тумор мозга, енцефалитис, краниocereбрална траума, цереброваскуларна болест, или кокаинска зависност... Епилептички статус се јавља код око 25% особа које болују од епилепсије и са готово дупло већом учесталошћу код особа које болују од рефракторних епилепсија. Епилепсија непознатог узрока, код 10% пацијената почиње епилептичким статусом (49, 50).

Крајем 19-ог и почетком 20-ог века, Спратлинг (*Spratling*) у својој књизи „Епилепсија и њено лечење“, описује повезаност епилептичког статуса и рефракторне епилепсије (68).

Епилептички статус и пролонгирани понављани напади или серије напада, могу узроковати брзо и трајно оштећење неурона или неуроналну смрт (69-72).

Хистолошке студије било у хуманој, било у анималној популацији, показују да оштећење мозга примарно захвата хипокампус, амигдале, церебрални кортекс, церебеларни кортекс, и таламус. *MRI* са дужом секвенцом релаксације (*long TRs*), приказује промене са повишеним интензитетом сигнала у наведеним регијама непосредно након епилептичког статуса. Ове промене, обично, током времена,

бивају замењене редуктивним променама. Слични резултати су добијени у студијама са *DWI* (*MRI* метод са ин виво сликама биолошког ткива са микроструктуралним карактеристикама дифузије воде), мерењем дифузијског коефицијента (*ADC*), јер регије са снижењем *ADC*-а, корелирају са регијама повишене перфузије, што корелира са ЕЕГ променама, већ након сат времена од епилептичког статуса (73-79).

Промене у дифузијском коефицијенту током епилептичког статуса, настају због промена у пермеабилности мембране неурона, и због промена у јонској хомеостази, преваходно због инфлуksа натријума и калцијума, те изласка калијума и магнезијума у екстрацелуларни простор.

Дакле, сматра се да селективни губитак неурона након епилептичког статуса, настаје по исхемијском принципу, уз активацију свих механизма ексцесивне, ексцитотоксичне глутаминергичке активности, која 30-120 минута након инфлуksа Ca^{++} , доводи до смрти неурона (78- 82).

1.4. Рефракторне епилепсије и оштећење мозга

Да би се боље објаснио механизам настанка епилептичких напада, мора се знати да нервне ћелије међу собом комуницирају сложеним системом хемијских и електричних порука. У физиолошким условима постоји прецизан баланс између фактора који узрокују ексцитацију и инхибицију електричне активности, као и лимитирање ширења електричне активности. Само симултано електрично пражњење групе абнормалних неурона тзв.хиперсинхронија, и свих осталих неурона са којима су исти у синаптичкој вези, може довести до клиничког корелата- епилептичког напада. У основи абнормалности једне групе неурона може бити поремећај равнотеже неуротрансмитерских система у корист

ексцитаторних неуротрансмитерских система, превасходно глутамата, и поремећај равнотеже јонских струја. Као регије мозга које могу бити одговорне за настанак епилептичких напада означене су неокортикална регија, хипокампус и остале структуре лимбичког система, а као физиолошки “*pace- maker*”- и, означени су *CA 2* и *CA 3* пирамидни неурони хипокампуса и пирамидни неурони неокортекса; док су за пропацију напада, и комплексност њихове клиничке слике, одговорни неуронски системи њихових веза (83-85). Узевши у обзир и већ наведени дисбаланс између ексцитаторних и инхибиторних неуротрансмитерских система и јонских струја, у основи патофизиолошких процеса који као крајњу последицу имају ексцесивну хиперсинхрону електричну активност једне групе неурона могу бити:

- Повећана синтеза и ослобађање ексцитаторних неуротрансмитера, превасходно глутамата (86-93),
- Измењена функција рецептора за ексцитаторне неуротрансмитере- феномен “*kindling*”- а (94-96),
- Селективна комплексна рамификација и пупљење дендрита ексцитаторних неурона са повећањем броја ексцитаторних синапси (97-100),
- Селективна деструкција инхибиторних ћелија и селективно “орезивање” дендрита са инхибиторним синапсама (101),
- Поремећај функције глијалног глутаматног транспортног система са хиперактивацијом “*gap junction*”- а (102),
- Измењена структура *NMDA* и *AMPA* рецептора (103-106),
- Измена рецептора за инхибиторне неуротрансмитере, превасходно *GABA*- у (107,108),
- Умножавање глијалних ћелија (астроцита) (109-116).

Било да се ради о повећаној синтези и ослобађању или поремећају транспорта глутамата, резултат је повећан ниво глутамата у екстрацелуларном простору, што доводи до повећања екситаторне неуротрансмисије, који узрокује ексцесивну екситацију глутаматних постсинаптичких рецептора, ексцесивно отварање калцијумских (Ca^{++}) канала, ексцесивни инфлукс Ca^{++} и ексцесивно убрзање физиолошког процеса екситотоксичности што се литерарно назива “екситација до смрти “ (86-93).

Измењена функција рецептора за екситаторне неуротрансмитере може настати због повећања броја екситаторних синапси, измењене структуре екситаторних неуротрансмитерских рецептора и повећања активности екситаторних неуротрансмитерских рецептора. Мутације неколико гена који кодирају протеинске субјединице волтаж зависних и лиганд зависних јонских канала, нађене код неких пацијената са рефракторним епилепсијама, доводе до тога да натријумски јонски канали остају отворени дуже време, изазивајући неуроналну хиперекситабилност (97-100).

Мутације *VDSCs* субјединице трансмембранског протеина, значајног у иницијацији и пропацији акционог потенцијала, резултују продужењем времена деполаризације и повећаним генерисањем акционих потенцијала и електричне активности неурона (103-106).

Експерименти на животињама су показали да понављана електрична стимулација ниског нивоа, одређених делова мозга, доводи до снижавања конвулзивног прага- феномен *kindling*- а, што је изнедрило, сада већ чувену реченицу, “напад изазива напад”, уз напомену да у наведеним експериментима животиње никада нису имале спонтане нападе (94- 96).

Постоји неколико група глутаматних рецептора, од чега су три повезана са јонским каналима и то су: *NMDA*, *AMPA*, и каинат, сви названи по агонистима који се за њих селективно везују. Последња група глутаматних рецептора су метаботропни Г протеин зависни рецептори, који могу преносити дуготрајне електричне сигнале у мозгу, назване дуготрајна потенцијација, која има кључну улогу у функцији меморије. *NMDA* рецептори су, лиганд зависни рецептори, на јонским каналима пропустљивим за јоне Ca^{++} , чија активација доводи до брзе појаве ексцитаторних постсинаптичких потенцијала. *NMDA* - глутамате- Ca^{++} канал комплекс има пет модулаторних места од чега су три: за глицин, цинк и полиамине, локализовани око *NMDA* рецептора, а два за магнезијум (Mg^{++}) и *PCP* локализовани унутар Ca^{++} канала (прва три су у позитивној, а друга два у негативној алостеричкој модулацији). Екседивна глутаматна активност доводи до уклањања Mg^{++} који блокира Ca^{++} канале, екседивног отварања Ca^{++} канала и тровања ћелија са Ca^{++} . Ca^{++} активира ензиме на продукцију слободних радикала који недискриминативно, хемијским путем, уништавају ћелијску мембрану и органеле, као што су напр. митохондрије, које су места производње енергије, што доводи до смрти ћелије. До недавно су *NMDA* рецептори сматрани јединима који су пермеабилни за Ca^{++} . Сада је доказано да су глутаматни рецептори *AMPA* типа, кодирани генском фамилијом познатом као *Glu R1* до *Glu R4*, заступљени у Ca^{++} пермеабилној и Ca^{++} непермеабилној форми, зависно од композиције њихових рецепторских појединица и степена *RNK* уређења. Рекомбинантни канали са малом заступљеношћу *Glu R2* су Ca^{++} пермеабилни и обрнуто, они са већом заступљеношћу *Glu R2* нису пермеабилни за Ca^{++} . *AMPA* рецептори су код већине зрелих неурона хетероолигомери који садрже велики проценат *Glu R2*

подјединице. Међутим, релативна редукција експресије *Glu R2* резултира формирањем Ca^{++} пермеабилних *AMPA* рецептора што доводи до повећаног инфлукса Ca^{++} као одговора на везивање глутамате за активно место *AMPA* рецептора (96- 100). Експерименталне студије су показале да хипоксија, хипогликемија или вишак глутамате доводе до тоничке активације *NMDA* и *AMPA* рецептора. Тетаничка стимулација ексцитаторних аференци хипокампуса, обично резултира дуготрајном потенцијацијом синаптичког одговора, што доводи до смањења потенцијала мировања на $-30mV$, тј. до снижења конвулзивног прага што представља основ епилептичке активности. Директном или индиректном стимулацијом *CA1* пирамидних неурона хипокампуса, долази до повећања њихове електричне активности путем активације *NMDA* и *AMPA* рецептора, што је нађено и у ткиву пацијената са епилепсијом. У прилог овоме наводимо и истраживање у коме је описан учинак тетаничке стимулације на електричну активност путем *NMDA* и *AMPA* рецептора у експерименталном моделу темпоралне епилепсије. Према добијеним резултатима, након тетаничке стимулације постоји дуготрајно повећање амплитуде шиљака (специфични графоеlementи епилептичке активности), што је покренуто симултаним активирањем *NMDA* и *AMPA* рецептора. Међутим појединачним посматрањем ове две врсте рецептора, што је омогућено фармаколошким раздвајањем *AMPA* компоненте електричне активности током дуготрајне стимулације, долази до смањења амплитуде шиљака електричне активности чији су медијатори *NMDA* рецептори. Овај резултат је од изузетног значаја за истраживање рефракторних епилепсија у којима постоји дуготрајна потенцијација синаптичког одговора чији су основни медијатори *AMPA* рецептори; док је у основи унутрашњих антиконвулзивних

механизама брза исцрпљивост *NMDA* рецептора (103-106). *GABA* је главни инхибиторни неуротрансмитер мозга који делујући путем *GABA A* рецептора на контролу инфлукса хлорида, модулира неуроналну екситабилност, што значи да било која измена у синтези, ослобађању или функцији *GABA* рецептора, може довести до смањења инхибиције неуроналне активности. Међутим, у случају рефракторних напада абсансног типа, повећање нивоа *GABA*- е, тзв. претерана инхибиција у таламокортикалним пројекцијама, доводи до погоршања болести (107,108). “Орезивање“ може бити један од физиолошких механизма комплексности и променљивости неуронског микросистема са сврхом раскидања непотребних синаптичких веза, али може бити и последица деструктивних процеса названих ексцитотоксичност (97-100, 103-106). Глијалне ћелије, а посебно астроцити су између себе повезани тесним везама (“*gap junctions*“) и тиме омогућују групи ћелија заједнички цитоплазматски састав. Излагање глутамате, електричном пољу или механичкој стимулацији доводи до повећања астроцитног Ca^{++} таласа, што доводи до ширења Ca^{++} таласа кроз глијални синцитијум (102). Међутим, најновија истраживања показују да астроцитни Ca^{++} талас индукује било механичку, било електричну стимулацију пораста Ca^{++} у неуронима који су у контакту са овим астроцитима. Овакав пораст неуроналног Ca^{++} не може бити фармаколошки инхибиран путем *NMDA* и не- *NMDA* рецепторских антагониста, нити блокадом волтажно зависних Na^{+} и Ca^{++} канала. Уместо тога, овакав пораст неуронског Ca^{++} је сензитиван на октанол и халотан, реагенсе који се користе за инхибицију груписања ћелија тесним везама, што подржава теорију о постојању функционалних једносмерних тесних веза (пораст Ca^{++} у неуронима не изазива пораст Ca^{++} у астроцитима) између астроцита и неурона. Најзад, “*gap*

junctions“ може бити важна за пропацију и трајање напада. Нормално “*gap junctions*“ служе за интерцелуларну комуникацију, и обезбеђује брзи пренос електричних импулса унутар неуронске мреже, што у патолошком случају, нарочито код генерализације напада, доводи до веома брзе пропације и продуженог трајања неуронске хиперекситабилности (102, 103-106). Узевши у обзир све наведене потенцијалне патофизиолошке механизме епилептогенезе код рефракторних епилепсија непознатог узрока, поставља се питање: Који су потенцијални патофизиолошки механизми оштећења мозга?

У тзв. “Божјој фармакопеји“ постоји начин како неурон елиминише синапсе, а то је механизам ексцитотоксичности. Ексцитотоксичност као добар „баштован“, орезује дендритичко стабло од старих, нефункционалних и непотребних синапси, а лимитирани губитак синапси обезбеђује бољитак у функционисању мозга. Међутим, под одређеним околностима, ситуација измиче контроли, долази до ексцесивног губитка синапси, или и самих неурона (117-118).

Ексцитаторна неуротрансмисија медирана класичним, глобалним, ексцитаторним неуротрансмитером глутаматом, је нормалан део функционисања мозга, јер сви неурони у људском мозгу реагују на њега на исти начин, тј. ексцитацијом. У одређеним психијатријским поремећајима, као што су напр. афективни поремећаји, или неуролошким поремећајима као што су напр. епилептички напади, долази до преексцитираности („*overexcitation*“), тиме и ексцесивне ексцитаторне неуротрансмисије и покретања патолошких механизма ексцитотоксичности, што може довести до уништења како синапси, тако и дендрита и самих неурона, и што се литерарно назива „ексцитација до смрти“.

Код рефракторних епилепсија непознатог узрока, дуготрајна ексцесивна ексцитаторна неуротрансмисија, због измицања контроли нормално присутног механизма ексцитотоксичности, доводи до искључивања читавих неурона и њихових синапси из процеса неуротрансмисије. Рефракторне епилепсије непознатог узрока су, на тај начин гледано, болести преексцитираности, и представљају ендогени модел „ексцитације до смрти“ (68, 83, 88, 118,119).

Пошто Mg^{++} блокира Ca^{++} канал у *NMDA* рецепторима, и има улогу физиолошког блокатора Ca^{++} канала, евидентно је да пад концентрације Mg^{++} , мора имати везе са инфлуксом Ca^{++} . Код експерименталног модела репетитивне, ексцесивне, ексцитаторне неуротрансмисије, у културама кортикалних неурона, са дегенерацијом неурона (али не и глије) унутар 24- 72ч од почетка експеримента, долази до пада Mg^{++} , те пад плазма Mg^{++} , представља индиректни показатељ ексцитотоксичности. Нормалне вредности јонског магнезијума у плазми износе од 0.6 до 1.1 ммол/л, а гранична вредност индекса јонског и укупног серумског магнезијума износи 0.60 (120-122).

1.5.Оштећење мозга и снижење серумског нивоа јонског магнезијума

Иако се епилептички напади чешће јављају код особа са електролитним поремећајима као што су хипонатремија, хипокалемија и хипомагнеземија, овакви напади се класификују као акутни симптоматски напади и они немају никакве везе са епилепсијом и рефракторним епилептичким нападима (122).

Магнезијум је потенцијални модулатор епилептичке активности због његове улоге антагонисте ексцитаторног инфлуksа калцијума кроз *NMDA* рецепторе (123). Сходно томе, код особа са епилепсијом су нађене ниже серумске концентрације магнезијума него у здравој популацији (124,125).

Смањење нивоа серумског магнезијума је много израженије код особа са епилепсијом које су доживеле епилептички статус и код оних који имају учестале епилептичке нападе, у односу на оне са лакшим облицима епилепсије (126).

Међутим, хипомагнеземија може бити узрокована бројним стањима од гладовања, узимања алкохола, повраћања, дијареје, оштећења реналних тубула, до узимања неких антибиотика или чак и неких антиепилептика (127-129).

Због тога се у бројним студијама наводи да је праћење серумске концентрације јонског магнезијума много прецизнији клинички маркер стања мозга (130).

Смањење серумске концентрације јонског магнезијума код оштећења мозга је потврђено у експерименталним и клиничким студијама трауматске повреде мозга код деце, отворених краниоцеребралних траума одраслих, затворених краниоцеребралних траума одраслих, код можданих удара, бласт траума главе, комбинованих модела неуротрауме и код епилепсије (131-137).

Серумски ниво јонског магнезијума је значајно нижи код особа са епилепсијом у односу на здраве контроле, а вредности јонског магнезијума су ниже постиктално(у временском оквиру од 24 часа након напада) него интериктално (138,139).

1.6. Рефракторна епилепсија и перзистирајући психијатријски поремећаји

Рефракторне епилепсије су дуго сматране психијатријским стањима која су била третирана у психијатријским установама азилног типа, те су психијатри који су радили у њима као што је напр. био *Esquirol*, дали веома велики допринос епилептологији (140).

Крајем 19-ог века, описује се коморбидитет између рефракторних епилепсија и психијатријских поремећаја, након чега се деценијама у литератури и клиничком раду провлачио термин „епилептична личност“(141).

Најзначајнији радови са почетка 20-ог века, приписују се Тарнеру, једном од оснивача *ILAE* и часописа *Epilepsia*, који је у својој књизи „Епилепсија- студија о идиопатској болести“, а потом и у „Морисоновим лекцијама“, описао појам идиопатске епилепсије, рефракторне епилепсије, природе обољења, прогнозе, лечења и психијатријског коморбидитета (142).

Иако инциденца и кумулативна инциденца обезбеђују накорисније информације у евалуацији ове везе, мало је студија инциденце рефракторне епилепсије и психијатријских поремећаја. Студије које обезбеђују евалуацију вероватноће коморбидитета рефракторне епилепсије и психијатријских болести, као и процењивање временског следа у настанку коморбидитета, ретке су у поређењу са студијама пресека ових веза, за разлику од новијих студија које осветљавају заједничку патологију мозга која лежи у основи ових обољења.

Велики број анималних модела рефракторне епилепсије и психопатологије указује на различите неуронске механизме који могу допринети симптомима ових болести. Утицај епилептичке активности на когнитивно и емоционално функционисање зависи како од фреквентности, иницијације и дистрибуције епилептичке активности, тако и од анатомског и физиолошког супстрата неуробихејвиора.

На анималним моделима рефракторне епилепсије и психопатологије, превасходно модела мајор депресије и схизофреније тј. психозе, постоји

упадљиво укрштање у деловима лимбичког система (амигдала, хипокампус, орбито-фронтални кортекс).

Такође, постоје анатомска преклапања у моделима рефракторне епилепсије, дејства антиепилептика, и психопатолошких модела, превасходно депресије, који директно указују на лимбичке структуре, нарочито на амигдала (65, 142-148).

Проучавање експерименталних животињских модела рефракторне епилепсије и психопатологије, открива четири могуће везе између ових стања које се укратко могу резимирати на следећи начин:

- рефракторна епилепсија може да проузрокује психопатологију,
- психопатологија може довести до рефракторне епилепсије,
- третман једног стања може индуковати или произвести појаву другог,
- рефракторне епилепсије и когнитивно/бихејвиорално/психијатријски поремећаји имају заједнички механизам настанка.

У првој хипотези, да рефракторна епилепсија може да проузрокује психопатологију, узимају се у обзир следеће чињенице:

- психопатологија може бити консеквенца дугогодишње, понављане електрохемијске активности мозга,
- само присуство хроничне, активне, тешке болести као што је рефрактерна епилепсија, може подстаћи психопатологију,
- епилептички напади, сами по себи, представљају веома упадљиву манифестацију болести, што у друштвеној средини подстиче

стигматизацију, а реакција на стигматизацију може потенцирати психопатологију (65, 149- 152).

У другој хипотези, да психопатологија може довести до рефракторне епилепсије, наводи се да напр. хиперкинетски синдром, импулсивно понашање, друга социјално-маладаптивна понашања, психотичност са императивним халуцинацијама, мајор депресија са самоповређивањем, могу повећати вероватноћу повреда главе, а болести зависности и директно повећати ризик за појаву епилепсија, а тиме и рефракторних епилепсија. Ова хипотеза може искључиво важити за групу структурално/метаболичких епилепсија, и ни на који начин се не може повезати са епилепсијама непознатог узрока (65).

Трећу хипотезу, да фармаколошки третман једног стања може произвести појаву другог, можемо посматрати из три угла:

- већи број антипсихотика и антидепресива има епилептогени потенцијал, тј. код одређених пацијената може изазвати епилептичке нападе, међутим, лековима изазвани напади обично престају са престанком узимања тог лека, веома ретко прерастају у епилепсију, а ако би се и то десило, такође спадају у групу структурално/метаболичких епилепсија, и ни на који начин се не могу повезати са епилепсијама непознатог узрока,
- сматра се да неки антиепилептици, нарочито из групе старијих лекова као што су фенобарбитон и дифенилхидантоин, потенцирају настанак психијатријских поремећаја, доминантно из сфере афективних поремећаја,

- три најчешће примењивана антиепилептика- карбамазепин (*CBZ*), валпроати (*VPA*), и ламотригин (*LTG*), су потентни стабилизатори расположења (153- 157).

У четвртој хипотези, да рефрактерне епилепсије и психијатријски поремећаји имају заједнички механизам настанка, постоје две опције:

- да постоји генетски поремећај који изазива и рефракторне епилепсије и психијатријске поремећаје, што и када би било доказиво,искључиво би важило за групу генетских епилепсија, и ни на који начин се неби могло повезати са епилепсијама непознатог узрока,
- да постоји заједнички електрохемијски механизам настанка рефракторних епилепсија и психијатријских поремећаја.

Дакле, хипотезе о настанку коморбидитета рефракторних епилепсија непознатог узрока и психијатријских поремећаја које произилазе из свега до сада наведеног су:

- ✓ рефракторне епилепсије могу проузроковати психијатријске поремећаје,
- ✓ старије генерације антиепилептика могу потенцирати настанак психијатријских поремећаја, преваходно из групе афективних поремећаја,и
- ✓ постоје заједнички електрохемијски механизми настанка рефракторних епилепсија непознатог узрока и психијатријских поремећаја (65, 155-159).

1.7. Рефракторне епилепсије и психозе

Повезаност епилепсије и психозе сеже далеко у историју, када су обе болести повезиване са боговима, демонским и другим натприродним силама (160). У раним Хипократовим записима, епилепсија је сматрана наследним стањем мозга, што је било заједничко за обе болести (161). Из тог периода постоје бројни примери који повезују епилепсију и психозе као што је прича о Херкулесу који је у моменту „лудила“ убио своју децу, коју су описали и Хипократ и Аристотел, а који је имао кризе свести које по опису одговарају гранд мал нападима, којима је Хипократ дао име „Херкулијанска болест“ (162). Римљани су сматрали да су епилепсија и психичке болести повезане са Месецом, те су их и звали „*morbidus lunaticus*“, одакле и потекао енглески израз *lunatics*, што у преводу значи „лудаци“, док је у арапским записима је забележено да је пророк Мухамед периодично чуо гласове и падао у несвест (163). У деветнаестом и почетком двадесетог века, особе са тежом епилепсијом и психозом су биле смештене у азилима, а немачки психијатар Хендрих Хофман је описао да епилепсија и психијатријски поремећаји често могу изазвати једно-друго (164). Крепелин, пионир модерне психијатријске класификације, идентификовао је већину психијатријских болести у епилепсији (165), а Слатер и Бард публикују рад психози налик схизофренији код особа са епилепсијом (166).

Учесталост психозе у епилепсији износи 7-10% (160) што је много веће од учесталости психозе која износи 4 на 1000 (167). Канемото сматра да је ризик од појаве интерикталне психозе већи код особа са епилепсијом темпоралног режња (168), док Шмиц указује да су фактори ризика за развој психозе у епилепсији без обзира на тип напада у ствари везани за тежину епилепсије, а то су лоша

контрола напада и мешовите врсте напада, и поставио сумњу да у основи интерикталне психозе у епилепсији леже функционалне а не структуралне промене мозга (169). Канер у свом ревијалном раду описује психозе у епилепсији „*Psychosis of epilepsy- POE*“ делећи их на: икталне, постикталне, интерикталне и антиепилептицима изазване психозе (170). Управо из разлога неопходности постављања науке као потпоре опсервацији *ILAE* формира комисију за психобиологију епилепсије која предлаже класификацију психијатријских поремећаја у епилепсији засновану на клиничким карактеристикама, јасно разликујући психијатријске поремећаје коморбидне са епилепсијом од оних који су непосредно повезани са епилептичну активност, као и њихов временски однос са иктусом (171). Године 2013, ова комисија мења име у *ILAE* комисију за неуропсихијатрију, која добија радну групу за психозе (172). Када се изузму ретке икталне психотичне епизоде као што је неконвулзивни епилептички статус, епилептичке психозе су подељене у три главне групе: хроничне и акутне интерикталне психозе (*IIPs*) и постикталне психозе (*PIP*). Заједно, оне чине 95% психоза код особа са епилепсијом. Из свега што смо до сада навели произилазе питања на која још увек нису дати одговори, а то су: „Да ли је психоза код особа са епилепсијом директна последица епилепсије или се ради о схизофренији која је индукована епилепсијом?“, „Да ли су психозе код особа са епилепсијом хомогена или хетерогена категорија?“, „Да ли се психозе у епилепсији клинички разликују од схизофреније и њој сличих психотичких поремећаја?“, и на крају али не најмање важно „Да ли су психозе у епилепсији искључиво везане за епилепсије темпоралног режња?“ (173). Кристенсен и Синдруп сматрају да епилептичка пражњења у медиобазалним темпоралним регионима могу указати на дубоку

дисфункцију темпоралних режњева што може бити повезано са психозом (174), или да репетитивна ексцитаторна стимулација без обзира на локализацију индукује процес „*kindlinga*“ са трајним изменама генске експресије у структурама лимбичког система и трајним изменама неуроналне пластичности у тим регијама (175,176). Овоме иду у прилог и докази да су психозе повезане и са генерализованим нападима (173), као и да је временски прозор између појаве психозе у епилепсији и више од 10 година од појаве епилепсије (168,177,178).

1.8. Рефракторне епилепсије и афективни поремећаји

Афективни поремећаји (манија, депресија, дистимија, биполарни афективни поремећај) се јављају просечно код 9,5% одраслих особа у општој популацији, од чега око 6,7% имају мајор депресију, и 2,6% биполарни афективни поремећај (65,179- 184).

Афективни поремећаји код пацијената са рефракторним епилепсијама, а нарочито манија, су често непрепознати, те се њима бави релативно мали број студија (65, 142).

Најбројније су ипак, студије о мајор депресији и епилепсији, у којима се наводи преваленца мајор депресије у популацији пацијената са епилепсијом одрасле животне доби, од око 11%. Хесдорфер и сарадници (185), су у својој студији инциденце мајор депресије код пацијената одрасле животне доби са епилепсијом непознатог узрока, показали да је мајор депресија 3.7 пута чешћа него у општој популацији. Према студијама које испитују преваленцу мајор депресије код пацијената са рефракторним епилепсијама непознатог узрока, она износи од 17,2 до 62%.

Коморбидитет рефракторне епилепсије непознатог узрока и мајор депресије се не јавља случајно, а докази подржавају хипотезу да постоје заједнички електрохемијски механизми настанка (186-193).

- Моноаминергичка хипотеза

У скорије време, све више студија указује на заједничку патофизиолошку улогу норадренергичког, серотонинергичког и допаминергичког неуротрансмитерског система у настанку и епилепсије и афективних поремећаја. У *PET* студијама оболелих од темпоралне епилепсије користећи антагонисте *5HT1A* рецептора *trans-4-fluro-N-2-[4-(2-metoksipenil)piperazin-1-y]etil-N-(2piridil)cikloheksan karboksamid*), уочена је улога серотонина у епилепсији. Ови пацијенти су имали редуковано везивање за *5HT1A* рецепторе у мезијалним темпоралним структурама ипсилатерално (194-196). На исти начин, Сарцент и сарадници су демонстрирали на *PET* студијама, редуковани потенцијал за везивање на *5HT1A* рецепторским местима у фронталном, темпоралном и лимбичком кортексу користећи [11C]WAY-100635 у депресивних пацијената са и без терапије при поређењу са здравим волонтерима (197). Стога није изненађујуће да антиепилептици као што су *CBZ*, *VPA*, и *LTG*, делују као стабилизатори расположења (153-157,198,199).

Клинкерс и сарадници су изучавали утицај окскарбазепина (*OXC*) на екстрацелуларну хипокампаљну концентрацију серотонина и допамина на пилокарпинском моделу фокалних лимбичких напада. Када је *OXC* даван заједно са верапамилом или пробенецидом (да би се осигурао пролаз кроз крвно-моздану баријеру) добијена је комплетна ремисија напада, уједно са порастом екстрацелуларне концентрације серотонина и допамина (200).

Шта више, наведено је да је антиконвулзивни ефекат вагалне нервне стимулације у пацова, посредован норадренергичким и серотонергичким механизмима, односно умањење норадренергичких и серотонергичких неурона, значајно превенира, или редукује антиконвулзивне ефекте вагалне нервне стимулације, на електрошоком, односно фентиленететразолом, индуковане епилептичке нападе. Спекулише се да би ефекти вагалне нервне стимулације на *locus coeruleus*- у и *nuclei raphe* могли бити одговорни за антидепресивни ефекат ове терапијске процедуре (201- 203).

- Неуропластичност

Иако су моноаминергички неуротрансмитери, неспорно, укључени у патофизиологију депресије, они представљају само део приче о мајор депресији, али и коморбидитету мајор депресије и рефракторних епилепсија (204), јер целину приче представља хипотеза о нарушеној неуропластичности и ћелијској резилијенцији (205).

Неуропластичност је термин који подразумева промене у функционисању мозга са свим нивоима неуроналне организације, од генетских, до ћелијских и бихејвиоралних параметара.

Укратко, хроничан стрес, ексцесивна глутаминергичка неуротрансмисија, високе концентрације биогених амина и кортикостероида, утичу на морфологију хипокампаљних СА3 пирамидних неурона, узрокујући изразито „орезивање“ апикалних дендрита, а пролонгирано и неуроналну смрт, која у крајњем случају, може довести до редукције волумена хипокамуса пацијената са мајор депресијом за 10-15% (205-207). Да подсетимо, СА2 и СА3 пирамидни неурони хипокампуса, као и пирамидни неурони неокортекса, представљају „*pace maker*“

електричне активности мозга рефракторних епилепсија непознатог узрока, а неуронске везе хипокампуса са амигдалима, префронталним кортексом, и структурама лимбичког система, одговорне су за комплексност клиничке слике. Пролонгирани стрес и ексцесивна глутаминергичка неуротрансмисија, осим утицаја на „орезивање“ дендрита и спина, утиче и на промене интегритета аксона, и тиме мења електрохемијску неуротрансмисију између удаљених регија мозга. У првој студији такве врсте на експерименталним животињама, под наведеним условима настало смањење експресије *Mba Ib* фракције гликопротеина, аксоналне плазма мембране *CA3* неурона хипокампуса, узрокује повећање експресије *Mba Ib* фракције у префронталном кортексу. Последњих неколико година, у релевантним клиничким студијама је доказано да абнормалности у броју или функцији глијалних ћелија, преvasходно у лимбичким и ванлимбичким структурама, као што су амигдале, префронтални, орбитофронтални и цингулатни кортекс, имају улогу у мајор депресији (208-210).

1.9. Рефракторне епилепсије и неурокогнитивна дисфункција

У многим студијама је нађена повезаност између рефракторних епилепсија и прогресивне неурокогнитивне дисфункције.

- Специфичности везане за тип напада

Сматра се да највећи утицај на прогресивну неурокогнитивну дисфункцију има тип напада. За парцијалне нападе који започињу у левом темпоралном режњу, типичан је прогресивни дефицит вербалне меморије, а за нападе који започињу у десном темпоралном режњу, типичан је прогресивни дефицит невербалне или визуелне меморије (212). Слично томе, парцијални напади који почињу у фронталном режњу, могу проузроковати прогресивну егзекутивну дисфункцију,

поремећаје пажње и решавање проблема, као и оштећење моторне координације (213). Међутим, Јорк и сарадници су доказали, да пацијенти са хипокампаалном склерозом, без обзира на тип напада, имају глобално, прогресивно оштећење когниције (214-216).

- Специфичности везане за време јављања болести

Такође је доказано, да уколико напади почињу у дечјем добу пре 5г живота, постоји већа вероватноћа за развој нижег *IQ*-а, док код појаве напада након 5г, постоји већа вероватноћа за развој неурокогнитивног и бихејвиоралног оштећења (65, 217-219).

- Специфичности везане за учесталост напада и дужину трајања болести

Глобално когнитивно оштећење са глобалном неурокогнитивном дисфункцијом у домену пажње, меморије, и интелигенције, је чешће код учесталијих напада и дужег трајања болести. Поређењем пацијената који имају рефракторну епилепсију са парцијалним комплексним нападима, која траје дуже од 30г, и оних код којих траје од 15-30г, утврђена је значајна разлика у психометријским способностима (220- 224).

- Специфичности везане за појаву епилептичког статуса

Епилептички статус и пролонгирани понављани напади или серије напада, могу узроковати трајно оштећење неурона са неурокогнитивним последицама. Експериментални модел на животињама подржава запажање, да напади који су се јавили у раном животном добу, са током болести који указује на рефракторну епилепсију, може индуковати структуралне и физиолошке промене у неуронима и неуронским конекцијама, које могу резултирати неурокогнитивним дисфункцијама (225- 228).

- Специфичности везане за антиепилептичку терапију

Терапијске интервенције, било да се ради о фармакотерапији, са нагласком на старе антиепилептике као што су фенобарбитон и дифенилхидантоин, било да се ради о оперативном лечењу рефракторне епилепсије, могу, такође, довести до неурокогнитивне дисфункције (213, 222).

На примеру студије Хермана и сарадника из 2007г, код рефракторних епилепсија са парцијалним комплексним типом напада, око 47% пацијената има тзв. благи когнитивни поремећај, око 27% умерени когнитивни поремећај, и око 29% пацијената тежи когнитивни поремећај. У групи са тешком неурокогнитивном дисфункцијом налазили су се пацијенти са дуготрајном болести, веома честим епилептичким нападима и појавом једног или више епилептичких статуса током болести (64).

Алцхајмерова болести и рефракторне епилепсије, представљају обољења мозга која су често повезана са губитком неурона у мезијалним структурама темпоралног режња, али са различитим патофизиолошким механизмима који доводе до оштећења. Постоји истраживање које повезује губитак *CA1* хипокампадне субпопулације неурона код рефракторних епилепсија, са *PS1[E280A]* мутацијом типичном за фамилијарну Алцхајмерову деменцију (*FAD*) (229,230).

И да резимирамо, ексцитаторна неуротрансмисија медирана глобалним, ексцитаторним неуротрансмитером глутаматом, је нормалан део функционисања мозга. У епилепсији, као и у одређеним психијатријским поремећајима, као што су напр. психозе, афективни поремећаји, или анксиозни поремећаји долази до преексцитираности („*overexcitation*“), а тиме и ексцесивне ексцитаторне неуротрансмисије и покретања патолошких механизма ексцитотоксичности, што може довести до уништења како синапси, тако и

дендрита и самих неурона, а што се литерарно назива „ексцитација до смрти“. Рефракторне епилепсије непознатог узрока су, на тај начин гледано, болести преексцитираности, и представљају ендогени модел „ексцитације до смрти“. Пошто јонски магнезијум блокира калцијумски канал у *NMDA* рецепторима, логично је да инфлукс калцијума мора имати везе са снижењем концентрације јонског магнезијума, што је и доказано на моделу трауматскох повреда главе, са директном повезаношћу снижења нивоа јонског магнезијума и преживљавања код краниоцеребралних повреда. Код експерименталног модела репетитивне, ексцесивне ексцитаторне неуротрансмисије, у културама кортикалних неурона, са дегенерацијом неурона унутар 24- 72ч од почетка експеримента, долази до пада јонског магнезијума, те снижење јонског магнезијума, представља индиректни показатељ ексцитотоксичности.

Одређивање нивоа јонског магнезијума код пацијената са рефракторном епилепсијом, као индикатора епилепсијом изазваног протрахованог оштећења мозга, је прва студија овакве врсте.

Могућност да су рефракторна епилепсија и *de novo* перзистирајући психијатријски поремећаји код особа које болују од рефракторне епилепсије повезани заједничким патофизиолошким механизма ексцитотоксичности, представља веома значајан помак у истраживањима у овим областима медицине.

2. ЦИЉЕВИ И ХИПОТЕЗЕ СТУДИЈЕ

Циљеви студије су:

1. Да се утврди ниво интерикталног јонског магнезијума/ укупног серумског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока
2. Да се испитају фактори повезани са тежином епилепсије и антиепилептичком терапијом који могу допринети потенцијалном епилепсијом индукованом оштећењу мозга.
3. Да се утврди повезаност између рефракторне епилепсије и оштећења мозга и оштећења мозга и де ново психијатријских поремећаја
4. Да се испитају фактори повезани са тежином епилепсије и атиепилептичком терапијом који могу утицати на настанак перзистирајућих психијатријских поремећаја код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока.

На основу до сада изнетих података поставили смо следеће радне хипотезе:

1. Пацијенти са рефракторном епилепсијом непознатог узрока имају снижен јонски магнезијум/укупни серумски магнезијум који може указивати на епилепсијом индуковано продужено оштећење мозга.
2. Епилепсијом индуковано продужено оштећење мозга је повезано са тежином епилепсије (дужина трајања болести, учесталост напада, појава епилептичког статуса).
3. Пацијенти са рефракторном епилепсијом имају перзистирајуће психијатријске поремећаје.

4. Појава перзистирајућих психијатријских поремећаја је повезана са тежином епилепсије (дужина трајања болести, учесталост напада, појава епилептичког статуса).
5. Снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока

3. МАТЕРИЈАЛ И МЕТОДЕ СТУДИЈЕ

3.1. Дизајн студије

Студија је дизајнирана као кохортна студија у којој се испитују новонастали интериктални психијатријски поремећаји код пацијената са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока, и утицај учесталости напада, дужине трајања болести, интерикталног нивоа јонског магнезијума и појаве епилептичког статуса на њихову појаву. У студију су укључени пацијенти који су испуњавали критеријуме за терапијски резистентну епилепсију непознатог узрока, што обухвата раније називе криптогена, недетерминисана и делимично идиопатска са изузећем прецизно дефинисаних генетских синдрома код којих је епилепсија један од кључних симптома. (231). Кохорте су дефинисане на основу присуства или одсуства новонасталих интерикталних психијатријских поремећаја на завршној визити 14 година након почетне визите.

Издвојили смо за потенцијално учешће у студији пацијенте из клиничке базе података Неуролошког кабинета Института за неуропсихијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ (садашња Клиника за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ и укључили их у студију током 2001 године. Студија је завршена у децембру 2015 године.

Укључујући критеријум је била идиопатска, криптогена и недетерминисана терапијски резистентна епилепсија према тадашњој *ILAE* номенклатури (17), што одговара садашњој *ILAE* номенклатури терапијски резистентних епилепсија непознатог узрока. Искључујући критеријуми визити били су: присуство акутних, рекурентних, или хроничних психијатријских поремећаја (афективни поремећаји, психозе, когнитивно оштећење) према *ICD10* дијагностичким критеријумима за ове ентитете (232), позитивна породична анамнеза на

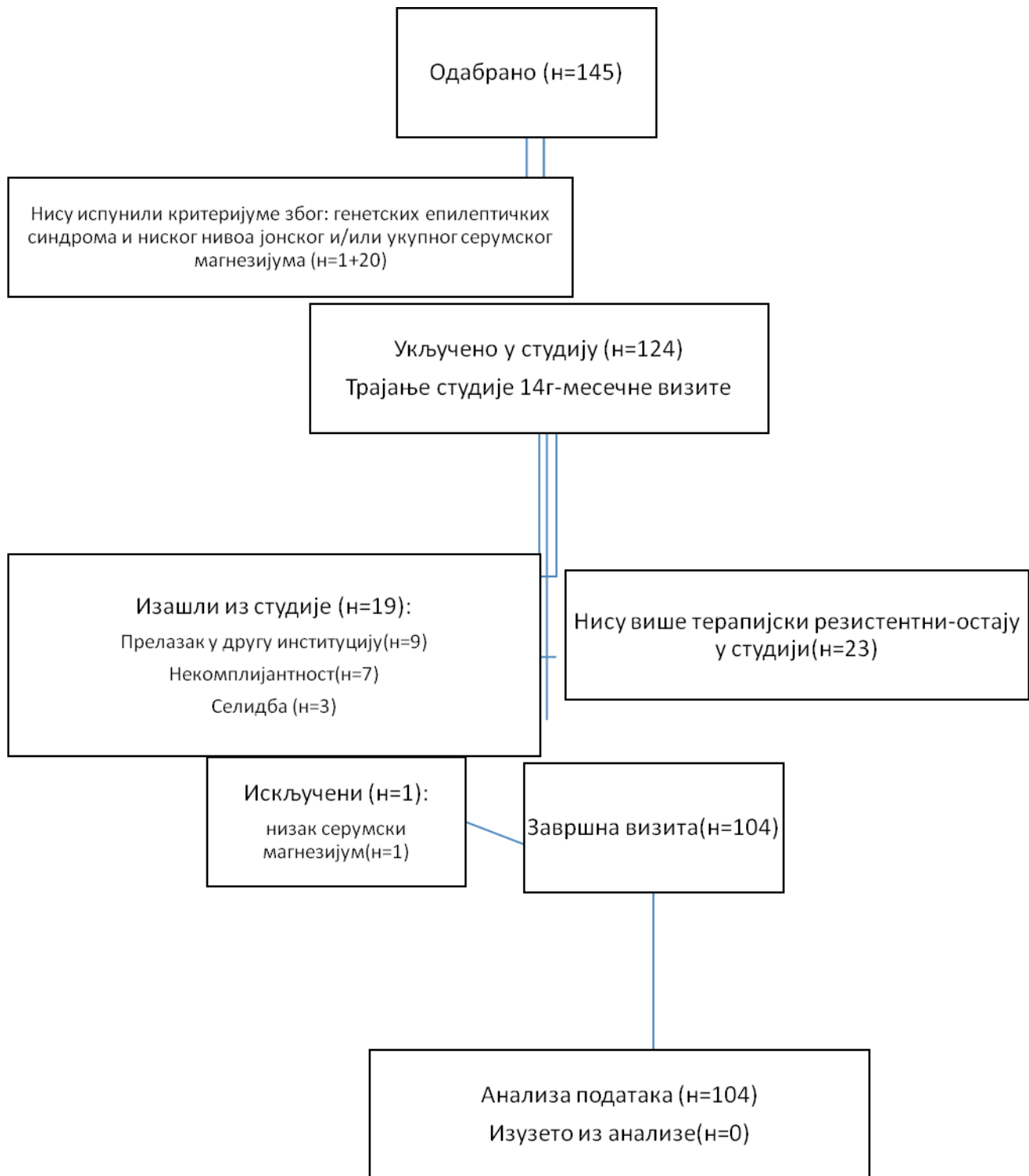
психијатријске поремећаје (афективни поремећаји, психозе, деменције), и снижен серумски ниво јонског и/или укупног серумског магнезијума.

Искључујући критеријум на завршној визити била је хипомагнеземија било које етиологије.

3.2. Испитаници

За студију је одабрано 145 пацијената, а у студију је укључено 124 амбулантна пацијента оба пола, животне доби од 18 до 50 година (мање од 65 година на завршној визити), који су лечени у Неуролошком кабинету Института за неуропсихијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“ (садашње Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“. Студија је завршена након 14 година и завршило ју је 104 пацијента што се може видети у графикону тока студије (Прилог 1).

Сви пацијенти су потписали информисани пристанак пре укључења у студију. Студија је одобрена од стране етичког комитета Клинике за психијатријске болести „Др Лаза Лазаревић“, и у целости је изведена у складу са етичким стандардима.



Графикон тока студије

3.3. Методе и варијабле

У првом делу студије у коме смо испитивали да ли постоји снижење нивоа јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности код пацијената са рефракторном епилепсијом непознатог узрока тј. епилепсијом индукованог оштећења мозга и када смо испитивали факторе повезане са болешћу и антиепилептичком терапијом који могу допринети потенцијалном епилепсијом индукованом оштећењу мозга.

Пацијентима су испитиване интерикталне (233) укупне вредности серумског магнезијума и серумске концентрације јонског магнезијума на почетној визити (ради дефинитивног искључења могућности хипомагнезмије примарне или секундарне етиологије што би представљало и критеријум за искључивање из студије) и на завршној визити 14 година касније. Узорци серума су чувани у замрзивачу на -20 степени C до анализирања, али не дуже од 7 дана због стабилности узорка. Серумске концентрације укупног магнезијума одређиване су колориметријском методом, а серумске концентрације јонског магнезијума мерене су НОВА 8 апаратом са јон селективним електродама у оба мерења са истим апаратом.

Испитанике смо поделили у две групе, у односу на вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума. Референтна граница снижених и нормалних вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума је износила 0.60 (234).

Студијску групу су чинили испитаници који су који су имали снижене вредности вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума (вредности мање или једнако са 0.60), а контролну групу испитаници који су

имали вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума веће од 0.60.

Обе групе испитаника су праћене у односу на: тип напада, учесталост напада, трајање епилепсије, појаву епилептичког статуса (*SE*) барем једном током болести и најдуже узимани антиепилептици прве генерације.

Учесталост напада је одређивана према просечном броју напада сваког током трајања студије.

Појава епилептичког статуса је морала бити документована као појава конвулзивног или неконвулзивног епилептичког статуса најмање једном током трајања болести.

Најдуже коришћени антиепилептик прве генерације (карбамазепин, валпроате, фенобарбитон, ламотригине) је одређиван на основу најдужег укупног уноса лека током трајања студије, без обрза да ли се радило о монотерапији или политерапији.

Међу пацијентима са парцијалним нападима ($n=49$) већина њих је имала парцијалне комплексне нападе ($n=37$) дијагностиковане као епилепсија темпоралног режња.

Од 104 пацијента који су комплетирали студију након 14г, 23 нису више били терапијски резистентни преваходно захваљујући додавању нових антиепилептика. Од 20 пацијената који нису комплетирали студију су они који су изашли из студије из различитих разлога (некомплијантност, промена лекара и институције, селидба), или они који су имали хипомагнеземију на завршној визити (ексклузиони критеријум на завршној визити) (Прилог 1).

У другом делу студије у коме смо испитивали повезаност рефракторне епилепсије и оштећења мозга и оштећења мозга и де ново психијатријских поремећаја, као и факторе повезане са болешћу и антиепилептичком терапијом који могу утицати на настанак перзистирајућих психијатријских поремећаја код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока, свим пацијентима који су одговарали критеријумима за укључивање у студију је у два наврата извршена психијатријска процена према Десетој ревизији Међународне класификације болести *ICD10*, први пут приликом укључивања у студију, (јер је присуство акутних, рекурентних, или хроничних неуропсихијатријских поремећаја било искључујући критеријум за студију) и други пут на завршној визити 14 година касније када су *ICD10* за перзистирајуће психијатријске поремећаје потврђени Мини Интернационални Неуропсихијатријски Интервју (*МИНИ*) верзија 5.0.0 дијагностичком скалом (232, 235).

За процену степена тежине афективних поремећаја коришћене су Хамилтонова скала за процену депресије (*HAMD17*) и Јунгова скала за процену маније (*YMRS*).

Процена тежине депресивних симптома је одређивана на основу Хамилтонове скале (*HAMD17*), и дефинисана концензусом да нема депресивних симптома када су вредности на *HAMD17* скали од 0 до 7 поена, да депресивни симптоми благи када су вредности на *HAMD17* скали од 8 до 16 поена, да су депресивни симптоми умерени када су вредности на *HAMD17* скали од 17 до 23 поена, И да су депресивни симптоми тешки када су вредности на *HAMD17* скали већи или једнаки од 24 поена (236-238).

Процена тежине маничних симптома је одређивана уз помоћ Јунгове скале за процену маније (*YMRS*), и дефинисана концензусом да манија није присутна када је збир на *YMRS* скали од 0 до 5 поена, да се ради о хипоманији када је збир на *YMRS* скали од 6 до 19 поена, и да се ради о манији када је *YMRS* скор већи од 20 (239, 240).

За процену психотичних симптома и опште психопатологије коришћена је Кратка скала психијатријске процене (*BPRS*). Степен тежине психотичности у односу на *BPRS* скор је утврђен концензусом да скор до 30 представља одсуство психозе, да *BPRS* скор од 31 до 50 представља благу и умерену клиничку слику психозе, а да *BPRS* скор већи од 51 представља клиничку слику тешке психозе (241, 242).

За квантификацију степена когнитивног оштећења коришћена је Мини ментал скала (*MMSE*) скала у којој је утврђено да *MMSE* скор од 30 до 26 представља одсуство когнитивног оштећења, да *MMSE* скор од 20 до 25 представља лако когнитивно оштећење, *MMSE* скор од 11 до 19 представља умерено когнитивно оштећење, и да *MMSE* скор мањи или једнак са 10 представља тешко когнитивно оштећења (243, 244). Приликом утврђивања предиктора повезаних са болешћу и атиепилептичком терапијом, као и претпостављеним оштећењем мозга, који могу утицати на настанак перзистирајућих депресивних симптома код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока, пацијенти су подељени у две групе. Група без депресивних симптома и група са депресивним симптомима са подгрупама према тежини депресивних симптома у односу на вредности на *HAMD17* скали, су праћене у односу на: присуство или одсуство снижене вредности вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума, тип напада, учесталост напада, трајање епилепсије, појаву

епилептичког статуса (*SE*) барем једном током болести и најдуже узимани антиепилептик прве генерације.

Приликом утврђивања предиктора повезаних са болешћу и атиепилептичком терапијом, као и претпостављеним оштећењем мозга који могу утицати на настанак перзистирајућих маничних симптома код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока, пацијенти су подељени у две групе. Група без маничних симптома и група са маничним симптомима са подгрупама према тежини маничних симптома у односу на вредности на *YMRS* скали, су праћене у односу на: присуство или одсуство снижене вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума, тип напада, учесталост напада, трајање епилепсије, појаву епилептичког статуса (*SE*) барем једном током болести и најдуже узимани антиепилептик прве генерације.

Приликом утврђивања предиктора повезаних са болешћу и атиепилептичком терапијом, као и претпостављеним оштећењем мозга који могу утицати на настанак перзистирајућих психотичних симптома код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока, пацијенти су подељени у две групе. Група без психотичних симптома и група са психотичним симптомима са подгрупама према тежини психотичних симптома у односу на вредности на *BPRS* скали, су праћене у односу на: присуство или одсуство снижене вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума, тип напада, учесталост напада, трајање епилепсије, појаву епилептичког статуса (*SE*) барем једном током болести и најдуже узимани антиепилептик прве генерације.

Приликом утврђивања предиктора повезаних са болешћу и атиепилептичком терапијом, као и претпостављеним оштећењем мозга који могу утицати на

настанак перзистирајућег когнитивног оштећења код пацијената са рефрактоном епилепсијом непознатог узрока, пацијенти су подељени у две групе. Група без когнитивног оштећења и група са когнитивним оштећењем са подгрупама према тежини когнитивног оштећења у односу на вредности на *MMSE* скали, су праћене у односу на: присуство или одсуство снижене вредности вредности јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума, тип напада, учесталост напада, трајање епилепсије, појаву епилептичког статуса барем једном током болести и најдуже узимани антиепилептик прве генерације.

Коришћени су идентични критеријуми за процену учесталости напада, појаве епилептичког статуса и процену најдуже коришћеног антиепилептика прве генерације, као и у првом делу студије.

3.4. Статистичка анализа

На основу података из литературе, познато је да преваленција идиопатске и криптогене епилепсије износи 0, 5% у односу на општу популацију (8) као и број становника на територији Републике Србије који износи 7 186 862 – према подацима Републичког завода за статистику, 2011. Уобичајена вредност интервала поузданости износи 95%, а величина узорка за одређивање преваленце базирана је на препорученој релативној прецизности. Величина узорка је одређена следећим формулама: $SS = S \times (1 - S/N)$ (величина узорка за познату популацију) за коју је неопходна вредност добијена формулом која се користи за одређивање величине узорка за бесконачно велику популацију $S = Z^2 \times (P \times (1 - P)) / D^2$ и процењени број оболелих од рефракторне епилепсије у Србији, уз максималну вредност жељеног ефекта и вредност корективног фактора која

износи 5. На основу израчунавања добијена је неопходна величина узорка од 95 испитаника. У студију је укључено 124 испитаника а комплетирало је 104 испитаника што задовољава критеријуме снаге студије.

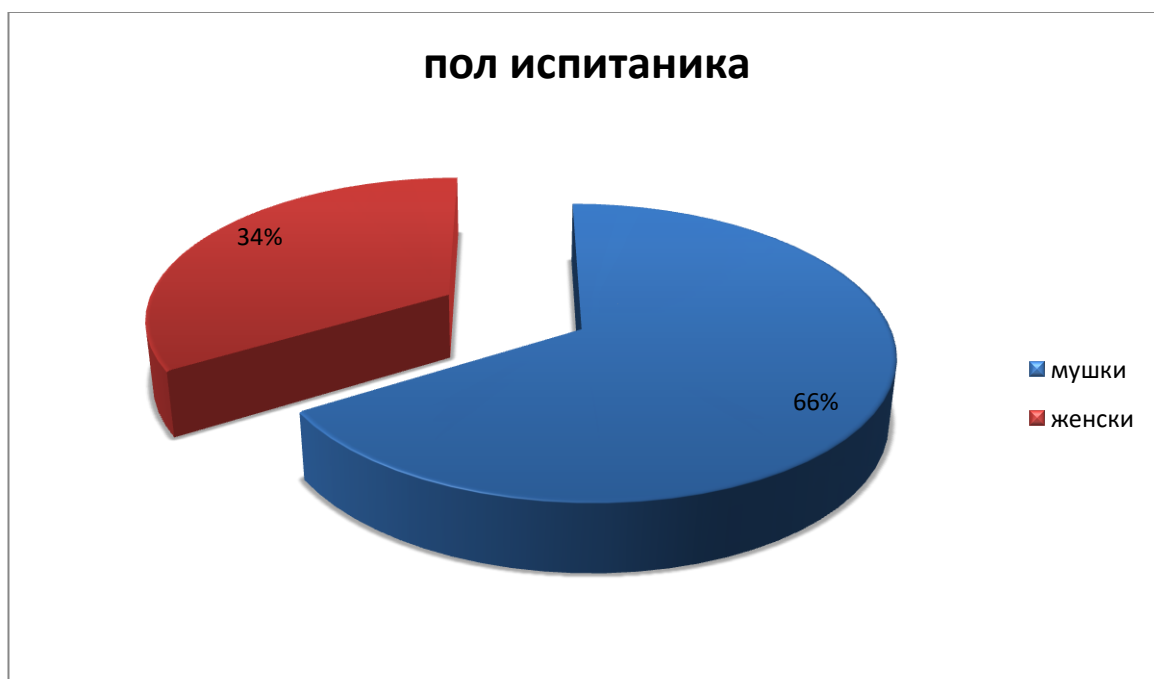
Сви прикупљени подаци су организовани и обрађени у ИБМ софтверу *SPSS 23.0, USA* и анализирани дескриптивним статистичким параметрима и регресионим моделима. Дескриптивним статистичким методама су мерене централне тенденције (аритметичка средина и просек) , варијабилност (стандардна девијација и интервал варијације) и приказане бројем пацијената и процентима. Користили смо *Medcalc* за израчунавање односа вероватноће (*odds ratio*) и калкулатор евалуације дијагностичког теста. За тестирање података у различитим категоријама (пол, године, фактори везани за болест и терапију), користили смо Пирсонов χ^2 и *ANOVA* тест. За одређивање предиктора за настанак перзистирајућих психијатријских поремећаја код пацијената са идиопатском и криптогеном рефракторном епилепсијом коришћен ће бити линеарни (униваријантни и мултиваријантни) регресиони модел. Резултати су сматрани статистички значајни уколико је $p < 0.05$. Резултати су приказани табеларно и у виду графикана.

4. РЕЗУЛТАТИ

4.1. Карактеристике испитаника

4.1.1. Дистрибуција испитаника према полу

Међу испитаницима је већа заступљеност мушкој пола 66.3% (n=69), у односу на женски пол 33.7% (n=35) (графикон 1).

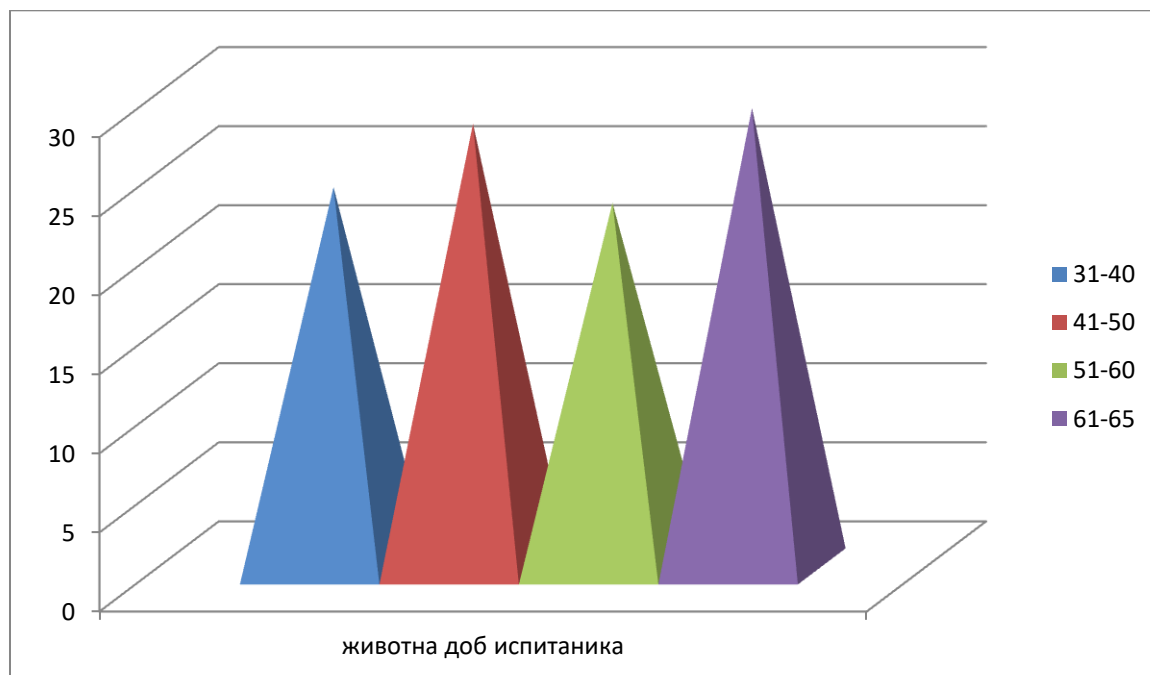


Графикон 1.

4.1.2. Дистрибуција испитаника према животној доби

Средња вредност животне доби испитаника изражена у годинама је 50.31 ± 10.70 .

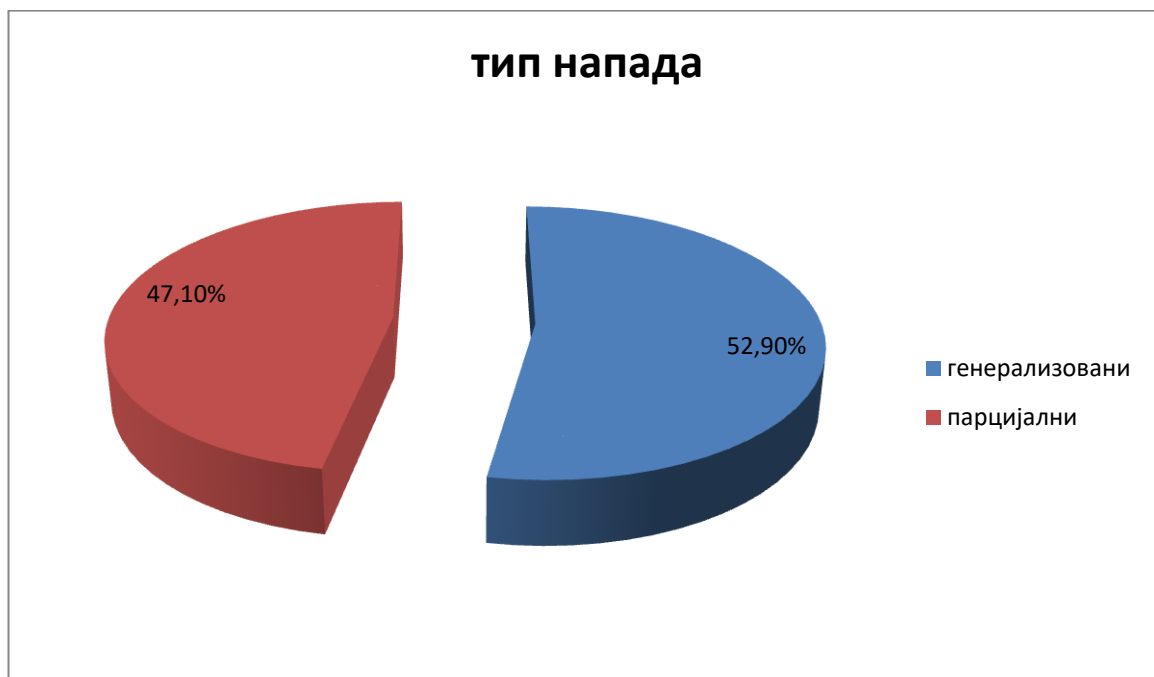
(графикон 2).



Животна доб испитаника- Графикон 2.

4.1.3. Дистрибуција испитаника према типу напада

Генерализоване епилептичке нападе има 52.9% (n=55) испитаника, а парцијалне нападе 47.1% испитаника (n=49) (графикон 3).



Расподела испитаника у односу на тип напада- Графикон 3.

4.1.4. Дистрибуција испитаника према учесталости напада

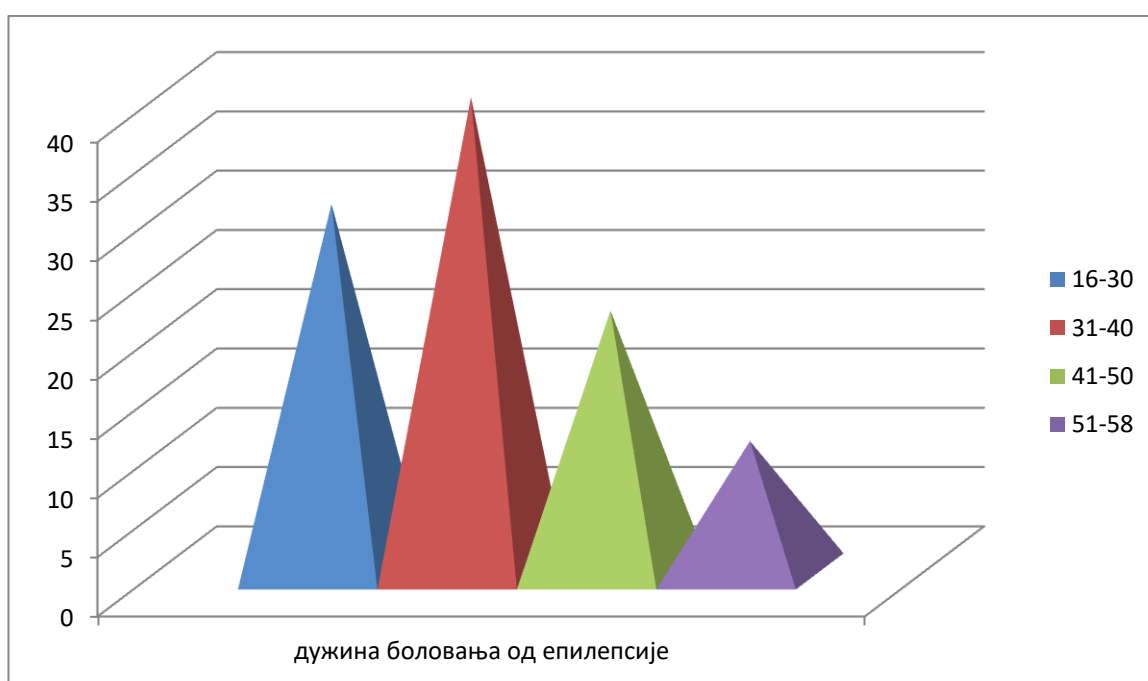
Највећи број испитаника има један или више напада недељно 67.3% (n=70), а мањи број једним или више напада једном у три месеца 32.7% (n=34) (графикон 4).



Расподела испитаника у односу на учесталост напада- Графикон 4.

4.1.5. Дистрибуција испитаника према дужини трајања болести

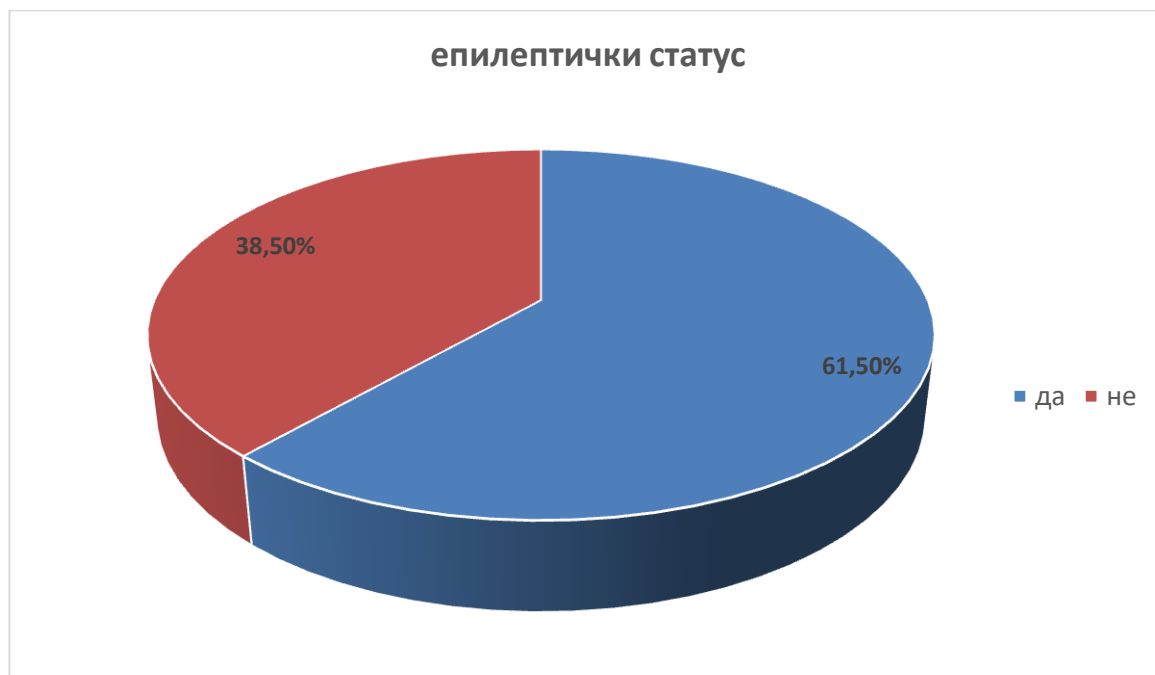
Средња вредност дужине трајања болести изражена у годинама је 36.36 ± 10.82 (графикон 5).



Дужина боловања од епилепсије- Графикон 5.

4.1.6. Дистрибуција испитаника према појави епилептичког статуса

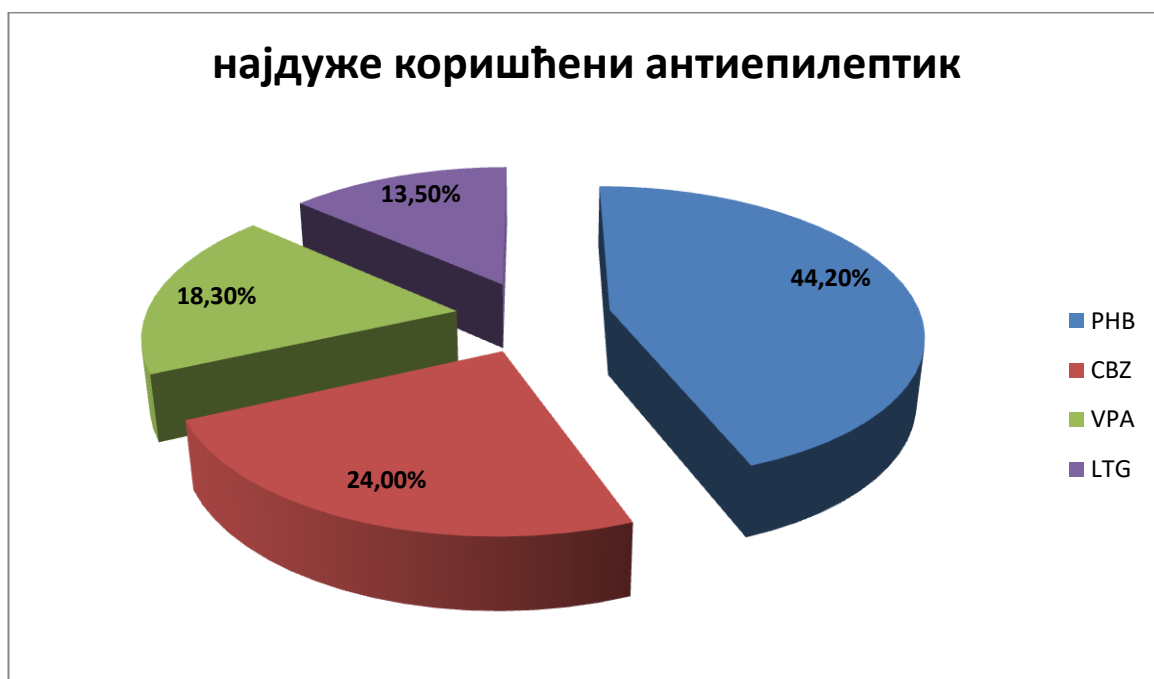
Епилептички статус барем једном током болести је доживело 61.5% испитаника (n=64), а 38.5% (n=40) никада није имало епилептички статус.



Расподела испитаника у односу на епилептички статус- Графикон 6.

4.1.7. Дистрибуција испитаника према најдуже коришћеном антиепилептику

Код 44.2% наших испитаника (n=46), најдуже коришћени антиепилептик је био фенобарбитон (*PHB*), код 24% испитаника (n=25) најдуже коришћени антиепилептик је био карбамазепин (*CBZ*), код 18.3% испитаника (n=19) су то били валпроати (*VPA*), а код 13.5% испитаника (n=14) је био ламотригин (*LTG*) (графикон 7).



Расподела испитаника према најдуже коришћеном антиепилептику- Графикон 7.

4.2. Ниво интерикталног серумског јонског магнезијума као индиректог показатеља ексцитотоксичности код пацијената са рефракторном епилепсијом непознатог узрока

Код 60.6% (n=63) испитаника постоји снижење интерикталног јонског/укупног серумског магнезијума, док 39.4% испитаника (n=41) има нормалне вредности ове размере. Однос шанси износи 29.19 (95% интервал поузданости- CI 10.94 до 77.90) и повезан је са веома високим степеном статистичке значајности (P<0.0001). Средња вредност интерикталног јонског/укупног серумског магнезијума у студијској групи је износила 0.53±0.05, а у контролној групи 0.70±0.06 (Табела 1).

Ниво интерикталног серумског јонског магнезијума		
	Студијска група- снижен ниво јонског магнезијума ¹	Контролна група- нормалан ниво јонског магнезијума ²
Н (%)	63(60.6)	41(39.4)
Ниво јонског магнезијума³	0.53±0.05¹	0.70±0.07²
<i>X±SD;Med(min-max)</i>	0.55 (0.42-0.60)	0.69 (0.61-0.90)
Однос шанси за снижење јонског магнезијума код испитаника је 29.19 (95%CI 10.94 до 77.90); z statistic 6.737; P<0.0001		
¹ Снижен ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума ≤ 0.60		
² Нормалан ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума > 0.60		
³ Интериктални серумски јонски магнезијум/укупни серумски магнезијум		

Ниво интерикталног јонског магнезијума- Табела 1.

4.2.1. Утицај демографских карактеристика на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума

Утврдили смо да није било статистички значајних разлика између посматраних група у дистрибуцији испитаника према полу ($p=0.452$), док је нађена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на старосну доб ($p=0.001$), са односом шанси за низак ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума након 50-е године живота од 2.93 (95% CI 1.29 до 6.65) (Табела 2).

Дистрибуција демографских карактеристика унутар група			
	Студијска група- снижен ниво јонског магнезијума	Контролна група- нормалан ниво јонског магнезијума	Значајност (p)
Пол Н (%)			
Мушки	41 (65.1)	28 (68.3)	¹ 0.452
Женски	22 (34.9)	13 (31.7)	
Године	53.08±9.78 (32-64)	46.05±10.77 (32-64)	² 0.001
<i>X±SD (min-max)</i>			
Однос шанси код ≥ 50г 2.93 (95% CI 1.29 до 6.65); z stat 2.57; P=0.01			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2; ²Mann-Whitney тест			

Утицај демографских карактеристика испитаника на ниво јонског магнезијума-

Табела 2

4.2.2. Утицај фактора тежине епилепсије на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума

Уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на дужину боловања од епилепсије ($p=0.017$), са односом шанси за низак ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума код испитаника који болују од епилепсије дуже од 35г од 7.06 (95%CI 2.73 до 18.2) повезаним са високим степеном статистичке значајности ($P=0.0001$). Статистички значајна разлика између група постоји и у односу на учесталост напада ($p=0.000$), са односом шанси за низак ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума код испитаника са учесталијим нападима од 20.46 (95%CI 7.033 до 59.53%) који је повезан са веома високим степеном статистичке значајности ($P<0.0001$). Није пронађена статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на тип напада ($p=0.530$) са односом шанси за низак ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума код испитаника са генерализованим нападима од 0.95 (95% CI 0.43 до 2.09) (Табела 3).

Дистрибуција фактора повезаних са тежином епилепсије унутар група			
	Студијска група- низак ниво јонског магнезијума	Контролна група- нормалан ниво јонског магнезијума	Значајност (p)
Дужина боловања од епилепсије (године)	38.44±10.11 (16-57)	33.15±11.21 (16-58)	
<i>X±SD;Med(min-max)</i>			¹ 0.017*
Однос шанси код дужег обољевања(≥35г) 7.06 (95%CI 2.73 до 18.21); z stat 4.041; P=0.0001			
Тип напада n(%)			
Генерализовани	33 (52.4)	22 (53.7)	¹ 0.530
Парцијални	30 (47.6)	19 (46.3)	
Однос шанси код генерализованих напада 0.95 (95%CI 0.43 до 2.09); z stat 0.128; P=0.90			
Учесталост напада n (%)			
Најмање једном недељно	57 (90.5)	13 (31.7)	¹ 0.000*
Најмање једном у три месеца	6 (9.5)	28 (68.3)	
Однос шанси код учесталих напада 20.46 (95%CI 7.033 до 59.53); z stat 5.540; P<0.0001			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај фактора повезаних са тежином епилепсије на ниво јонског магнезијума-

Табела 3.

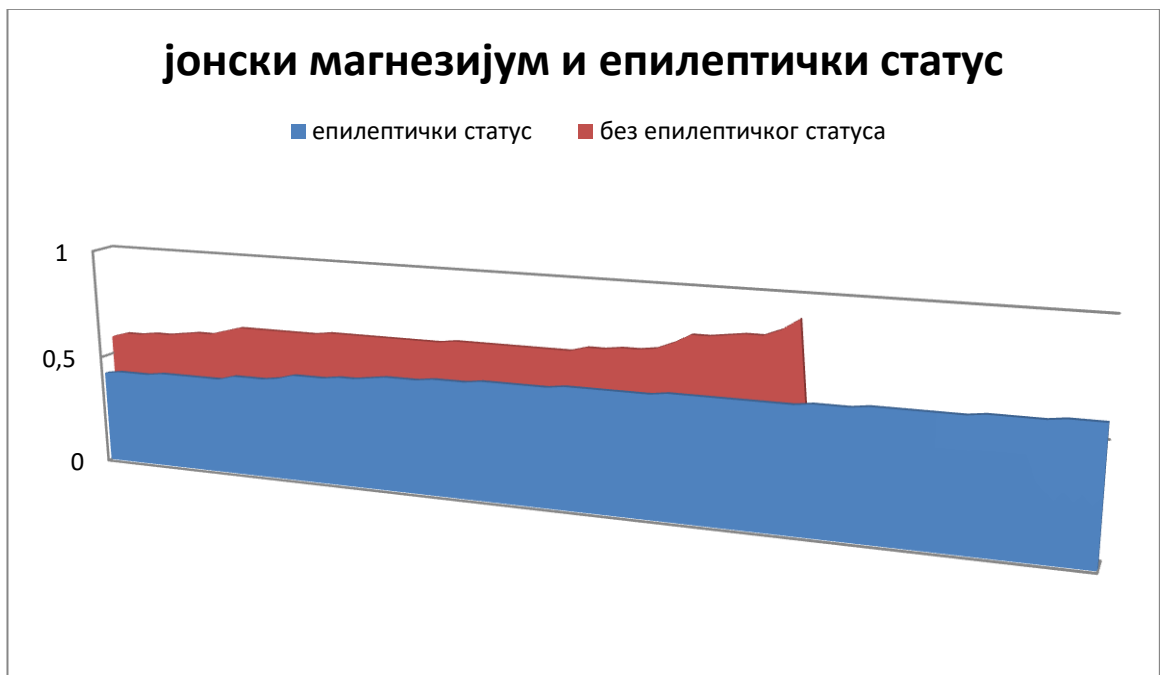
4.2.3. Утицај епилептичког статуса на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума

Уочена је статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на појаву епилептичког статуса најмање једном током болести ($p=0.000$) јер се 95.2% пацијената који су доживели епилептички статус нашло у студијској групи, а предиктивни значај дијагностичког теста за процену стања јонског магнезијума код испитаника који су доживели епилептички статус има сензитивност 95.24% и специфичност 100%, уз позитивну предиктивну вредност теста од 100% и негативну предиктивну вредност теста од 93.18% (Табела 4).

Утицај епилептичког статуса на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума			
	Студијска група- низак ниво јонског магнезијума	Контролна група- нормалан ниво јонског магнезијума	Значајност (p)
Са епилептичким статусом n (%)	60 (95.2)	0 (0)	0.000*
Без епилептичког статуса n(%)	3 (4.8)	41 (100)	
Предиктивни значај дијагностичког теста за процену стања јонског магнезијума код испитаника који су доживели епилептички статус: сензитивност 95.24%, специфичност 100%			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај епилептичког статуса на ниво јонског магнезијума- Табела 4.

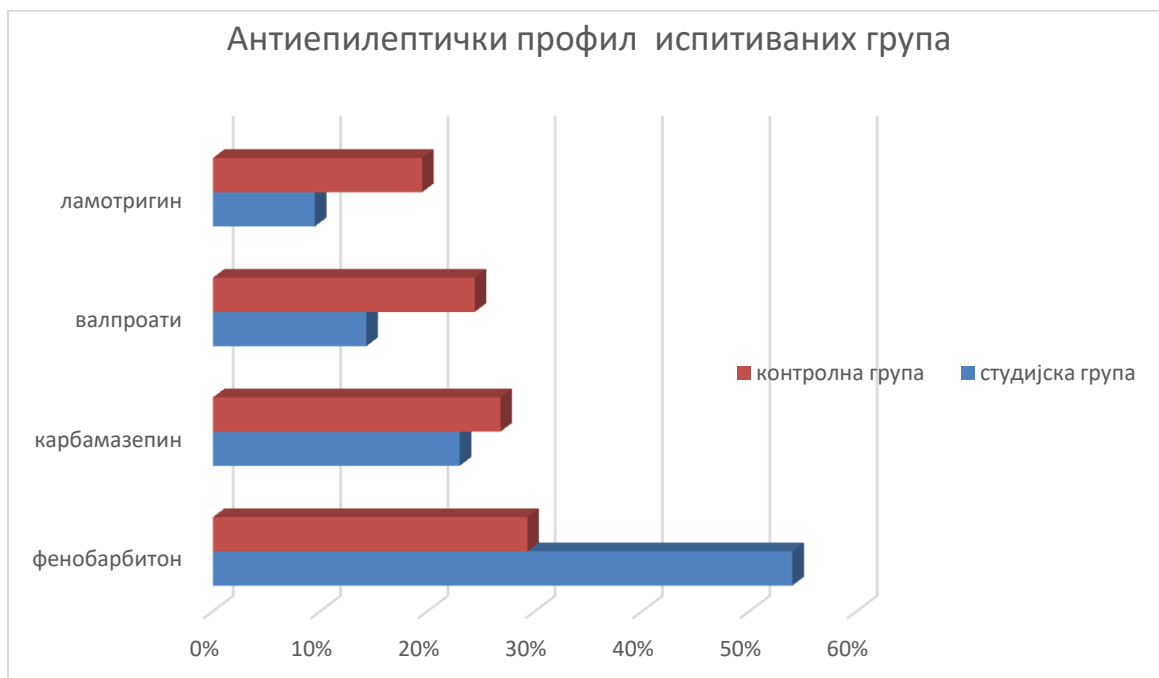
На линеарном дијаграму су приказане вредности интерикталног јонског магнезијума/кроз укупног серумског магнезијума у односу на појаву епилептичког статуса (Графикон 8).



Ниво интерикталног јонског магнезијума и епилептички статус- Графикон 8.

4.2.4. Утицај антиепилептичке терапије на снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума

Пронађена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на најдуже коришћени антиепилептик прве генерације ($p=0.012$), при чему је антиепилептички профил студијске групе износио: 54% фенобарбитон, 23% карбамазепин, 14.3% валпроати и 9.5% ламотригин. Контролна група није имала тако препознатљив антиепилептички профил јер су антиепилептици били заступљени у приближно истим процентима (29.3% фенобарбитон, 26.8% карбамазепин, 24.4% валпроати, 19.5% ламотригин) (Графикон 9).



Антиепилептички профил студијске и контролне групе- Графикон 9.

4.2.5. Предиктори снижења интерикталног јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума

Линеарном регресионом анализом смо издвојили старије животно доба ($p=0.01$), дуже боловање од епилепсије ($p=0.011$), учестале нападе ($p=0.000$), епилептични статус ($p=0.000$), и дуже узимање фенобарбитона ($p=0.037$), као предикторе сниженог јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума тј. као предикторе потенцијалног оштећења мозга.

Предиктори снижења интерикталног јонског магнезијума	
Предиктори	Значајност (p)
Пол	0.852 ^a
Године	0.001 ^{*1a}
Тип напада	0.650 ^a
Учесталост напада	0.000 ^{*1a}
Дужина трајања болести	0.011 ^{*1a}
Епилептички статус	0.000 ^{*1a}
Дуже узимање фенобарбитона	0.037 ^{*1a}
*статистичка значајност; ^a Анова тест; ¹ предиктор	

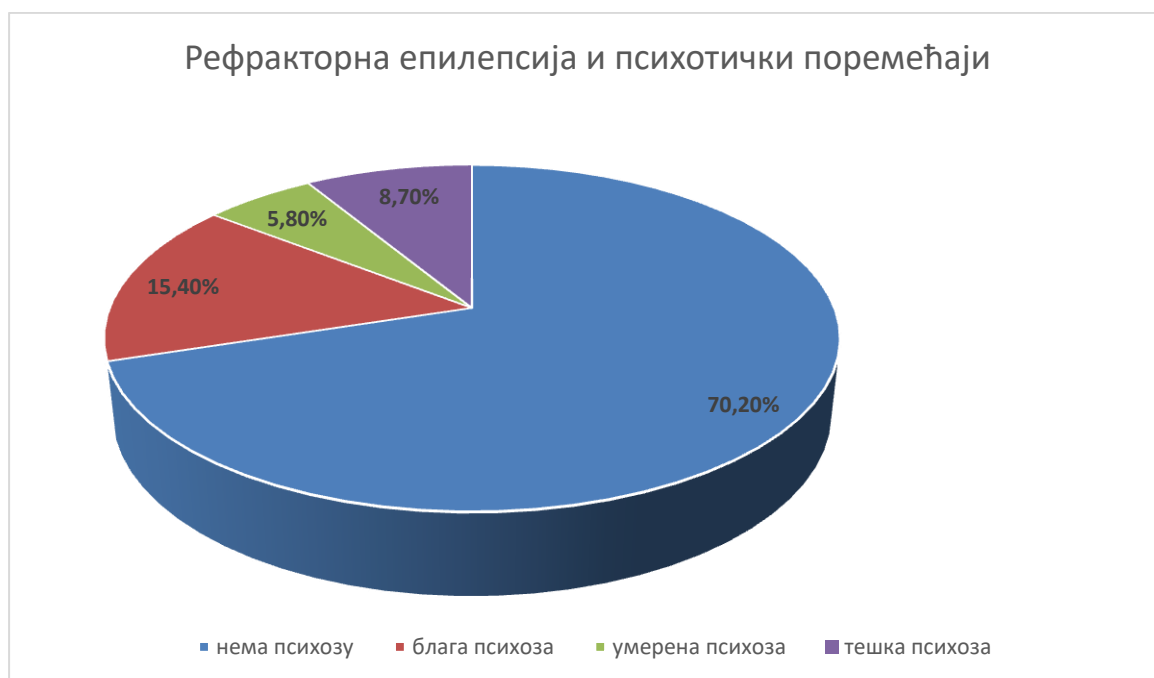
Предиктори снижења интерикталног јонског магнезијума- Табела 5.

4.3. Рефракторна епилепсија и перзистирајући психијатријски поремећаји

Према подацима из наше студије, 70.19% (n=73) испитаника има психијатријске поремећаје, а 45.19% (n=47) има више психијатријских поремећаја. Однос шанси за обољевање од психијатријских поремећаја износи 44.7(95%CI 16.58 до 120.73).

4.3.1. Рефракторна епилепсија и психотички поремећаји

Уочено је да највећи број испитаника нема симптоматологију психоза (70.2%, n=73), док су код 29.8% испитаника психотични симптоми присутни у благом (15.4%, n=16), умереном (5.8%,n=6), или тежем степену (8.7%,n=9) (Графикон 10). Средња вредност *BPRS* скорa у контролној групи је износила 22.64±4.00, док је средња вредност *BPRS* скорa у студијској групи износила 49.19±20.584, што одговара благој и умереној клиничкој слици психозе. Однос шанси за појаву психозе у рефракторној епилепсији износи 8.07 (95%CI 2.99 до 21.77).



Тежина психотичких симптома у рефракторној епилепсији- Графикон 10.

4.3.1.1. Утицај демографских карактеристика на појаву психозе

Утврдили смо да није било статистички значајних разлика између посматраних група у дистрибуцији испитаника према полу ($p=0.799$), док је нађена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на старосну доб ($p=0.014$), са односом шанси за појаву психозе након 50-е године живота 3.44 (95% CI 1.52 до 7.79) (Табела 6).

Дистрибуција демографских карактеристика унутар група			
	Студијска група- има психозу	Контролна група- нема психозу	Значајност (p)
Пол Н (%)			
Мушки	20 (64.5)	49 (67.2)	¹ 0.799
Женски	11 (35.5)	24 (32.8)	
Године	54.03±10.75	48.73±10.36	² 0.014*
$X \pm SD$			
Однос шанси код ≥ 50г 3.44 (95% CI 1.52 до 7.79)			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² <i>Mann-Whitney</i> тест			

Утицај демографских карактеристика на појаву психозе- Табела 6.

4.3.1.2. Утицај фактора тежине епилепсије на појаву психозе

Уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на дужину боловања од епилепсије ($p=0.022$), са односом шанси за појаву психозе код испитаника који болују од епилепсије дуже од 35г од 6.01 (95% CI 2.49 до 14.51). Не постоји статистички значајна разлика између група у односу на учесталост напада ($p=0.694$), са односом шанси за настанак психозе код испитаника са учесталијим нападима без статистичке значајности (0.84; 95% CI 0.35 до 2.03). Није пронађена статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на тип напада ($p=0.123$) са односом шанси за појаве психозе код испитаника са генерализованим нападима од 1.97 (95% CI 0.83 до 4.70), без статистичке значајности (Табела 7).

Дистрибуција фактора тежине епилепсије унутар група			
	Студијска група- има психозу	Контролна група- нема психозу	Значајност (p)
Дужина боловања од епилепсије (године)			¹ 0.022*
<i>X±SD</i>	40.06±10.35	34.78±10.70	
Однос шанси код дужег обољевања(≥35г) 6.01 (95%CI 2.49 до 14.51)			
Тип напада н(%)			
Генерализовани	20 (64.5)	35 (47.9)	² 0.123
Парцијални	11 (35.5)	38 (52.1)	
Однос шанси код генерализованих напада 1.97 (95%CI 0.83 до 4.70)			
Учесталост напада н (%)			
Најмање једном недељно	20 (64.5)	50 (68.5)	² 0.694
Најмање једном у три месеца	11 (35.5)	23 (31.5)	
Однос шанси код учесталих напада 0.84 (95%CI 0.35 до 2.03)			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај фактора тежине епилепсије на појаву психозе- Табела 7.

4.3.1.3. Утицај епилептичког статуса на појаву психозе

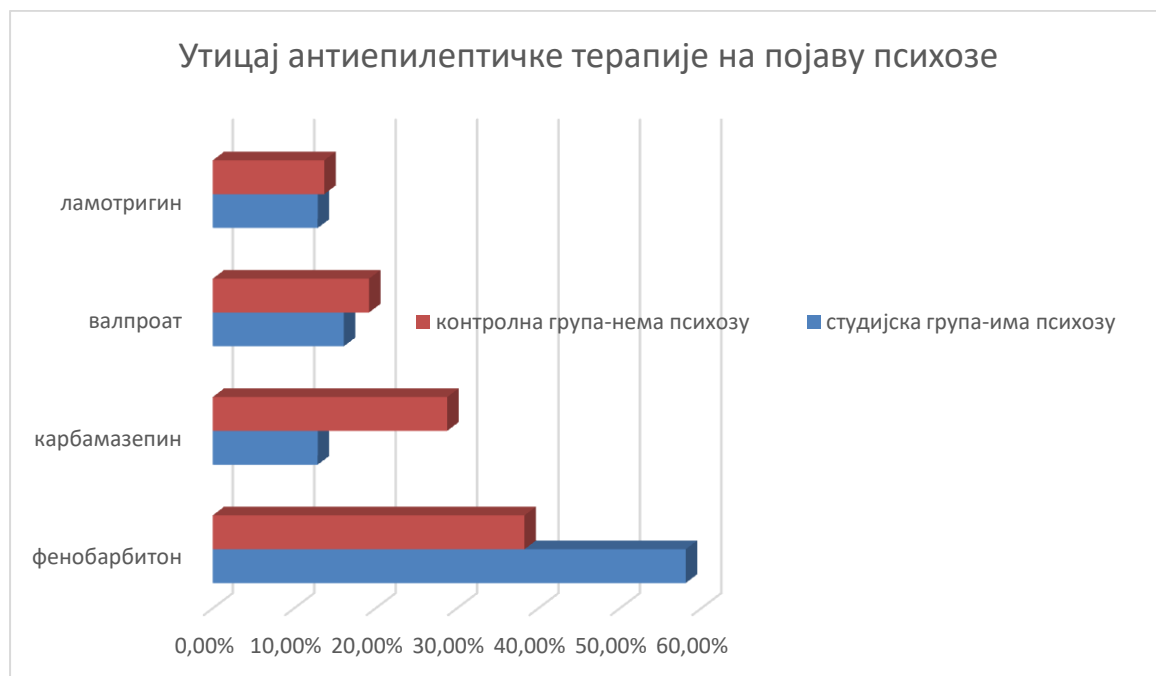
Није уочена статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на појаву епилептичког статуса ($p=0.637$), а релативни ризик за појаву психозе код испитаника који су доживели епилептички статус нема статистичку значајност и износи 0.82(95% CI 0.35 до 1.92) (Табела 8).

Утицај епилептичког статуса на појаву психозе				
	Студијска група- има психозу	Контролна група- нема психозу		Значајност (p)
Са епилептичким статусом n (%)	18 (58.1)	46 (63)		² 0.637
Без епилептичког статуса n(%)	13 (41.9)	27 (37)		
Однос шанси за појаву психозе код доживљеног епилептичког статуса 0.81(95% CI 0.34 до 1.91)				
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест				

Утицај епилептичког статуса на појаву психозе- Табела 8.

4.3.1.4. Утицај антиепилептичке терапије на појаву психозе

Није пронађена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на најдуже коришћени антиепилептик прве генерације ($p=0.192$). Антиепилептички профил студијске групе је износио: 58.1% фенобарбитон, 12.9% карбамазепин, 16.1% валпроати и 12.9% ламотригин. Контролна група није имала тако препознатљив антиепилептички профил: 38.3% фенобарбитон, 28.8% карбамазепин, 19.2% валпроати, 13.7% ламотригин (Графикон 11). Однос шанси за појаву психозе код коришћења фенобарбитона није имао статистичку значајност 1.97 (95% CI 0.83 до 4.7).



Утицај антиепилептика на појаву психозе- Графикон 11.

4.3.1.5. Предиктори појаве психотичких поремећаја у рефракторној епилепсији

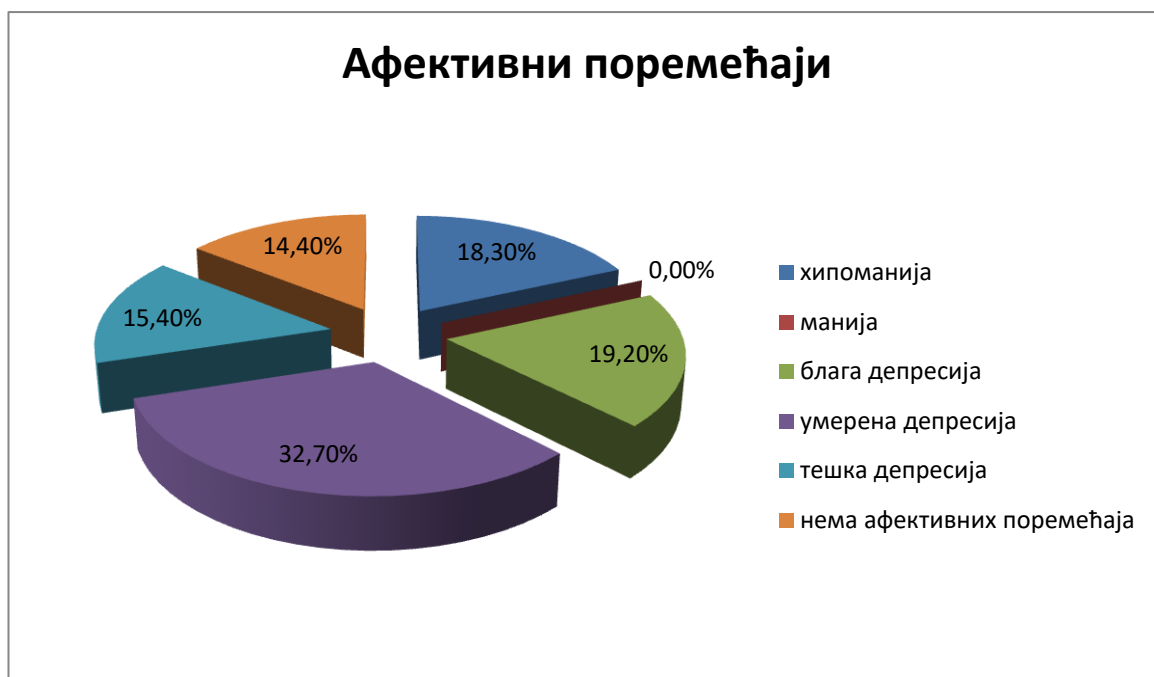
Линеарном регресионом анализом смо издвојили старије животно доба ($p=0.020$) и дуже боловање од епилепсије ($p=0.022$), као предикторе појаве психозе у рефракторној епилепсији (Табела 9).

Предиктори појаве психотичких поремећаја у рефракторној епилепсији	
Предиктори	Значајност (p)
Пол	0.799 ^a
Године	0.020 ^{*1a}
Тип напада	0.124 ^a
Учесталост напада	0.696 ^a
Дужина трајања болести	0.022 ^{*1a}
Епилептички статус	0.639 ^a
Најдуже коришћени антиепилептик	0.297 ^a
*статистичка значајност; ^a Анова тест; ¹ предиктор	

Предиктори појаве психотичких поремећаја у рефракторној епилепсији- Табела 9.

4.3.2. Рефракторна епилепсија и афективни поремећаји

У нашој групи испитаника није било оних који испуњавају дијагностичке критеријуме за биполарни афективни поремећај, али 85.6% испитаника испуњавао дијагностичке критеријуме за маничне/хипоманичне и депресивне епизоде различите тежине симптома. (Графикон 12).



Тежина афективних симптома у рефракторној епилепсији- Графикон 12.

4.3.2.1. Рефракторна епилепсија и манија

Код 81.7% испитаника није било симптоматологије маније (n=85) (*YMRS* скор од 0-5) док је код 18.3% испитаника постојала клиничка слика хипоманије (n=19) (*YMRS* скор 6-19). Ни један испитаник није имао клиничку слику тешке маније (*YMRS* скор већи од 20) (Графикон 13). Средња вредност *YMRS* скорa испитаника износила је 4.45 ± 5.60 .



Тежина симптома маније у рефракторној епилепсији- Графикон 13.

4.3.2.1.1. Утицај демографских карактеристика на појаву маније

Утврдили смо да није било статистички значајних разлика између посматраних група у дистрибуцији испитаника према полу ($p=0.748$), док је нађена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на старосну доб ($p=0.000$), са односом шанси за појаву маније пре 50-е године живота 5.9 (95% CI 1.8 до 19.35) (Табела 6).

Дистрибуција демографских карактеристика унутар група			
	Студијска група- има манију	Контролна група- нема манију	Значајност (p)
Пол Н (%)			
Мушки	12 (63.16)	57 (67.06)	¹ 0.748
Женски	7 (36.84)	28 (32.94)	
Године	41.79±8.18	52.14±10.32	² 0.000*
$X \pm SD$			
Однос шанси код <50г 5.9 (95% CI 1.80 до 19.35); z stat 2.936; P=0.0033			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај демографских карактеристика на појаву маније-Табела 10.

4.3.2.1.2. Утицај фактора тежине епилепсије на појаву маније

Уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на дужину боловања од епилепсије ($p=0.000$), са односом шанси за појаву маније код испитаника који болују од епилепсије краће од 35г од 10.6 (95%CI 3.19 to 35.22). Не постоји статистички значајна разлика између група у односу на учесталост напада ($p=0.133$), са односом шанси за настанак маније код испитаника са мање учесталим нападима без статистичке значајности (2.16; 95%CI 0.78 до 5.96). Није пронађена статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на тип напада ($p=0.124$) са односом шанси за појаве маније код испитаника са парцијалним нападима 2.22 (95%CI 0.80 до 6.20), без статистичке значајности (Табела 11).

Дистрибуција фактора тежине епилепсије унутар група			
	Студијска група- има манију	Контролна група- нема манију	Значајност (p)
Дужина боловања од епилепсије (године)			¹ 0.000*
<i>X±SD</i>	27.05±7.02	38.44±10.537	
Однос шанси код обољевања краћег од 35 година 10.6 (95%CI 3.19 to 35.22); z stat 3.852; P=0.0001			
Тип напада н(%)			
Генерализовани	7 (36.84)	48 (56.47)	¹ 0.124
Парцијални	12 (63.16)	37 (43.53)	
Однос шанси код парцијалних напада 2.22 (95%CI 0.80 до 6.20); z stat 1.527; P=0.127			
Учесталост напада н (%)			
Најмање једном недељно	10 (52.63)	60 (70.59)	² 0.133
Најмање једном у три месеца	9 (47.37)	25 (29.41)	
Однос шанси код мање учесталих напада 2.16 (95%CI 0.78 до 5.96); z stat 1.488; P=0.1367			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај фактора тежине епилепсије на појаву маније- Табела 11.

4.3.2.1.3. Утицај епилептичког статуса на појаву маније

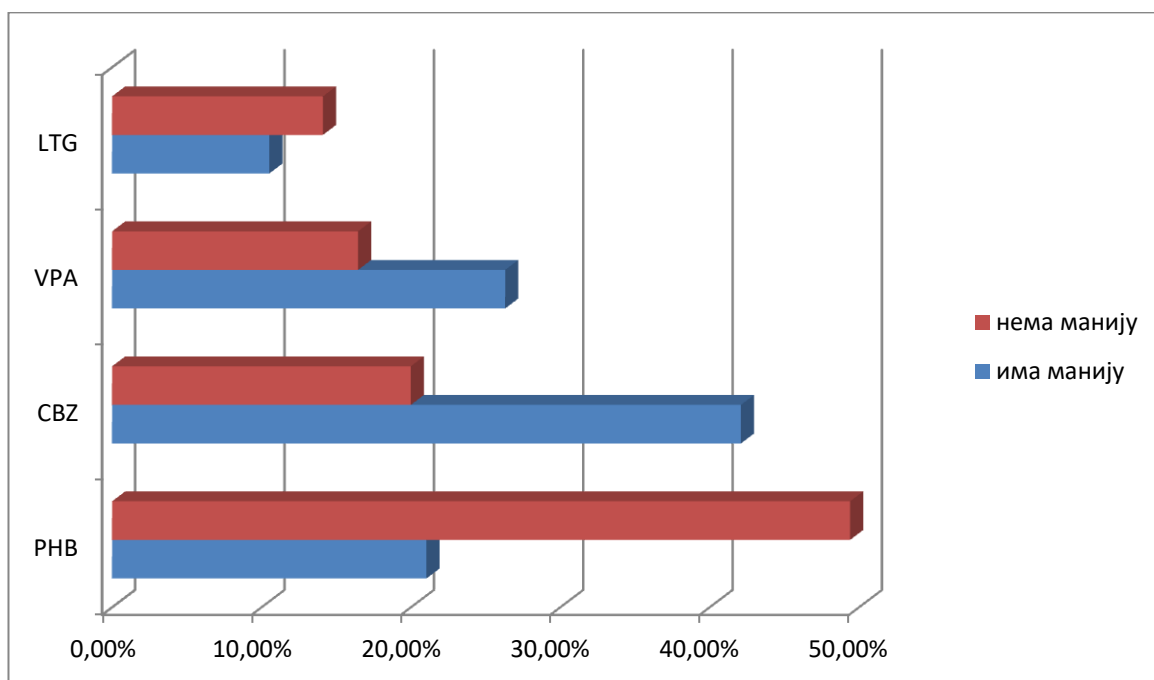
Уочена је статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на појаву епилептичког статуса ($p=0.015$), а релативни ризик за појаву маније код испитаника који су нису доживели епилептички статус износи 3.49 (95%CI 1.24 до 9.83) (Табела 12).

Утицај епилептичког статуса на појаву маније			
	Студијска група- има манију	Контролна група- нема манију	Значајност (p)
Са епилептичким статусом n (%)	7 (36.84)	57 (67.06)	$^{2}0.015^{*}$
Без епилептичког статуса n(%)	12(63.16)	28 (32.94)	
Однос шанси за појаву маније када није било епилептичког статуса 3.49(95%CI 1.24 до 9.83); z stat 2.364; P=0. 0181			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај епилептичког статуса на појаву маније- Табела 12.

4.3.2.1.4. Утицај антиепилептичке терапије на појаву маније

Није пронађена статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на најдуже коришћени антиепилептик прве генерације ($p=0.133$). Антиепилептички профил студијске групе је износио: 21.05% фенобарбитон, 42.1% карбамазепин, 26.32% валпроати и 10.53% ламотригин. Антиепилептички профил контролне групе је износио: 49.41% фенобарбитон, 20% карбамазепин, 16.47% валпроати, 14.12% ламотригин (Графикон 14).



Утицај антиепилептика на појаву маније- Графикон 14.

4.3.2.1.5. Предиктори појаве маније у рефракторној епилепсији

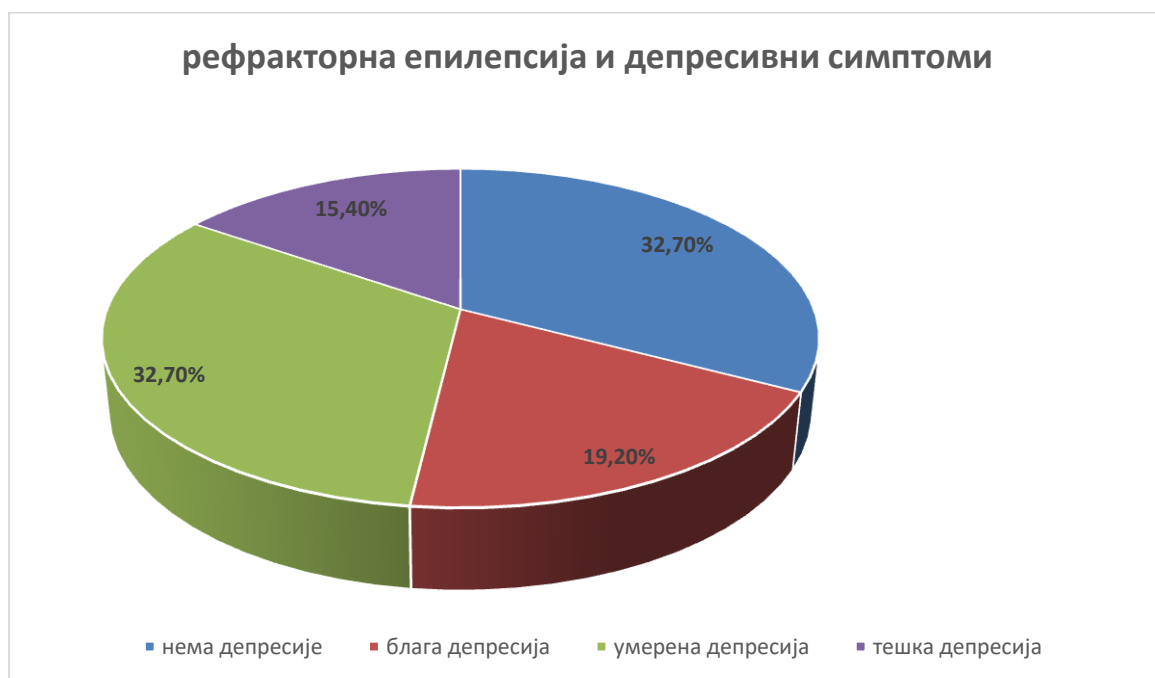
Линеарном регресионом анализом смо издвојили године тј. животну доб млађу од 50г ($p=0.000$), краће обољевање од епилепсије тј. дужина трајања болести мања од 35г ($p=0.000$), и одсуство епилептичког статуса ($p=0.014$) као предикторе појаве маније у рефракторној епилепсији (Табела 13).

Предиктори појаве маније у рефракторној епилепсији	
Предиктори	Значајност (p)
Пол	0.748 ^a
Године	0.000 * ^{1a}
Тип напада	0.124 ^a
Учесталост напада	0.134 ^a
Дужина трајања болести	0.000 * ^{1a}
Епилептички статус	0.014 * ^{1a}
Најдуже коришћени антиепилептик	0.261 ^a
*статистичка значајност; ^a Анова тест; ¹ предиктор	

Предиктори појаве маније у рефракторној епилепсији- Табела 13.

4.3.2.2. Рефракторна епилепсија и депресија

Пронашли смо да код 32.7% испитаника нису били испуњени дијагностички критеријуми за депресију, док је 67.3% испитаника испуњавало дијагностичке критеријуме за депресију. Међу испитаницима који су испуњавали дијагностичке критеријуме за депресију, код 19.2% испитаника су постојали благи депресивни симптоми ($n=20$) (*HAMD17* скор 8-16), код 32.7% ($n=34$) испитаника су постојали умерени депресивни симптоми (скор на *HAMD17* скали 17-23), а код 15.4% испитаника ($n=16$) су постојали симптоми тешке депресије (Графикон 15). Средња вредност *HAMD17* скорa у студијској групи- групи са депресијом је била 19.55 ± 1.69 што одговара депресивним симптомима умерене тежине, док је средња вредност *HAMD17* скорa у контролној групи- групи без депресије била 2.97 ± 1.78 . У нашој студији није било суицидалних испитаника.



Тежина депресивних симптома у рефракторној епилепсији- Графикон 15.

4.3.2.2.1. Утицај демографских карактеристика на појаву депресије

Утврдили смо да није било статистички значајних разлика између посматраних група у дистрибуцији испитаника према полу ($p=0.514$), али је нађена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на старосну доб ($p=0.000$), са односом шанси за појаву депресије у животној доби код ≥ 50 година од 11.67 (95%CI 4.19 до 32.45) (Табела 14). Статистичка значајност у односу на старосну доб је нађена и између подгрупе са благим депресивним симптомима и подгрупе са тешким депресивним симптомима ($p=0.000$), као и подгрупе са умереним депресивним симптомима и подгрупе са тешким депресивним симптомима ($p=0.018$) (Табела 15).

Дистрибуција демографских карактеристика унутар група			
	Студијска група- има депресију	Контролна група- нема депресију	Значајност (p)
Пол Н (%)			
Мушки	46 (65.7)	23 (67.7)	¹ 0.514
Женски	24 (34.3)	11 (32.4)	
Године			² 0.000*
$X \pm SD$ (min-max)	55.62 \pm 8.00 (37-64)	40.12 \pm 8.05 (32-60)	
Однос шанси за појаву депресије код ≥ 50	11.67 (95%CI 4.19 до 32.45)		
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2; ²Mann-Whitney тест			

Утицај демографских карактеристика на појаву депресије- Табела 14.

Дистрибуција година живота у односу на тежину депресивних симптома

	Без депресивних симптома	Благи депресивни симптоми	Умерени депресивни симптоми	Тешки депресивни симптоми	Значајност (p)
Године <i>X±SD(min-max)</i>	40.12 ± 8.05 (32-60)	51.10 ± 7.20 (37-63)	55.15 ± 7.97 (37-64)	60.69 ± 5.90 (47-64)	(2:3) ² 0.061 (2:4) ² 0.000* (3:4) ² 0.018*
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² ANOVA					

Утицај година живота на тежину депресивних симптома- Табела 15.

4.3.2.2.2. Утицај фактора тежине епилепсије на појаву депресије

Уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на дужину боловања од епилепсије ($p=0.000$), са односом шанси за појаву депресије код испитаника који болују од епилепсије дуже од 35г од 34.8 (95%CI 10.89 до 111.17). Не постоји статистички значајна разлика између група у односу на учесталост напада ($p=0.504$), са односом шанси за настанак депресије код испитаника са учесталим нападима без статистичке значајности (1.44; 95%CI 0.61 до 3.41). Пронашли смо статистички значајну разлику између студијске и контролне групе у односу на тип напада ($p=0.001$), са односом шанси за појаву депресије код испитаника са генерализованим нападима од 4.32 (95%CI 1.78 до 10.47) (Табела 16).

Статистичка значајност у односу на дужину боловања од епилепсије је пронађена и између испитаника са благим и умереним депресивним симптомима ($p=0.000$), благим и тешким депресивним симптомима ($p=0.031$), и

умереним и тешким депресивним симптомима ($p=0.003$). Није било статистички значајне разлике између подгрупа са различитом тежином депресивних симптома у односу на учесталост напада ($p=0.436$). Утврдили смо и статистички значајну разлику између подгрупа са благим и тешким депресивним симптомима у односу на тип напада ($p=0.006$) (Табела 17).

Дистрибуција фактора тежине епилепсије унутар група			
	Студијска група- има депресију	Контролна група- нема депресију	Значајност (p)
Дужина боловања од епилепсије (године)			¹0.000*
$X \pm SD$	41.81 \pm 7.68 (27-58)	25.12 \pm 6.98 (16-37)	
Однос шанси код обољевања дужег од 35 година 34.8 (95%CI 10.89 до 111.17)			
Тип напада n(%)			
Генерализовани	45 (64.3%)	10 (29.4%)	¹0.001*
Парцијални	25 (35.7%)	24 (70.6%)	
Однос шанси код генерализованих напада 4.32 (95%CI 1.78 до 10.47)			
Учесталост напада n (%)			
Најмање једном недељно	49 (70.0%)	21 (61.8%)	
Најмање једном у три месеца	21 (30.0%)	13 (38.2%)	¹0.504
Однос шанси код учесталих напада 1.44; 95%CI 0.61 до 3.41			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2; ²Mann-Whitney тест			

Утицај фактора тежине епилепсије на појаву депресије- Табела 16.

Дистрибуција фактора тежине епилепсије у односу на тежину депресивних симптома					
	Без депресивних симптома	Благи депресивни симптоми	Умерени депресивни симптоми	Тешки депресивни симптоми	Значајност (p)
Тип напада н (%)					(2:3) ¹ 0.086
Генерализовани	10 (29.4%)	8 (40.0%)	23 (67.6%)	14 (87.5%)	(2:4) ¹ 0.006*
Парцијални	24 (70.6%)	12 (60.0%)	11 (32.4%)	2 (12.5%)	(3:4) ¹ 0.179
Учесталост напада н (%)					
Најмање једном недељно	21 (61.8%)	14 (70.0%)	26 (76.5%)	9 (56.3%)	¹ 0.436
Најмање једном у три месеца	13 (38.2%)	6 (30.0%)	8 (23.5%)	7 (43.8%)	
Дужина боловања од епилепсије (године)					(2:3) ² 0.000*
X±SD(min-max)	25.12 ± 6.98 (16-37)	37.35 ± 4.69 (28-46)	41.56 ± 7.67 (27-58)	47.94 ± 6.88 (39-57)	(2:4) ² 0.031* (3:4) ² 0.003*

*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ²ANOVA

Утицај фактора тежине епилепсије на тежину депресивних симптома- Табела 17.

4.3.2.2.3. Утицај епилептичког статуса на појаву депресије

Уочена је статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на појаву епилептичког статуса ($p=0.000$), са 78.6% пацијената у студијској групи који су доживели епилептички статус, уз релативни ризик за појаву депресије код испитаника који су доживели епилептички статус од 10.1852 (95% CI 3.93 to 26.39) (Табела 18). Иста статистичка значајност ($p=0.000$)

је нађена и између подгрупа са различитим тежинама депресивних симптома (Табела 19).

Утицај епилептичког статуса на појаву депресије			
	Студијска група- има депресију	Контролна група- нема депресију	Значајност (p)
Са епилептичким статусом n (%)	55 (78.6%)	9 (26.5%)	'0.000*
Без епилептичког статуса n(%)	15 (21.4%)	25 (73.5%)	
Однос шанси за појаву депресије код епилептичког статуса 10.18 (95%CI 3.93 to 26.39); z stat 4.778; P < 0.0001			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај епилептичког статуса на појаву депресије у рефракторној епилепсији- Табела 18.

Утицај епилептичког статуса на тежину депресивних симптома					
	Без депресивних симптома	Благи депресивни симптоми	Умерени депресивни симптоми	Тешки депресивни симптоми	Значајност (p)
Епилептички статус n (%)					'0.000*
Да	9(14.1%)	14(21.9%)	27(42.2%)	14(21.9%)	
Не	25(62.5%)	6 (15%)	7(17.5%)	2(5%)	
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² ANOVA					

Утицај епилептичког статуса на тежину депресивних симптома- Табела 19.

4.3.2.2.4. Утицај антиепилептичке терапије на појаву депресије

Пронашли смо статистички значајну разлику између испитиваних група у односу на најдуже укупно узимање фенобарбитона ($p=0.000$), са 82.4% испитаника који нису узимали фенобарбитон у контролној групи тј. групи која нема депресију. Насупрот томе, 92.9% испитаника који нису узимали ламотригин, имају депресивне симптоме тј. налазе се у студијској групи, уз статистички значајну разлику између посматраних група у односу на узимање ламотригина ($p=0.012$). Нисмо пронашли статистички значајну разлику у односу на узимање карбамазепина ($p=0.086$) и валпроата (0.788) (Графикон 16). Однос шанси за појаву депресије код коришћења фенобарбитона је 6.22 (95%CI 2.29 до 16.93) са припадајућом високом статистичком значајношћу ($P=0.0003$).

Утицај антиепилептичке терапије на појаве депресије			
	Студијска група- са депресијом n (%)	Контролна група- без депресије n(%)	Значајност (p)
Фенобарбитон	40 (57.2%)	6 (17.6%)	¹ 0.000*
Карбамазепин	13 (18.6%)	12 (35.3%)	¹ 0.086
Валпроати	12 (17.1%)	7 (20.6%)	¹ 0.788
Ламотригин	5 (7.1%)	9 (26.5%)	¹ 0.012*
Релативни ризик за појаву депресије код узимања фенобарбитона 6.22(95%CI 2.29 до 16.93); z stat 3.580; P=0.0003			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2			

Утицај антиепилептика на појаву депресије- Табела 20.

4.3.2.2.5. Предиктори депресије у рефракторној епилепсији

Линеарном регресионом анализом смо издвојили године ($p=0.000$), дуже боловање од епилепсије ($p=0.000$), тип напада ($p=0.000$), појаву епилептичког статуса ($p=0.000$), и најдуже коришћени антиепилептик као предикторе појаве депресије у рефракторној епилепсији (Табела 21).

Предиктори депресије у рефракторној епилепсији	
Предиктори	Значајност (p)
Пол	0.669 ^a
Године	0.000 * ^{1a}
Тип напада	0.000 * ^{1a}
Учесталост напада	0.445 ^a
Дужина трајања болести	0.000 * ^{1a}
Епилептички статус	0.000 * ^{1a}
Најдуже коришћени антиепилептик	0.000 * ^{1a}
*статистичка значајност; ^a Анова тест; ¹ предиктор	

Предиктори депресије у рефракторној епилепсији- Табела 21.

4.3.3. Рефракторна епилепсија и когнитивно оштећење

Пронашли смо да код 63.5% испитаника није било когнитивног оштећења (n=66) (*MMSE* скор 26-30), док је код 36.5% испитаника постојало когнитивно оштећење и то : код 26% испитаника лако когнитивно оштећење (n=27) (*MMSE* скор 20-25), и код 10.6% (n=11) испитаника умерено когнитивно оштећење (*MMSE* скор 11-19). Није било испитаника са тешким когнитивним оштећењем. (Графикон 16). Средња вредност *MMSE* скорa у студијској групи- групи са когнитивним оштећењем је била 17.64 ± 1.69 што одговара умереном когнитивном оштећењу, док је средња вредност *MMSE* скорa у контролној групи- групи без когнитивног оштећења била 28.21 ± 1.50 .



Рефракторна епилепсија и когнитивно оштећење- Графикон 16.

4.3.3.1. Утицај демографских карактеристика на појаву когнитивног оштећења

Утврдили смо да није било статистички значајних разлика између посматраних група у дистрибуцији испитаника према полу ($p=0.288$), али је нађена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на старосну доб ($p=0.000$), са односом шанси за појаву когнитивног оштећења након 50 година живота од 9.33 (95% CI 3.41 до 25.52) (Табела 22).

Дистрибуција демографских карактеристика унутар група				
	Студијска група- има когнитивно оштећење		Контролна група- нема когнитивно оштећење	Значајност (p)
Пол Н (%)				
Мушки	23 (60.53)		46 (69.70)	¹ 0.288
Женски	15 (39.47)		20 (30.30)	
Године	лако	умерено		¹ 0.000*
$X \pm SD$	56.08 ± 6.76	63.55 ± 0.82	45.40 ± 9.76	
Однос шанси за појаву когнитивног оштећења код ≥ 50г				11.67 (95% CI 4.19 до 32.45)
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² <i>Mann-Whitney</i> тест				

Утицај демографских карактеристика на појаву когнитивног оштећења- Табела 22.

4.3.3.2. Утицај фактора тежине епилепсије на когнитивно оштећење

Уочена је статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на дужину боловања од епилепсије ($p=0.000$), са односом шанси за појаву когнитивног оштећења код испитаника који болују од епилепсије дуже од 35г од 21.6 (95%CI 4.8 до 97.2). Не постоји статистички значајна разлика између група у односу на учесталост напада ($p=0.995$), са односом шанси за настанак когнитивног оштећења код испитаника са учесталим нападима без статистичке значајности (1.08; 95%CI 0.46 до 2.55). Пронашли смо статистички значајну разлику између студијске и контролне групе у односу на тип напада ($p=0.000$), са односом шанси за појаву когнитивног оштећења код испитаника са генерализованим нападима од 4.04 (95%CI 1.69 до 9.68) (Табела 23).

Дистрибуција фактора тежине епилепсије унутар група				
	Студијска група- има когнитивно оштећење		Контролна група- нема когнитивно оштећење	Значајност (p)
Дужина боловања од епилепсије (године)	лако	умерено		
X±SD	42.42±6.27	52.18±5.51	30.97±8.92	¹0.000*
Однос шанси код обољевања дужег од 35 година 21.6 (95%CI 4.8 до 97.2); z stat 4.004 P=0.0001				
Тип напада н(%)				
Генерализовани	28 (73.68%)		27 (40.91%)	¹0.000*
Парцијални	10 (26.32%)		39 (50.09%)	
Однос шанси код генерализованих напада 4.04 (95%CI 1.69 до 9.68); z stat 3.137 P=0.0017				
Учесталост напада н (%)				
Најмање једном недељно	26 (68.42%)		44 (66.7%)	
Најмање једном у три месеца	12 (31.58%)		22 (33.3%)	¹ 0.995
Однос шанси код учесталих напада 1.08 (95%CI 0.46 до 2.55); z stat 0.18 P=0.85				
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2; ²Mann-Whitney тест				

Утицај фактора тежине епилепсије на когнитивно оштећење- Табела 23.

4.3.3.3. Утицај епилептичког статуса на појаву когнитивног оштећења

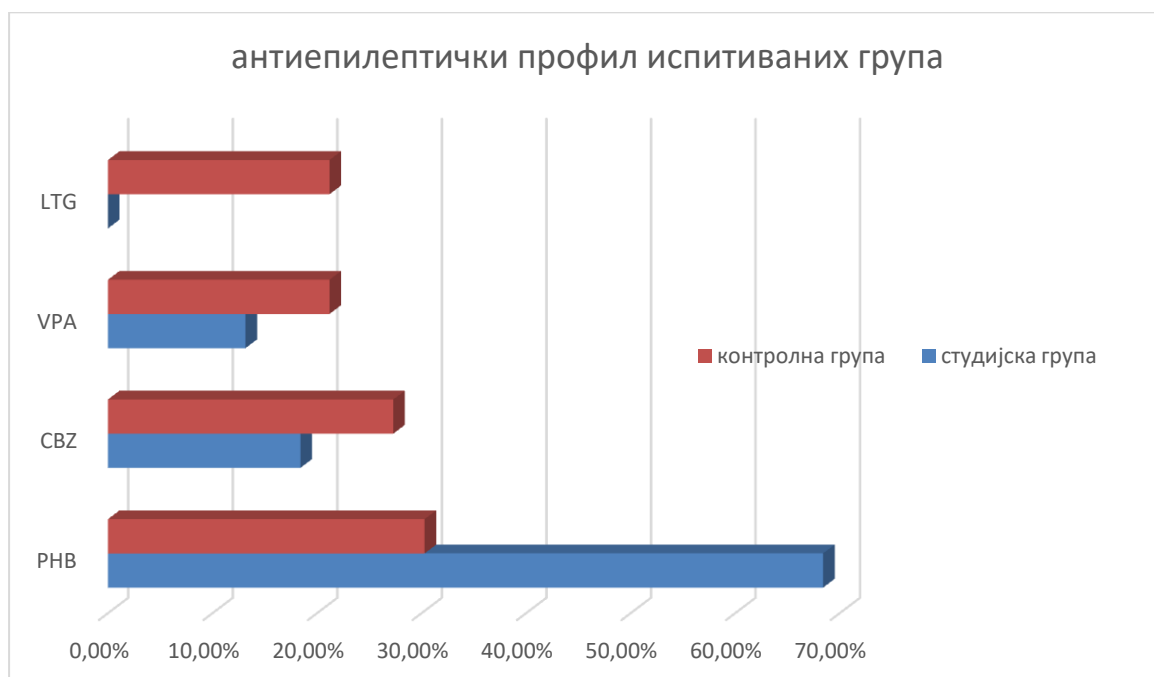
Уочена је статистички значајна разлика између студијске и контролне групе у односу на појаву епилептичког статуса ($p=0.000$), са 92.1% пацијената у студијској групи који су доживели епилептички статус, уз однос шанси за појаву когнитивног оштећења код испитаника који су доживели епилептички статус од 14.88 (95%CI 4.16 to 53.29) са припадајућом веома високом статистичком значајношћу ($P < 0.0001$) (Табела 24).

Утицај епилептичког статуса на појаву когнитивног оштећења			
	Студијска група- има когнитивно оштећење	Контролна група- нема когнитивно оштећење	Значајност (p)
Са епилептичким статусом n (%)	35 (92.1%)	29 (43.94%)	0.000*
Без епилептичког статуса n(%)	3 (7.9%)	37 (56.06%)	
Однос шанси за појаву когнитивног оштећења код епилептичког статуса 14.88 (95%CI 4.16 to 53.29); z stat 4.15; P < 0.0001			
*статистичка значајност; ¹ Пирсонов χ^2 ; ² Mann-Whitney тест			

Утицај епилептичког статуса на појаву когнитивног оштећења- Табела 24.

4.3.3.4. Утицај антиепилептичке терапије на појаву когнитивног оштећења

Пронашли смо статистички значајну разлику између испитиваних група у односу на најдуже коришћени антиепилептик ($p=0.000$), са 68.42% испитаника који су узимали фенобарбитон у студијској групи тј. групи која има когнитивно оштећење, и без испитаника који имају когнитивно оштећење а узимали су ламотригин (Графикон 17). Однос шанси за појаву когнитивног оштећења код коришћења фенобарбитона је 4.98 (95% CI 2.10 до 11.80) са припадајућом веома високом статистичком значајношћу ($P=0.0003$).



Утицај антиепилептика на когнитивно оштећење- Графикон 17.

4.3.3.5. Предиктори когнитивног оштећења у рефракторној епилепсији

Линеарном регресионом анализом смо издвојили године ($p=0.000$), дуже боловање од епилепсије ($p=0.000$), тип напада ($p=0.000$), појаву епилептичког статуса ($p=0.000$), и најдуже коришћени антиепилептик као предикторе појаве когнитивног оштећења у рефракторној епилепсији (Табела 25).

Предиктори когнитивног оштећења у рефракторној епилепсији	
Предиктори	Значајност (p)
Пол	0.569 ^a
Године	0.000* ^{1a}
Тип напада	0.000* ^{1a}
Учесталост напада	0.910 ^a
Дужина трајања болести	0.000* ^{1a}
Епилептички статус	0.000* ^{1a}
Најдуже коришћени антиепилептик	0.000* ^{1a}
*статистичка значајност; ^a Анова тест; ¹ предиктор	

Предиктори когнитивног оштећења у рефракторној епилепсији- Табела 25.

4.4. Утицај сниженог интерикталног серумског јонског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока

Утврдили смо да не постоји статистички значајна корелација сниженог јонског магнезијума и појаве појединачних психијатријских поремећаја (психозе, маније, депресије и когнитивног оштећења), као што је и применом методе бинарне логистичке регресије утврђено да на појаву појединачних психијатријских поремећаја у рефракторној епилепсији не утиче снижење јонског магнезијума (односи шанси немају статистичку значајност) (Табела 26).

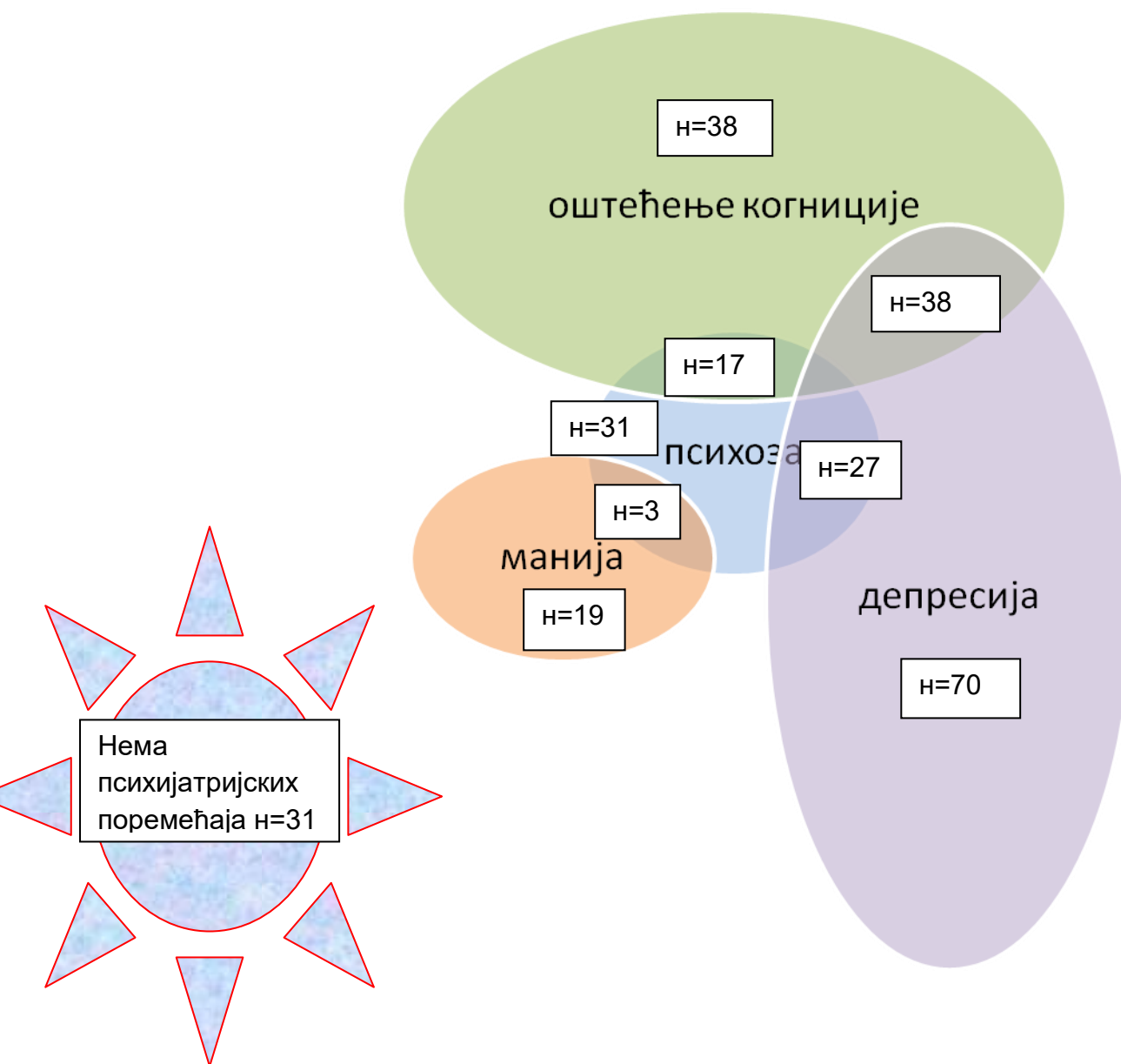
Међутим, пошто један број испитаника има више психијатријских поремећаја (Графикон 18), а и јер у одређеним категоријама постоји веома мали број испитаника, фокусирали смо се на утврђивање да ли снижење јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја уопште? Утврђено је да 70.19% (n=73) испитаника са рефракторном епилепсијом непознатог узрока има један или више психијатријских поремећаја (Графикон 18). Потврдили смо да 72.6% (n=53) испитаника који имају психијатријске поремећаје, има снижење интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума (Графикон 19). Применом методе бинарне логистичке регресије утврдили смо да снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока ($p=0.000$), са односом шанси за обољевање од једног или више психијатријских поремећаја када је снижен ниво интерикталног серумског јонског магнезијума од 5.56 (95% CI 2.24 до 13.85) (Табела 27).

Однос шанси за обољевање од психијатријских поремећаја за које на основу до сада добијених резултата претпостављамо да су повезане са тежином епилепсије (депресија, когнитивно оштећење), код сниженог нивоа јонског магнезијума износи 22.08 (95%CI 7.22 до 67.57), са припадајућом веома високом статистичком значајношћу ($P < 0.0001$) (Табела 27).

Утицај сниженог нивоа јонског магнезијума на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја код испитаника са рефракторном епилепсијом			
	Студијска група- низак ниво јонског магнезијума	Контролна група- нормалан ниво јонског магнезијума	Значајност (p)
Појава психозе			
н (%)			
Да	22 (34.9%)	9(21.9%)	¹ 0.118
Не	41 (65.1%)	32 (78.1%)	² 0.115)
Однос шанси за појаву психозе код сниженог нивоа јонског магнезијума 1.91 (95%CI 0.77 до 4.71); z stat 1.402; P=0.1608			
Појава маније			
н(%)			
Да	13 (20.6%)	6 (14.6%)	¹ 0.500
Не	50 (79.4%)	35(85.4%)	² 0.495)
Однос шанси за појаву маније код сниженог нивоа јонског магнезијума 1.52 (95%CI 0.53 до 4.4); z stat 0.771; P=0.4410			
Појава депресије			
н (%)			
Да	42 (66.7%)	28 (68.3%)	¹ 0.974
Не	21 (33.3%)	13 (31.7%)	² 0.974)
Однос шанси за појаву депресије код сниженог нивоа јонског магнезијума 0.93 (95%CI 0.4 до 2.15); z stat 0.173; P=0.8629			
Појава когнитивног оштећења н (%)			
Да	26 (41.3%)	12 (29.3%)	¹ 0.278
Не	37 (58.7%)	29 (70.7%)	² 0.274
Однос шанси за појаву когнитивног оштећења код сниженог нивоа јонског магнезијума 1.7 (95%CI 0.73 до 3.93); z stat 1.237; P=0.2161			
*статистичка значајност; ¹ Spearman's rho; ²Phi коефицијент			

Утицај сниженог нивоа јонског магнезијума на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја код испитаника са рефракторном епилепсијом- Табела 26.

Схематски приказ броја испитаника који имају један или више психијатријских поремећаја



Схематски приказ броја испитаника који испуњавају дијагностичке критеријуме за један или више психијатријских поремећаја- Графикон 18.



Схематски приказ броја испитаника који имају снижење јонског магнезијума и имају психијатријске поремећаје- Графикон 19.

Утицај снижења интерикталног серумског јонског магнезијума на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја у рефракторној епилепсији

	Студијска група- има психијатријских поремећаја	Контролна група- нема психијатријских поремећаја	Значајност (p)
низак ниво јонског магнезијума н (%)	53 (72.6%)	10 (32.3%)	
нормалан ниво јонског магнезијума н(%)	20 (27.4%)	21 (67.7%)	10.000*
Однос шанси за обољевање од једног или више перзистирајућих психијатријских поремећаја код сниженог нивоа интерикталног серумског јонског магнезијума износи 5.56 (95%CI 2.24 до 13.85); z stat 3.689; P=0.0002			
Однос шанси за обољевање од депресије и когнитивног оштећења код сниженог нивоа интерикталног серумског јонског магнезијума износи 22.08 (95%CI 7.22 до 67.57); z stat 5.424; P<0.0001			
*статистичка значајност; ¹ бинарна логистичка регресија			

Утицај снижења интерикталног серумског јонског магнезијума на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја у рефракторној епилепсији-Табела 27.

5. ДИСКУСИЈА

5.1. Карактеристике испитаника

Полна дистрибуција међу испитаницима је у складу са подацима о вишој инциденци епилепсије код мушког пола, премда су идиопатске генерализоване епилепсије чешће код жена (Графикон 1) (245). Просечна животна доб испитаника је око 50 година уз просечну дужину боловања од епилепсије око 36 година, што указује да се већина испитаника разболела у детињству, што је и типично за епилепсије непознатог узрока (Графикон 2,5). Међу испитаницима је приближно иста заступљеност генерализованих и парцијалних напада, а међу испитаницима са парцијалним нападима је већина имала епилепсију темпоралног режња (Графикон 3) (246). Највећи број испитаника је имао један или више напада недељно, и један или више епилептичких статуса током боловања од епилепсије, што их сврстава у категорију веома тешких пацијената (Графикон 4,6) . Код највећег броја испитаника, фенобарбитон је био најдуже коришћени антиепилептик, док је ламотригин био најмање даван антиепилептик, што није слично најчешћем профилу антиепилептичке терапије који се у литератури помињу (Графикон 7) (247).

5.2. Снижен јонски магнезијум/укупни серумски магнезијум као индиректни показатељ ексцитотоксичности код пацијената са рефракторном епилепсијом непознатог узрока

Бројне експерименталне и клиничке студије су доказале да је снижен ниво јонског магнезијума предиктор оштећења мозга, па чак и дугорочног неуробихејвиоралног исхода оштећења мозга (248). Пошто је магнезијум могући модулатор епилептичке активности због своје способности да

антагонизује ексцитаторни калцијумски инфлукс кроз *NMDA* рецепторе, очекивано је да постоји снижен ниво јонског магнезијума и висок ниво јонског калцијума током напада (138), па чак и да постоји повезаност између ниског нивоа јонског магнезијума и изненадне смрти у епилепсији (249), што све заједно указује на могућност суплементације магнезијумом као редовне терапије особа са рефракторном епилепсијом (124, 250). Наша студија је прва студија која испитује интерикталне нивое јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума код особа са терапијски резистентном епилепсијом.

Базирано на претходном знању, формулисали смо прву хипотезу, да пацијенти са рефракторном епилепсијом непознатог узрока имају снижен интериктални јонски магнезијум/укупни серумски магнезијум који указује на епилепсијом индуковано протраховано оштећење мозга.

Пронашли смо статистички значајно снижене вредности интерикталног јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума (0.53 ± 0.05) код 60.6% испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока, са односом шанси за снижење јонског магнезијума у овој групи пацијената од 29.19 (95% интервал поузданости- CI 10.94 до 77.90), чиме смо потврдили постојање протрахованог оштећења мозга код рефракторних напада (Табела 1) (123, 124, 139). Додатне доказе за ову тврдњу у нашој дуготрајној студији у којој смо на почетној визити искључили све пацијенте који су имали снижен ниво интерикталног јонског/укупног серумског магнезијума, као и све пацијенте са хипомагнеземијом било које етиологије и на почетној и на завршној визити. На тај начин смо искључили и најмању могућност да наши испитаници имају хронично снижење магнезијума као што је напр. код *TRPM6* генске мутације, што би могло снизити конвулзивни праг (251).

При испитивању демографских карактеристика и фактора повезаних са болешћу који утичу на снижење интерикталног серумског јонског/укупног серумског магнезијума, доприносећи потенцијалном оштећењу мозга, нисмо утврдили значајне разлике у полу између студијске и контролне групе (Табела 2). Претходне студије на здравим појединцима, које узимамо за поређење у одсуству студија у овој популацији пацијената, су показале да нема разлике у нивоима јонског магнезијума и укупног серумског магнезијума код мушкараца и жена (млађих и менопаузалних жена), тј. да хормонске разлике не утичу на нивое јонског и укупног магнезијума (252). Сличан образац смо пронашли и у нашој групи испитаника у којој није било статистички значајне разлике у полној дистрибуцији нивоа јонског магнезијума.

У доступној литератури нисмо нашли довољно података за поређење наших резултата о снижењу јонског магнезијума и типовима епилептичких напада. Познато нам је да снижен ниво јонског магнезијума може подстакнути појаву генерализованих напада, те је било очекивано да ћемо у студијској групи тј. групи са сниженим нивоом јонског магнезијума имати више испитаника са генерализованим нападима. Међутим, у овој „кокошка- јаје“ ситуацији у којој дуже боловање од епилепсије значи више напада, и све то у комбинацији са учесталијим нападима изазива снижење јонског/укупног серумског магнезијума, а снижење јонског магнезијума провоцира нове нападе (доминантно генерализоване), чини процену веома комплексном. Наши резултати и приказују ову комплексност јер нисмо нашли статистички значајну разлику између испитиваних група у односу на тип напада (Табела 3). Претпостављамо да је терапијски резистентна епилепсија непознатог узрока сама по себи предиктор сниженог нивоа јонског магнезијума као индиректног показатеља

ексцитотоксичности, и да су параметри тежине болести (дуже боловање од епилепсије, учесталији напади и појава епилептичког статуса) доминантнији у настанку протрахованог оштећења мозга, него што је то тип напада.

Године, дужина боловања од епилепсије и учесталост напада се статистички значајно разликују између групе са снижењем јонског магнезијума (студијска група) и групе са нормалним јонским магнезијумом (контролна група) (Табела 2,3). Не постоји довољно литературних података у овој групи пацијената са којима би могли да поредимо наше резултате. Постоје студије са укупним серумским магнезијумом или студије са јонским магнезијумом у педијатријској популацији, у којима године, учесталост напада и дужина лечења нису утицале на нивое магнезијума у плазми (253, 254). Наши резултати показују да је низак ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума статистички значајно повезан са старијим годинама (53.08 ± 9.78), дужим боловањем од епилепсије (38.44 ± 10.11), и учесталијим нападима (са односом шанси за низак ниво јонског магнезијума код учесталијих напада од 20.46) (Табела 2,3), што ову студију дефинитивно сврстава у групу студија које су пружиле доказе да терапијски резистентна епилепсија оштећује мозак и да је низак јонски магнезијум индиректни показатељ ексцитотоксичности (118, 255, 256). Да би резултати прецизније указивали на претпостављено оштећење мозга које је настало током студије тј. током 14г трајања болести, искључили смо 20 пацијената на скринингу због ниског јонског и/или укупног серумског магнезијума (Графикон тока студије). Да их нисмо искључили, наши резултати у „старије животно доба- дуже боловање од епилепсије“ моделу не би имали овакав значај.

Најтежи, најизазовнији, и до сада најмање испитан фактор повезан са болешћу који смо пратили у нашој студији је појава епилептичког статуса. Постоје студије које су доказале ефикасност магнезијума у лечењу епилептичког статуса (257), нешто мање има података о сниженом нивоу серумског магнезијума у епилептичком статусу (258), и уопште нема података о стању јонског магнезијума током епилептичког статуса или после њега. Више од 15% особа које болују од епилепсије је имало епилептички статус барем једном током болести, а пацијенти са терапијски резистентном епилепсијом, као натежом формом су у још већем ризику (259). Епилептички статус у студијама на људима и животињама узрокује веома значајно možдано оштећење и повећава ризик од понављаних напада, узрокујући карактеристичан губитак неурона првенствено у хипокампусу (49, 260-263). Управо јер смо знали да епилептички статус узрокује оштећење мозга, и да снижен јонски магнезијум може бити клинички маркер оштећења мозга, претпоставили смо да је снижење јонског магнезијума у корелацији са епилептичким статусом. Ово запажање је и потврђено нашом студијом у којој је 95.2% испитаника у студијског групи тј. групи са сниженим нивоом јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума имало епилептички статус најмање једном током болести, и да је постојала статистички значајна разлика између испитиваних група у односу на епилептички статус. Дијагностички тест којим се процењује снижење интерикталног јонског магнезијума код особа са рефракторном епилепсијом који су имали епилептички статус је високо сензитиван (95.24%) и специфичан (100%)(Табела 4, Графикон 8). Овим је доказано да је епилептички статус веома прецизан фактор у процени стања сниженог јонског магнезијума код

испитаника са терапијски резистентном епилепсијом, а тиме и у процени протрахованог оштећења мозга.

Поједини литературни подаци наводи да неки антиепилептици, превасходно фенобарбитон, могу узроковати оштећење мозга, док други подаци наводе да антиепилептици не изазивају додатно оштећење мозга (264,265). Наши резултати указују на статистички значајне разлике између испитиваних група у односу на најдуже узимани антиепилептик, са доминацијом употребе фенобарбитона и најмање употребе ламотригина и валпроата у студијској групи. Контролна група тј група без снижења јонског магнезијума није имала упадљив антиепилептички профил (Графикон 9). Резултати наше студије са фенобарбитоном као статистички значајним предиктором снижења интерикталног јонског магнезијума, иду у прилог потенцијала фенобарбитона за додатно оштећење мозга. Узевши у обзир све наведено, предиктори сниженог нивоа јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума односно оштећења мозга у терапијски резистентној епилепсији непознатог узрока су: године живота-дужина трајања болести, учесталост напада и појава епилептичког статуса тј. параметри тежине болести, као и дуже коришћење фенобарбитона са потенцијалом додатног оштећења мозга (Табела 5). Тиме смо доказали и другу хипотезу да је епилепсијом индуковано оштећење мозга повезано са тежином болести (године-дужина боловања, учесталост напада, епилептички статус) и додатно потенцирано дуготрајним коришћењем фенобарбитона..

5.3. Рефракторна епилепсија и перзистирајући психијатријски поремећаји

Према досадашњим подацима, преваленца интерикталних психијатријских поремећаја у популацији пацијената са рефракторном епилепсијом износи 54.4%, док је преваленца обољевања од више психијатријских поремећаја 24.1% (266). Према подацима из наше студије, 70.19% испитаника има психијатријске поремећаје, а 45.19% (n=47) има више психијатријских поремећаја, што је нешто више од до сада публикованих података (Табела 26,27; Графикон 18,19). Однос шанси за обољевање од психијатријских поремећаја у рефракторној епилепсији износи 44.74 (95%CI 16.58 120.73; z stat 7.5; P<0.0001).

5.3.1. Рефракторна епилепсија и психозе

Према мета аналитичким студијама преваленца интерикталне психозе у епилепсији износи 5.6% (160, 267), што је вишеструко веће од преваленце психозе у популацији без епилепсије која износи од 0.2 до 2.6% са односом полне дистрибуције жене- мушкарци 0.8 (268, 269). Према резултатима наше студије 29.8% испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока има интерикталну психозу, од чега 8.7% има теже психотичне симптома (Графикон 10). Овај резултат је приближан проценту дијагностикованих психоза у малобројним студијама које испитују појаву психозе у рефракторној епилепсији, у којима су коришћени дијагностички критеријуми, али не и објективизација путем скала за процену тежине клиничких симптома. Родна заступљеност у нашој групи испитаника одговара претходним литературним подацима са већом заступљеношћу мушког пола. Средња вредност *BPRS* скорa испитаника са интерикталном психозом одговарала је умереној тежини клиничке слике психозе. Животна доб испитаника са психозом била је око 48

година, што је за око 10 година више од просечне животне доби у претходним студијама (Табела 6). У нашој студији је показано да су године и дужина трајања болести предиктори појаве психозе у рефракторној епилепсији, те да је однос шанси за појаву психозе код особа са рефракторном епилепсијом који имају 50 и више година износио 3.44, чиме се може објаснити веће обољевање од психозе у нашем истраживању. Томе у прилог иде и просечна дужина боловања од епилепсије која је у нашој студији за скоро 20 година дужа него у претходно објављеним студијама (Табела 7) (266).

У једном броју студија је доказано да је ризик од појаве интерикталне психозе већи код особа са парцијалним нападима тј. епилепсијом темпоралног режња (168, 266). Насупрот томе, постоје радови у којима се сматра да је развој психозе у епилепсији последица тежине болести, без обзира на тип напада. У тим студијама се превасходно издвајају лоша контрола напада тј. већа учесталост напада и мешовитост напада, као параметри тежине епилепсије који могу утицати на појаву психозе (169). Ми нисмо пронашли статистички значајну разлику у односу на тип напада (Табела 7), тако да наши резултати потврђују претпоставку да су фактори за настанак психозе у епилепсији у ствари везани за тежину епилепсије, при чему су се у нашој студији као предиктори интерикталне психозе у епилепсији издвојили дужина боловања од епилепсије тј. раније обољевање од епилепсије и године, са односом шанси за појаву психозе код рефракторне епилепсије непознатог узрока након 35 и више година боловања од 6.01 (Табела 7, 9). Најдуже узимани антиепилептик такође није утицао на појаву психозе у нашој групи испитаника (Графикон 11). Податак да нисмо нашли статистички значајну разлику између групе са психозом и групе без психозе у односу на појаву епилептичког статуса који је један од

најпроминентнијих параметара тежине болести, говори у прилог специфичности коегзистирања ова два ентитета и који отвара нову дилему да ли се ради о психози као директној последици епилепсије или о психози индукованој епилепсијом (Табела 8). Епилептичка пражњења у медиобазалним регионима доводе до унилатералне или билатералне лимбичке дисфункције и функционалних промена у мозгу који могу бити повезани са психозом. Репетитивна ексцитаторна стимулација без обзира на локализацију индукује процес „*kindlinga*“ са изменама генске експресије у структурама лимбичког система и изменама неуропластичности (174-176). Јонске каналопатије нарочито на волтаж зависним калцијумским каналима, које се могу налазити код неких особа са рефракторном епилепсијом, су повезане и са психозом, али и депресијом и биполарним поремећајем (267).

На основу свега наведеног можемо да закључимо да неке особе са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока обољевају од психозе како због тежине болести (са нагласком на дужину трајања болести и године живота), тако и због вулнерабилности за обе болести.

5.3.2. Рефракторна епилепсија и афективни поремећаји

За разлику од психозе чија је клиничка слика врло карактеристична, афективни поремећаји у овој групи пацијената су веома често не препознати, а клиничка слика приписивана самој природи болести. Сматра се да је више од две трећине афективних поремећаја у овој популацији пацијента препознато, што се одражава и на литературне податке који нису бројни. Утврдили смо да у нашој

групи испитаника 85.6% испуњава дијагностичке критеријуме за афективне поремећаје, уз напомену да није било испитаника који су испунили дијагностичке критеријуме за биполарни поремећај (Графикон 12). Биполарни поремећај у епилепсији је описиван у ретким популационим студијама на основу којих му је утврђена преваленца од 12.2% (270).

Из запажања да су антиепилептици стабилизатори расположења базирана је Стахл- ова хипотеза да су епизоде маније, у основи сличне епилептичким нападима. Позивајући се на Стахл- ову хипотезу да је хипертимија маничног поларитета (хипоманија и манија) болест каналисане хиперактивне ексцитаторне неуротрансмисије у одређеним неуронским круговима одговорним за различите бихејвиоралне симптоме, манија се сврстава у групацију болести ексцитаторне неуротрансмисије, налик епилептичким нападима, нападима панике и позитивним симптомима психозе. Симптоми иритабилности и повишеног расположења, према овој хипотези, могу бити повезани са хиперактивношћу неуронских кругова амигдала, венстромедијалног префронталног кортекса, и орбитофронталног кортекса, а симптоми смањене потребе за сном, могу бити повезани са хипоталамусом, таламусом, и *basal forebrain*, који су инервисани серотонинергичким, допаминергичким, и норадренергичким пројекцијама из можданог стабла. По овој хипотези се сматра да у формирању клиничке слике маније, учествује хиперактивација једанаест неуронских кругова, у различитим деловима мозга (82, 169). На овај начин гледано, патофизиолошки механизам настанка епилептичких напада непознатог узрока и хипертимије маничног поларитета, има много заједничких карактеристика, што би значило да коморбидитет рефракторних епилепсија непознатог узрока и маније, може бити висок.

Маничне епизоде у терапијски резистентној епилепсији су описиване као релативно ретке и најчешће у виду приказа случаја (271), па је процењена преваленца међу особама које болују од епилепсије 5,15% (65). Подаци за терапијски резистентну епилепсију нису доступни.

Највећа студија овог типа је Мулина студија која је у овом сегменту методолошки слична нашој, и која је циљано испитивала маничне/хипоманичне симптоме код особа са епилепсијом. Ова студија је утврдила да 14.5% особа са епилепсијом има перзистирајуће хипоманичне или маничне симптоме (272). Наши резултати су веома слични наведеним са појавом хипоманичних симптома код 18.3% испитаника, при чему у нашој групи испитаника није било оних са клиничком сликом тешке маније (Графикон 13). Ми нисмо нашли статистички значајну разлику између испитиваних група у односу на пол (Табела 10), иако је у студијама на малом узорку и у Мулиној студији описана већа заступљеност женског пола. Нашли смо статистички значајну разлику између посматраних група односу на године, са средњом вредности година у групи са хипоманичним симптомима од око 40 година што је готово идентично резултатима Мулине студије. Однос шанси за појаву маничне/хипоманичне епизоде у животној доби млађој од 50 година износи 5.9. Подаци су идентични и када је реч о дужини боловања од епилепсије, са односом шанси за појаву маничне/хипоманичне епизоде код оболевања краћег од 35 година од 10.6. Није нађена статистички значајна разлика између посматраних група у односу на тип напада и учесталост напада, за разлику од Мулине студије где су учесталији парцијални напади и епилепсија темпоралног режња (Табела 11) (272, 273). У литератури постоји само неколико приказа случаја појаве маније у епилепсији са генерализованим нападима (274). Уочили смо статистички значајну разлику

између студијске и контролне групе у односу на појаву епилептичког статуса, са односом шанси за појаву маније код испитаника који нису имали епилептички статус од 3.49 (табела 12). Нисмо доказали статистички значајну разлику између најдуже коришћених антиепилептика у односу на присуство маничних/хипоманичних симптома (Графикон 14), што се, такође, уклапа у резултате Мулине студије. Ово је веома занимљив податак јер је познато да већина испитаних антиепилептика (валпроати, карбамазепин, ламотригин) има ефекат стабилизације расположења, а валпроати имају добро познати антиманични ефекат, међутим сличан профил је нађен и у Мулиној студији. Као предиктори појаве маније код наших испитаника са рефракторном епилепсијом непознатог узрока издвојили су се животна доб мања од 50 година, дужина трајања болести мања од 35 година и одсуство епилептичког статуса (Табела 13). Наши резултати иду у прилог *Stahl*-овој хипотези да је манија, а тиме и манија у епилепсији, болест каналисане хиперактивације неуронских кругова и дисфункције повезаности између амигдала и регија одговорних за регулацију емоција, а не „ексцитације до смрти“ тј. ексцитотоксичности (82, 272, 275).

Насупрот овоме, неуробиолошки модели депресије су, као што смо већ навели у уводу, су базирани на моноаминергичкој рецепторској хипотези, или на хипотези о неуропластичности. Према моноаминергичкој рецепторској хипотези, дефицијентна активност моноаминергичких неуротрансмитера узрокује усходну регулацију постсинаптичких моноаминергичких рецептора, што доводи до депресије. Према *Stahl*-овој хипотези, долази до снижене неуроналне активности у једанаест неуронских кругова одговорних за симптоме депресије. Депресивно расположење се повезује са редукованим, и недовољним функционисањем неуронских кругова у амигдалама, и вентромедијалном

префронталном кортексу, који су инервисани серотонинергичким, норадренергичким, и допаминергичким пројекцијама из možданог стабла. Апатија се повезује са редукованим, и недовољним функционисањем неуронских кругова у префронталном кортексу, хипоталамичким центрима. и *nucleus accumbens*-у, који су инервисани допаминергичким пројекцијама из možданог стабла, а префронтални кортекс и хипоталамус и норадренергичким пројекцијама. Иако су моноаминергички неуротрансмитери неоспорно укључени у механизам настанка депресије, они нису једини. Према хипотези о неуропластичности, депресија није повезана само са поремећајем баланса неуротрансмитера и неуромодулатора, већ и са поремећајем неуропластичности и ћелијске резилијенције (65,66,82,83,276).

Депресивни поремећај је био веома заступљен код наших испитаника са рефракторном епилепсијом непознатог узрока са 67.3% испитаника који су испуњавали *ICD10* критеријуме за депресивну епизоду потврђене *MINI 5.0.0* дијагностичком скалом. Средња вредност *HAMD17* скорa у групи са интерикталном депресивном симптоматологијом одговарала је умереним депресивним симптомима (19.55 ± 1.69). Највећи број испитаника који су имали депресивне симптоме су имали симптоме умерене тежине, али је 15.4% испитаника имало тешке депресивне симптоме (Графикон 15).

Упркос томе што је депресија најчесталији психијатријски поремећај код особа које болују од епилепсије, подаци за депресију у терапијски резистентној епилепсији су оскудни, ограничени и методолошки хетерогени. У студији која је пратила ефикасност ламотригина на депресију у терапијски резистентној епилепсији, више од пола испитаника (56.25%) је имало депресију са средњом

вредности *HAMD17*скора од око 12, без значајне разлике између групе са депресијом и групе без депресије (277).

У мултицентричној студији која испитује психијатријски морбидитет у хроничној епилепсији, са сличном *DSMIV/ICD10* и *MINI* методологији, аутори су идентификовали депресивни поремећај као најчешћу дијагнозу код 17.2% испитаника (278). Преваленца депресивних симптома код особа са терапијски резистентном фокалном епилепсијом, је у *IMDYVA* студији у којој је коришћена слична *DSMIV/ICD10* и *MINI* методологија, износила 64.8% (279). Наши резултати су веома слични резултатима из *IMDYVA* студије, иако су у нашој студији укључени пацијенти и са парцијалним и са генерализованим нападима.

Наши резултати пружају нове доказе да терапијски резистентна епилепсија подстиче појаву депресивног поремећаја, са посебним освртом на нове доказе који повезују ова два ентитета (65, 280). Виша преваленца депресивног поремећаја у нашој студији у односу на претходно публиковане студије из ове области, може се објаснити методологијом наше студије са циљаним испитивањем усмереним на откривање депресивног поремећаја према *ICD10* критеријумима потврђеним *MINI* скалом и коришћењем *HAMD17* скале, чиме су детектовани и благи депресивни симптоми.

Централно питање које смо поставили себи у овом делу студије је шта одваја испитанике који болују од терапијски резистентне епилепсије који имају депресију од оних који је немају?

Познато је да је *The Rochester* студија о епилепсији идентификовала нешто већу преваленцу епилепсије код мушкараца (281), док је код жена скоро двоструко чешће дијагностикован депресивни поремећај (282,283), али се ови резултати не

могу применити на популацију пацијената са терапијски резистентном епилепсијом. Према резултатима наше студије, не постоје статистички значајне разлике у односу на пол испитаника, али не постоје подаци са којима би поредили ове резултате (Табела 14). За разлику од тога, нашли смо статистички значајну разлику између група са и без депресивних симптома у односу на старосну доб, са односом шанси за појаву депресије у животној доби 50 и више година од 11.67 (Табела 14). Статистички значајна разлика у односу на године је нађена и између подгрупа са различитим степеном тежине депресивних симптома и то између подгрупе са благим и тешким и подгрупе са умереним и тешким депресивним симптомима са линеарним порастом година како напредује тежина депресивне симптоматологије (Табела 15). Слични резултати су нађени у популационој студији која је за циљ имала да утврди од животне доби зависну преваленцу психијатријских поремећаја, и у Нигеријској студији на адолесцентној популацији са епилепсијом (284,285). Дужина боловања од епилепсије је један од предиктора депресије и тежине депресивних симптома у епилепсији, са односом шанси за појаву депресије у епилепсији која траје 35 и више година од 34.8. Пронашли смо директну повезаност између дужине боловања од епилепсије и степена тежине депресивних симптома са растом дужине боловања од епилепсије код погоршања тежине депресивних симптома и са статистички значајним разликама између подгрупа са различитим степеном тежине депресивних симптома (Табела 16,17,21).

Дуго је сматрано да су парцијални напади, посебно епилепсија темпоралног режња, много чешће повезани са депресивним епизодама, а и генерално са психијатријским поремећајима у епилепсији (286-289). Насупрот томе, постоје студије о терапијски резистентној епилепсији које подржавају чињеницу са

тешка епилепсија и учестали напади, без обзира на врсту напада, представљају највећи ризик за појаву депресивног поремећаја (65,266,290). Иако је већина пацијената са парцијалним нападима у нашој студији имала епилепсију темпоралног режња, ми нисмо пронашли повезаност између појаве депресије и парцијалних напада. Напротив, пронашли смо статистички значајну разлику између групе са депресивним симптомима и групе без депресивних симптома, код генерализованих напада (Табела 16). Нисмо пронашли статистички значајну повезаност између врсте напада и тежине депресивних симптома, осим у случају благих и тешких депресивних симптома који имали статистички значајну разлику (са доминацијом парцијалних напада код благих депресивних и доминацијом генерализованих напада код тешких депресивних симптома) (Табела 17). Ови резултати могу подржати претпоставку да терапијски резистентна епилепсија непознатог узрока сама по себи представља фактор ризика за појаву депресије. Ово је подржано чињеницом да нисмо нашли статистички значајну разлику између испитиваних група у односу на учесталост напада, као и да нисмо нашли значајне разлике између подгрупа са различитом тежином симптома депресије (Табела 16,17). Студије које су укључивале пацијенте са тек дијагностикованом епилепсијом и дужим периодом праћења, истакле су психијатријски коморбидитет, посебно коморбидитет са депресијом, као један од предиктора фармакорезистенције (291-293). Када се посматра из овог угла, наши резултати потврђују доказе о двосмерној вези ова два ентитета (210,294).

Епилептички статус и његов утицај на појаву депресије у рефракторној епилепсији је најмање испитиван фактор у доступној литератури, за који сматрамо да је од пресудне важности за претпостављено оштећење мозга у

епилепсији. Нађена је статистички значајна повезаност између појаве депресије у терапијски резистентној епилепсији непознатог узрока и епилептичког статуса са 78.6% испитаника који су имали епилептички статус, а налазе се у групи са депресивним симптомима (Табела 18). Такође смо нашли и статистички значајну повезаност између појаве епилептичког статуса и тежине депресивних симптома (Табела 19). Однос шанси за појаву депресије код особа са рефракторном епилепсијом који су имали епилептички статус износи 10.18 (Табела 18). Епилептички статус је регресионом анализом издвојен као један од предиктора појаве депресије у рефракторној епилепсији (Табела 21). У студијама на пацовима на *P35* моделу, депресија прати епилептогенезу која настаје након епилептичког статуса (295). Епилептички статус у хуманим и анималним моделима има за последицу значајно оштећење мозга и повећан ризик од понављаних напада, што је повезано са карактеристичном схемом губитка неурона посебно у регији хипокампуса (49,255,261,262). Са друге стране, постоје бројне студије о неуродегенеративним променама код депресије у којима провејава претпоставка да је депресија суптилна неуродегенеративна болест (296,297). Без обзира да ли је повезаност између терапијски резистентне епилепсије и депресије неурохемијска или неуродегенеративна, постоји могућност да ова два обољења погоршавају једно друго (294,298).

Познато је да антиепилептици имају висок психотропни потенцијал и да имају ефекат на расположење, те смо обратили пажњу на ризик за појаву депресије из позиције најдуже узиманог антиепилептика. За фенобарбитон се зна да може потенцирати депресивну симптоматологију, а остали испитивани антиепилептици (карбамазепин, ламотригин, валпроати) имају ефекат стабилизације расположења (272). Наша студија потврђује повезаност између

појаве фенобарбитона и појаве депресије, са издвајањем фенобарбитона као предиктора појаве депресије и односом шанси за обољевање од депресије код терапијски резистентне епилепсије од 6.22 (Табела 20). Нашим резултатима је потврђен и ефекат ламотригина као стабилизатора расположења, пошто већина испитаника која је узимала ламотригин није развила депресију са статистички значајном разликом између посматраних група, што га чини потентним агенсом за превенцију развоја депресије у епилепсији (Табела 20). Нисмо пронашли статистички значајну повезаност између употребе карбамазепина и валпроата у испитиваним групама са и без депресивних симптома (Табела 20). Сличне резултате смо добили у нашој претходној студији (153), када такође нисмо доказали позитивне ефекте карбамазепина и валпроата на превенцију депресије у епилепсији као што су нашли неки аутори (272,298,299). Могућ разлог што нам се резултати разликују можда лежи у методологији ове студије у којој се одређивао најдужи укупни унос неког антиепилептика. Методом линеарне регресије издвојили су се предиктори појаве депресије у рефракторној епилепсији, а то су: године живота- дужина трајања болести, епилептички статус, тип напада и најдуже коришћени антиепилептик, тј. фактори везани за тежину болести, и антиепилептичку терапију. То би најједноставније речено значило да је пацијент са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока који ће највероватније оболети од депресије са тешким депресивним симптомима старији од 55 година, болује од епилепсије дуже од 41 годину, који има генерализоване нападе, који је узимао фенобарбитон и није узимао ламотригин. Тешки депресивни симптоми су веома често повезани са суицидалношћу, са 3.5 до 5.8 пута већом шансом за суицид у популацији

пацијената са епилепсијом у односу на општу популацију (300, 301). Срећом, у нашој студији није било суицидалних испитаника.

Велика лимитација наше студије је што нисмо узимали у обзир социоекономске факторе који могу утицати на појаву депресије у епилепсији, али и генерално, психијатријских поремећаја у епилепсији, што су пронашли многи аутори (301). Такође, нисмо испитивали квалитет живота особа са терапијски резистентном епилепсијом, иако постоји један број студија који указује на повезаност између лошег квалитета живота и депресије у епилепсији (278, 303,304).

5.3.3. Рефракторна епилепсија и когнитивно оштећење

Постоји дуга историја истраживања која су испитивала повезаност когнитивног статуса и епилепсије, као и бројних фактора повезаних са епилепсијом укључујући етиологију, узраст када је болест почела, тип напада и њихова тежина, дужина трајања болести, коришћени антиепилептици , итд. Јављање, природа и ток когнитивног оштећења у епилепсији су од пресудног значаја посебно у случају хроничне, терапијски резистентне епилепсије која може довести до прогресивног когнитивног оштећења. за које се сматра да је повезано са фактора који су у вези са током болести и последицама болести и терапије, као и неуробиолошким факторима који утичу на когницију свих нас (305,306).

У једној од студија, око 10% особа са хроничном епилепсијом, од којих су неки млађи од 40 година,показују знаке сенилних плакова. Такође, доказано је да се плакови формирају много брже код особа са хроничном епилепсијом него у општој популацији, нарочито код оних особа које имају епсилон 4 алел 5 (друге

студије повезују епсилон 4 који кодира аполипопротеин E4 са повежаним ризиком за Алцхајмерову болест и нека кардиоваскуларна стања). Понекад чак когнитивно оштећење претходи првом нападу као што је случај са четвртином деце са тек откривеним идиопатским епилепсијама. Слично томе, особе са тек откривеном епилепсијом већ показују знаке когнитивног оштећења и поремећаја у понашању. Свега 28% од 247 пацијената са тек дијагностикованом епилепсијом који су без терапије има неоштећене функције пажње, егзекутивне функције и меморију. Поремећај пажње и егзекутивних функција је имало 49%, а поремећај меморије 48% пацијената (307-311).

Према до сада публикованим податцима, око 44% испитаника са рефракторним епилепсијама има одређени степен неурокогнитивне дисфункције. Као фактори који доприносе неурокогнитивној дисфункцији испитаника са епилепсијом, без обзира на то да ли се ради о генетским, структурно/метаболичким, или епилепсијама непознатог узрока наводе се: етиологија, животна доб, дужина трајања болести, тежина болести, епилептички статус, врста терапије, и психосоцијални фактори (65, 312-315). Према нашој претходној студији из 1998г, где је процену измене неурокогнитивних функција и расположења, по први пут у литератури, за испитанике са рефракторним епилепсијама, коришћена *DMAS* скала (*Dementia Mood Assessment Scale*), која претпоставља постојање неурокогнитивне дисфункције и афективних поремећаја, и до тада се користила у геријатријског популацији, доказано је постојање поремећаја расположења (*DMAS17*) и неурокогниције (*DMAS18-24*). Из резултата ове студије може се видети да веће оштећење на *DMAS17* скали поремећаја расположења, имају испитаници са генерализованим нападима, а да степен оштећења когниције на *DMAS18-24* скали, не зависи од типа напада. Степен

поремећаја расположења и неурокогниције према овој студији, зависи од дужине трајања болести, учесталости напада, и коришћења политерапије (316).

Према резултатима наше студије, 36.5% испитаника је имало когнитивно оштећење и то лакшег или умереног степена, а без испитаника са тежим оштећењем когниције (Графикон 16). Средња вредност *MMSE* скорa у групи испитаника са когнитивним оштећењем била је 17.64, док је средња вредност истог параметра у групи без когнитивног оштећења била 28.21. То је нешто мањи проценат него у до сада публикованим студијама, што се може објаснити селективношћу групе испитаника (терапијски резистентна епилепсија непознатог узрока), али недовољном прецизношћу клиничког теста као што је *MMSE*. Препоручена батерија неуропсихилошких тестова у епилепсији за пацијенте који болују од епилепсије, а клиничким интервјуом је постављена сумња на когнитивно оштећење је *Adult Memory and Information Processing Battery (AMIPB)* (317-319).

Нисмо пронашли статистички значајну разлику између група са и без когнитивном оштећења у односу на пол, али смо нашли статистички значајну разлику у односу на године живота са односом шанси за појаву когнитивних оштећења након 50. године живота од 9.33 (Табела 22). Такође, уочили смо статистички значајну разлику између посматраних група у односу на дужину боловања од епилепсије, са односом шанси за појаву когнитивног оштећења код испитаника који болују од рефракторне епилепсије дуже од 35 година од 21.6 (Табела 23). Није било статистички значајне разлике између група са и без когнитивног оштећења у односу на учесталост напада, али је зато било значајне разлике у односу на тип напада са односом шанси за појаву когнитивног оштећења код испитаника са генерализованим нападима од 4.04 (Табела 23). У

поређењу са резултатима које је објавио Херман, који је пронашао да је когнитивно најоштећенија група испитаника била старија, да је дуже боловала од епилепсије, да је користила више лекова него други, да је имало више генерализованих тоничко- клоничких напада и епилептички статус, наши резултати се готово и не разликују (305). И према нашим резултатима постоји статистички значајна разлика између групе са когнитивним оштећењем и групе без оштећења когниције у односу на појаву епилептичког статуса са 92.1% испитаника у студијској групи (групи са оштећењем когниције) и односом шанси за појаву когнитивног оштећења код испитаника који су доживели епилептички статус од 14.88 (Табела 24). Повезаност епилептичког статуса и когнитивног оштећења је веома комплексна и мултидимензионална, при чему се на једном крају клацкалице налази когнитивно оштећење које настаје као последица тежине епилепсије (305, а са друге стране рапидно когнитивно оштећење са неуропсихијатријском симптоматологијом које може бити почетна клиничка презентација епилептичког статуса и које мора бити узето у разматрање у диференцијалној дијагностици акутно насталог когнитивног оштећења (322). У нашој студији је пронађен статистички значајан утицај најдуже коришћеног антиепилептика, са 68.4% испитаника који су узимали фенобарбитон у групи која има когнитивно оштећење и без испитаника који су узимали ламотригин (Графикон 17). Однос шанси за појаву когнитивног оштећења код дуготрајног узимања фенобарбитона износи 4.98. Наши резултати иду у прилог тврдњи да фенобарбитон има најгоре ефекте на когницију, а да ламотригин не утиче на оштећење когниције, или чак има позитивни ефекат на когницију. По истим подацима карбамазепин има умерени ефекат на когницију,

док је ефекат валпроата на когницију минималан, што потврђено и нашим резултатима (Графикон 17) (323-325).

У нашој студији су се као предиктори когнитивног оштећења издвојили године и дужина трајања болести, генерализовани напади, појава епилептичког статуса и дуготрајно коришћење фенобарбитона (Табела 25), што су готово идентични резултати као у Хермановој студији (305).

Узевши у обзир све наведено, потврдили смо трећу хипотезу да особе са рефракторном епилепсијом имају перзистирајуће психијатријске поремећаје, а делимично и четврту хипотезу да је појава психијатријских поремећаја повезана са тежином епилепсије. Доказали смо да су предиктори депресије и когнитивног оштећења параметри тежине епилепсије (године- дужина боловања од епилепсије, појава епилептичког статуса), али и генерализовани напади и дуго узимање фенобарбитона, док су предиктори психозе само параметри дуготрајности епилепсије (године- дужина трајања епилепсије).

Најкраће речено, пацијент са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока који има велику вероватноћу да добије депресију и когнитивно оштећење је мушког или женског пола, има више од 50 година, болује од епилепсије дуже од 35 година, има генерализоване нападе, имао-ла је епилептички статус и дуго времена је узимао-ла фенобарбитон, а није узимао-ла ламотригин.

Пацијент са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока који има велику вероватноћу да добије психозу је мушког или женског пола који има више од 50 година и болује од епилепсије дуже од 35 година.

Насупрот томе, предиктори појаве маније су млађе године, краће трајање болести и одсуство епилептичког статуса, тако да је пацијент са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока који има велику вероватноћу да добије маније млађи-а од 50 година, болује од епилепсија мање од 35 година и није имао-ла епилептички статус.

5.4. Утицај сниженог интерикталног серумског јонског магнезијума као индикрентног показатеља ексцитотоксичности на појаву перзистирајућих психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока

У нашем истраживању смо утврдили да код 60.6% испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока постоји интериктално снижење јонског магнезијума (серумски јонски/укупни серумски магнезијум) чиме смо потврдили постојање протрахованог оштећења мозга код рефракторних напада. Однос шанси за снижење јонског магнезијума у овој групи пацијената износи 29.19 (95% интервал поузданости- CI 10.94 до 77.90). Низак ниво интерикталног серумског јонског магнезијума/укупног серумског магнезијума је статистички значајно повезан са старијим годинама, дужим боловањем од епилепсије, учесталијим нападима, и појавом епилептичког статуса тј. параметрима тежине епилепсије, као и дужом употребом фенобарбитона који има потенцијал за додатно оштећење мозга. Овим смо доказали да је тешка епилепсија у ствари протрахована, напредујућа повреда мозга.

Дијагностички тест којим би се проценило снижење интерикталног јонског магнезијума код особа са рефракторном епилепсијом који су имали епилептички статус, је високо сензитиван и специфичан, са позитивном предиктивном вредности 100%, чиме је доказано да је епилептички статус веома прецизан фактор у процени стања сниженог јонског магнезијума код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом, а тиме и у процени протрахованог оштећења мозга.

Према подацима из наше студије, 70.19% испитаника има психијатријске поремећаје, а 45.19% има више психијатријских поремећаја. Однос шанси за обољевање од психијатријских поремећаја у рефракторној епилепсији износи 44.74 (95%CI 16.58 120.73; z stat 7.5; P<0.0001) (Графикон 18).

На основу свега што смо утврдили у овој студији можемо да закључимо да неке особе са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока оболевају од психозе како због дуготрајности болести (са нагласком на дужину трајања болести и године живота), тако и због вулнерабилности за обе болести. Доказали смо да су предиктори депресије и когнитивног оштећења параметри тежине епилепсије (године- дужина боловања од епилепсије, појава епилептичког статуса), али и генерализовани напади и дуго узимање фенобарбитона. Насупрот томе, предиктори појаве маније су млађе године, краће трајање болести и одсуство епилептичког статуса.

Утврдили смо да 72.6% испитаника који имају психијатријске поремећаје, има снижење интерикталног серумског јонског/укупног серумског магнезијума као индиректног показатеља ексцитотоксичности (Графикон 19). Применом методе бинарне логистичке регресије утврдили смо да снижење интерикталног јонског

магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока ($p=0.000$), са односом шанси за обољевање од једног или више психијатријских поремећаја када је снижен ниво интерикталног серумског јонског/укупног серумског магнезијума од 5.56 (95%CI 2.24 до 13.85) (Табела 27).

Када из статистике изузмемо испитанике који су имали хипоманију, јер је према нашим резултатима очигледно да је то психијатријски поремећај који је у негативној корелацији са тежином епилепсије, већ се јавља код, назовимо то, лакшег облика терапијски резистентне епилепсије (млађе године, краће трајање болести и одсуство епилептичког статуса), и статистичке анализе применимо на оне психијатријске поремећаје који су директно повезани са дуготрајношћу и тежином епилепсије (психозе, депресија, когнитивно оштећење), однос шанси за добијање једног или више психијатријских поремећаја који су повезани са тежином епилепсије код пацијената са рефракторном епилепсијом који имају снижење јонског магнезијума (као индиректног показатеља ексцитотоксичности) расте на 22.08 (95%CI 7.22 до 67.57) (Табела 27).

Овим смо потврдили и пету хипотезу да снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока, са нагласком да је хипоманија у негативној корелацији са тежином епилепсије (млађе животно доба, краће трајање епилепсије, без епилептичког статуса), и да сматрамо да је појава психозе у рефракторној епилепсији повезана са дужином боловања од епилепсије, али и са вулнерабилношћу за обе болести.

При процени значајности корелације сниженог јонског магнезијума и појаве појединачних психијатријских поремећаја нисмо добили статистички значајне резултате (Табела 26), јер је у појединим категоријама постојао веома мали број испитаника, али и што је већи број испитаника са снижењем јонског магнезијума имао више психијатријских поремећаја (Графикон 19).

Са друге стране, постоје докази о ефикасности суплементације магнезијумом у терапији психијатријских поремећаја. За неке психијатријске болести и стања су резултати доказани, а за неке су резултати прелиминарни. Први наговештаји да би суплементација магнезијумом могла бити ефикасна у лечењу психијатријских поремећаја су публиковани пре скоро 100 година (326). Суплементација магнезијумом у дози од 125-300 мг (као глицинат или тауринат) уз сваки оброк и пред спавање веома брзо (до 7 дана) статистички значајно побољшава стање код особа са мајор депресивним поремећајем. У истој студији се помиње потенцијални ефекат суплементације магнезијума и код анксиозности, иритабилности, инсомније, и злоупотребе психоактивних супстанци, и наводи се да је највероватнији механизам дејства суплементације магнезијума, поготово у случајевима када су укупне вредности серумског магнезијума нормалне, у ствари ефекат поправљања интранеуроналног магнезијумског дефицита (327). Дневна суплементација 248 мг елементарног магнезијума у виду 4 таблете од 500 мг магнезијум хлорида дневно доводе до статистички значајног смањења тежине депресивних симптома и симптома анксиозности без обзира на године, пол, почетну тежину депресивних симптома, или истовремено узимање антидепресива. Аутори наводе да суплементација магнезијумом може бити брза, сигурна и доступна алтернатива терапији антидепресивима, или додатна терапија у лечењу антидепресивима (

328). Када се у обзир узме и да већина антидепресива снижава конвулзивни праг, те да је њихово увођење у терапију пацијентима са терапијски резистентном епилепсијом који имају депресивне симптоме могло бити веома деликатно због могућег погоршања ионако тешке клиничке слике епилепсије, докази о антидепресивном ефекту високих доза магнезијума добијају нови смисао (329-331). Механизам дејства магнезијума који је налик антидепресивном није у потпуности утврђен (332). Постоје докази да магнезијум утиче на неколико система повезаних са настанком депресије. Он модулира активност *NMDA* и *GABA* рецептора који имају кључну улогу у супресији хипокампадног *kindlinga* и ослобађања адреналног хормона и интеракције са лимбички систем-хипоталамус-хипофиза-надбубрежна жлезда (*HPA*) осовином у којој веома често долази до дисрегулације код депресивних епизода (333). Магнезијум, највероватније, делује и на инактивацију *protein kinase C* индуковано ослобађање глутамата, као што и стимулише активност Na^+ / K^+ -АТФ-азе (334-336). Иако је преобладајућа антидепресивна активност магнезијума путем блокаде *NMDA* рецептора, постоје студије на животињама, од којих је најдетаљнија Карсодова студија, у којој је потврђен да овај ефекат може укључивати и друге неуротрансмитерске системе као што су серотонински (*5 HT1A* и *5 HT2A/2C* рецептори), норадренергички (*α1* и *α2* рецептори) и допаминергички (*D1* и *D2* рецептори) (332).

Суплементација магнезијумом код психотичних симптома је у нивоу прелиминарних резултата (337), али постоји битна разлика између дејства антипсихотика и снижења конвулзивног прага. Неки антипсихотици прве генерације, нарочито хлорпромазин, и антипсихотици друге генерације, посебно

клозапин, снижавају конвулзивни праг, за разлику од антипсихотика друге генерације рисперидона и антипсихотика прве генерације халоперидола, који имају веома низак ризик за снижење конвулзивног прага (338). Ова два антипсихотика, која немају сличности у хемијској структури, осим антипсихотичког дејства, имају још једну заједничку особину, а то је да су једини антипсихотици који статистички значајно дижу интрацелуларни ниво магнезијума током терапије од 21 дана у дози од 8 мг дневно за халоперидол и 6 мг дневно за рисперидон (339).

Суплементација магнезијума, нарочито у новој синтетисаној форми магнезијум-*L-threonate* која је биорасположива за мождане ћелије, побољшава пластицитет неурона доводећи до директног и значајног побољшања меморијских капацитета, учења и когниције (340). Испитаници у првој студији која је испитивала ефикасност магнезијум-*L-threonate* су узимали 1.5 грам или 2 грама суплемента дневно (у зависности од телесне тежине), укупно 6 недеља. Већ након 6 недеља терапије дошло је до побољшања когнитивног статуса испитаника, које се наставило и након 12 недеља од почетка испитивања и достигло статистички значајно побољшање, просечно око 20% у односу на почетни нивоа резултата на когнитивним тестовима. Побољшање когниције је било праћено порастом интрацелуларног нивоа магнезијума (341). Ова студија је била потврда резултата добијених у анималним студијама које су доказале да подизање нивоа магнезијума у нервним ћелијама доводи до побољшања когнитивног функционисања (342).

Постоји хипотеза коју је поставио *Yuan* да суплементација магнезијума може побољшати стање особа са епилепсијом, и да се увођење суплементације магнезијумом треба размотрити у лечењу особа са рефракторном епилепсијом

(124). Постоје свега две студије на малом броју пацијената у којима је доказан антиконвулзивни ефекат суплементације магнезијумом, од чега је само једна студија рађена у адултној популацији. Доказан је повољан ефекат дозе од 450 мг магнезијума дневно у побољшању епилепсије (250).

Посматрано из угла резултата наше студије, суплементација магнезијума који има добру биорасположивост у јонизованом облику, може бити ефикасна како у терапији рефракторне епилепсије, тако и психијатријских поремећаја у епилепсији, са нагласком на депресију и когнитивно оштећење где се очекује највећа ефикасност.

5.5. Лимитације студије

Прва лимитација наше студије су мали број испитаника у подгрупама појединачних психијатријских поремећаја код анализе утицаја снижења јонског магнезијума на настанак појединачних психијатријских поремећаја (Табела 26). Друга лимитација наше студије је да високо селективни одабир пацијената са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока можда не представља укупну популацију особа са рефракторном епилепсијом. Трећа лимитација наше студије је што нисмо узимали у обзир социоекономске факторе који могу утицати на појаву психијатријских поремећаја, а нарочито депресије у епилепсији. Четврта лимитације наше студије је што нисмо испитивали квалитет живота особа са терапијски резистентном епилепсијом.

6. ЗАКЉУЧЦИ

Из резултата добијених у овом истраживању могу се извести следећи закључци:

- Пацијенти са рефракторном епилепсијом непознатог узрока имају снижен серумски ниво јонског магнезијума као индиректног показатеља екситотоксичности, који може указати на протраховано оштећење мозга.
- Рефракторна епилепсија је сама по себи фактор ризика за протраховано оштећење мозга. Снижење јонског магнезијума је повезано са тежином болести (епилептички статус, више година живота које су у вези са дужим боловањем од епилепсије, учестали напади) и дуготрајним узимањем фенобарбитона.
- Епилептички статус је веома прецизан фактор у процени стања сниженог јонског магнезијума код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом, а тиме и у процени протрахованог оштећења мозга. Дијагностички тест којим се процењује да ли постоји снижење јонског магнезијума на основу тога да ли је особа имала епилептички статус, је високо сензитиван (95.24%) и специфичан (100%).
- Пацијенти са рефракторном епилепсијом обољевају од једног или више психијатријских поремећаја скоро 45 пута више него општа популација млађа од 65 година.
- Обољевање од депресије и когнитивног оштећења је повезано са тежином болести (епилептички статус, више година живота које су у вези са дужим боловањем од епилепсије), али и са генерализованим

нападима и дугим узимањем фенобарбитона. Обољевање од психозе је повезано са дуготрајношћу епилепсије (више година живота које су у вези са дужим боловањем од епилепсије), а вероватно и са вулнерабилношћу за обе болести. Обољевање од маније/хипоманије је у негативној корелацији са тежином болести (млађе године, краће трајање болести, одсуство епилептичког статуса).

- Снижење интерикталног јонског магнезијума утиче на појаву психијатријских поремећаја код испитаника са терапијски резистентном епилепсијом непознатог узрока. Пацијенти са рефракторном епилепсијом који имају снижење јонског магнезијума имају 22 пута већу вероватноћу да оболе од једног или више психијатријских поремећаја који су повезани са тежином болести.
- Суплементација магнезијума који има добру биорасположивост у јонизованом облику, може бити ефикасна како у терапији рефракторне епилепсије, тако и психијатријских поремећаја у епилепсији, посебно депресије и когнитивног оштећења, где се очекује највећа ефикасност.

7. ЛІТЕРАТУРА

1. Meldrum BS. Anatomy, physiology and pathology of epilepsy. *Lancet* 1990; 336: 231- 4.
2. Devinsky O. The differential diagnosis of seizures and epilepsy. *Semin Neurol* 1990;10:321-327.
3. Devinsky O, ed. *Epilepsy I- Diagnosis and treatment*. Philadelphia: WB Saunders; 1993.
4. Devinsky O. *Seizure disorders*. New Yersey: Ciba Pharmaceutical Devision; 1994.
5. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940-1980. *Epilepsia* 1991; 32:429-445.
6. Cowan LD, Leviton A, Bodensteiner JB, et al. Problems in estimating the prevalence of epilepsy in children: the yeald from different sources of information. *Paediatr Perinat Epidemiol* 1989;3:386-401.
7. Rwiza HT, Kilonzo GP, Haule J, et al. Prevalence and incidence of epilepsy in Ulanga, a rural Tanzanian district: a community based study. *Epilepsia* 1992;33:1051-1056.
8. Placencia M, Sander JW, Roman M, et al. The characteristics of epilepsy in a largely untreated population in rural Ecuador. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1994; 57:320-350.
9. Olafsson E, Hauser WA, Ludvigson P, et al. Incidence of epilepsy in rural Iceland: a population based study. *Epilepsia* 1996;37:951-955.
10. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34:453–468.

11. Lavados J, Germain L, Morales A, Campero M, et al. A descriptive study of epilepsy in the district of El Salvador, Chile, 1984-1988. *Acta Neurol Scand* 1992; 91: 718-729.
12. Hauser WA, Hesdorffer DC. *Epilepsy: Frequency, Causes and Consequences*. New York: Demos Publications; 1990.
13. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy. Guidelines for epidemiologic studies on epilepsy. Commission on Epidemiology and Prognosis, International League against Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34 (4): 592–6.
14. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16 (2): 165–70.
15. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electrographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981; 22: 489-501.
16. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989; 30: 389-399.
17. Engel J. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: Report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001; 42 (6): 796-803.
18. Engel J. Report of the ILAE Classification Core Group. *Epilepsia* 2006; 47: 1558-1568.
19. Blume W, Lüders H, Mizrahi E, Tassinari C, van Emde Boas W, Engel J. Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia* 2001; 42 (9): 1212–8.

20. Fisher R, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P, Engel J. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League against Epilepsy (ILAE). *Epilepsia* 2005; 46 (4): 470–2.
21. Engel J. A Proposed Diagnostic Scheme for People with Epileptic Seizures and With Epilepsy: Report of the Ilae Task Force on Classification and Terminology. ILAE 2006. <http://www.ilae-epilepsy.org>
22. Report of the Commission on Classification and Terminology. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies. *Epilepsia* 2010; 51(4):676–685.
23. The National Society for Epilepsy. What is Epilepsy? NSE 2009. <http://www.epilepsynse.org.uk/AboutEpilepsy/Whatisepilepsy>.
24. Cascino GD. Epilepsy: contemporary perspectives on evaluation and treatment. *Mayo Clinic Proc* 1994; 69: 1199–1211.
25. Bertrand D, Picard F, Le Hellard S, Weiland S, Favre I, Phillips H, et al. How mutations in the nAChRs can cause ADFLE epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 5: 112–122.
26. Panayiotopolous CP. Benign childhood epileptic syndromes with occipital spikes: New classification proposed by the ILAE. *J Child Neurol* 2000; 15 (8): 548–552.
27. Rogers SW, Andrews, PI, Gahring LC, Whisenand T, Cauley K, Crain B, et al. Autoantibodies to glutamate receptor GluR3 in Rasmussen's encephalitis. *Science* 1994; 265 (5172): 648–651.
28. Frucht MM, Quigg M, Schwaner C, Fountain NB. Distribution of seizure precipitants among epilepsy syndromes. *Epilepsia* 2000; 41 (12): 1534–1539.
29. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115 (8): 2010–2017.

30. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342:314–319.
31. Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: Comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006; 47:431–436.
32. Sirven JI. Evaluation and management of drug resistant epilepsy. Uptodate 2017; <https://www.uptodate.com/contents/evaluation-and-management-of-drug-resistant-epilepsy>.
33. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: A prospective study. *Neurology* 2001; 56:1445–1452.
34. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B, Ebrahimi N. Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: The good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res* 2001; 43:75–84.
35. Mattson RH, Cramer JA, Collins JF. Prognosis for total control of complex partial and secondarily generalized tonic clonic seizures. *Neurology* 1996; 47:68–76.
36. Siddiqui A, Kerb R, Weale ME, Brinkmann U, Smith A, Goldstein DB, Wood NW, Sisodiva SM. Association of multidrug resistance in epilepsy with a polymorphism in the drug-transporter gene ABCB1. *N Engl J Med* 2003; 348:1442–1448.
37. Zimprich F, Sunder-Plassmann R, Stogmann E, Gleiss A, Dal-Bianco A, Zimprich A, Plumer S, Baumgartner C, Mannhalter C. Association of an ABCB1 gene haplotype with pharmacoresistance in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 63:1087–1089.
38. Szoek C, Sills GJ, Kwan P, Petrovski S, Newton M, Hitiris N, Baum L, Berkovic SF, et al. Multidrug-resistant genotype (ABCB1) and seizure recurrence in newly

- treated epilepsy: Data from international pharmacogenetic cohorts. *Epilepsia* 2009; 50(7): 1689-1696.
39. Basil C. Drug Resistant Epilepsy: A Compliance Problem or an abnormality of Transport Proteins? *Epilepsy Curr* 2003; 3(6): 204-206.
40. Das A, Balan S, Banerjee M, Radhakrishnan K. Drug resistance in epilepsy and ABCB1 gene: The clinical perspective. *Indian J Hum Gen* 2011; 17(1): 12-21.
41. Sillanpaa M, Schmidt D. Natural history of treated childhood-onset epilepsy: Prospective, long-term population-based study. *Brain* 2006; 129 (3):617–624.
42. Berg AT, Langfitt J, Shinnar S, Vickrey BG, Sperling MR, Walczak T, Bazil C, Pacia SV, Spenser SS. How long does it take for partial epilepsy to become intractable? *Neurology* 2003; 60:186–190.
43. Murthy JMK. New-onset focal epilepsy in adults: Antiepileptic drug treatment. *Neurol Ind* 2017; 65 (7): 78-82.
44. Mohanraj R, Brodie MJ. Diagnosing refractory epilepsy: Response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol* 2006; 13: 277–282.
45. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. Prognosis of epilepsy in newly referred patients: A multicenter prospective study of the effects of monotherapy on the long-term course of epilepsy. *Epilepsia* 1992; 33: 45–51.
46. Baulac M. Historical data in the design and interpretation of trials with newly diagnosed patients. *Epilepsy Res* 2006; 68: 77–81.
47. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342: 314–39.
48. Berg AT, Vickrey BG, Testa FM, et al. How long does it take for epilepsy to become intractable? A prospective investigation. *Ann Neurol* 2006; 60: 73-9.

49. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, Shorvon S, Lowenstein DH. A definition and classification of status epilepticus--Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia* 2015; 56(10): 1515-1523.
50. Bronen RA. The status of status:seizures are bad for your brain health. *American Journal of Neuroradiology* 2000; 21: 1782- 1783.
51. Epilepsy foundation. Status epilepticus. EF 2010. <http://www.epilepsyfoundation.org/about/types/types/status epilepticus.cfm>
52. Đokić G. Uticaj stanja krvno- moždane barijere na indeks koncentracije karbamazepina i fenobarbitona kod pacijenata sa hroničnom aktivnom epilepsijom " [magistarska teza] . Univerzitet u Beogradu, 2001.
53. Van Vliet EA, da Costa Araujo S, Redeker S, van Schaik R, Aronica E, Gorter JA. Blood–brain barrier leakage may lead to progression of temporal lobe epilepsy. *Brain* 2006; 130(2): 521- 534.
54. Oby E, Janigro D. Blood- brain barrier and epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(11):1761- 74.
55. Pardridge, WM. Introduction to the Blood-Brain Barrier: Methodology, Biology and Pathology. Cambridge: Cambridge University Press; 1998.
56. Nag S. Blood- brain barrier: Biology and research protocols. Totowa, New Jersey: Humana Press; 2003.
57. de Vries E, Prat A. The blood brain barrier and its microenvironment: Basic Physiology to Neurological disease. Boca Raton: Taylor&Francis Group; 2005.
58. Bates IP. Permeability of the blood brain barrier. *TIPS* 1985; 6: 447- 50.
59. Duncan R, Todd N. Epilepsy and blood brain barrier. *Br J Hosp Med* 1991; 45(1): 32- 4.

60. Conford EM. Epilepsy and blood brain barrier: endothelia cell responses to seizures. *Adv Neurol* 1999; 79: 845- 62.
61. Sutula T, Pitkanen A. Do seizures injure the brain. *Progress in Brain Research*. New York: Elsevier Science; 2002.
62. Engel J, Pedley TA, Aikardi J. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2008.
63. Gilliam FG, Santos J, Vahle V, Carter J, Brown K, Hecimovic H. Depression in epilepsy: ignoring clinical expression of neuronal network dysfunction? *Epilepsia* 2004; 45(2): 28-33.
64. Motamedi G, Meador K. Epilepsy and cognition. *Epilepsy & Behavior* 2003; 4: 25– 38.
65. Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr* 2007; 7(1): 1–6.
66. Ettinger AB, Kanner AM. *Psychiatric issues in epilepsy*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2007.
67. Kanner AM. *Depression in neurological disorders*. Skodsborg: Lundbeck Institute; 2005.
68. Spratling WP. *Epilepsy and its treatment*. Philadelphia, London: W.B.Saunders and company; 1904.
69. Lynch MW, Rutecki PA, Sutula TP. The effects of seizures on the brain. *Curr Opin Neurol* 1996; 9(2): 97- 102.
70. Fabene PF, Navarro Mora G, Martinello M, Rossi B, Merigo F, Ottoboni L, et al. A role for leukocyte-endothelial adhesion mechanisms in epilepsy. *Nat. Med* 2008; 14:1377-1383.
71. Sotgiu S, Murrighile M, Constatin G. Treatment of refractory epilepsy with natalizumb in patient with multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2010; 10: 84.

72. Dudek FE, Hellier JL, Williams PA, Ferraro DJ, Staley KJ. The course of cellular alterations associated with development of spontaneous seizures after status epilepticus. *Progress in Brain Research* 2002; 135: 53- 65.
73. Pitkänen A, Nissinen J, Nairismägi J, Lukasiuk K, Gröhn OHJ, Miettien R, Kauppinen R. Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in rat model of temporal lobe epilepsy. *Progress in Brain Research* 2002; 135: 67- 83.
74. Kanner AM. Diffusion-Weighted Imaging: Can It Play A Role in the Evaluation of Patients with Epilepsy? *Epilepsy Curr* 2006; 6(4): 121-123.
75. Shigeto H, Uehara T, Uchida K, Nomura T, Taniwaki T, Kira J. Thalamic involvement of status epilepticus: diffusion-weighted image of MRI in two cases of status epilepticus. *International Congress Series: Unveiling the Mystery of the Brain: Neurophysiological Investigation of the Brain Function* 2005; 1278: 193-196.
76. Lansberg MG, O'Brien MW, Norbash AM, Moseley ME, Morell M. MRI abnormalities associated with partial status epilepticus. *Neurology* 1999; 52(5): 1021- 1024.
77. Szabo K, Poepel A, Pohlmann- Eden B, Hirsch J, Back T, Sedlaczek O, et al. Diffusion-weighted and perfusion MRI demonstrates parenchymal changes in complex partial status epilepticus. *Brain* 2005; 128 (6): 1369-1376.
78. Flacke S, Wüllner U, Keller E, Hamzei F, Urbach H. Reversible changes in echo planar perfusion- and diffusion-weighted MRI in status epilepticus. *Neuroradiology* 1999; 42(2): 92-95.
79. Meldrum BS. Concept of activity- induced cell death in epilepsy: historical and contemporary perspectives. *Progress in Brain Research* 2002; 135: 3- 11.

80. Cole AJ. Status epilepticus and periictal imaging. *Epilepsia* 2004; 45(4): 72- 77.
81. Freund TF, Ylinen A, Miettinen R, Pitkänen A, Lahtinen H, Baimbridge KG, Riekkinen PJ. Pattern of neuronal death in the rat hippocampus after status epilepticus. Relationship to calcium binding protein content and ischemic vulnerability. *Brain Res Bull* 1992; 28(1): 27- 38.
82. Velez-Pardo C, Arellano JI, Cardona-Gomez P, Jimenez Del Rio M, Lopera F, De Felipe J. CA1 hippocampal neuronal loss in familial Alzheimer's disease presenilin-1 E280A mutation is related to epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(7): 751-6.
83. Stahl SM. Essential psychopharmacology. Neuroscientific basis and Practical applications. Cambridge: Cambridge University press; 2008.
84. Charriaud- Marlangue C, Aggound- Zouaoui D, Represa A, Ben- Ari Y. Apoptotic features of selective neuronal death in ischemia, epilepsy, and GP 120 toxicity. *Trend Neurosci* 1996; 19(3): 109- 114.
85. Dichter MA. Cellular mechanism of epilepsy and potential new treatment strategies. *Epilepsia* 1989; 30(1): 3- 12.
86. Kapur J. Evidence of chronic loss of inhibition in the hippocampus after kindling: electrophysiological studies. *Epilepsy Res* 1989; 4: 90- 99.
87. Jovičić A, Kostić VS, Mršulja BB, Paunović VR. Uloga glutamate u neuropsihijatrijskim oboljenjima. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 1993.
88. Parent JM. Meeting news: Do seizures damage the brain? Updated: 2007. http://www.epilepsy.com/articles/ar_1064856376
89. Sloviter RS, Dempster DW. "Epileptic" brain damage is replicated qualitatively in the rat hippocampus by central injection of glutamate or aspartate but not by GABA or acetylcholine. *Brain Research Bulletin*; 1985; 15(1): 39- 60.

90. Wang G. Epilepsy: a serious co-morbidity of neurodegeneration. Neurowiki; 2010.<http://hmb300neurowiki.intodit.com/page/epilepsy-a-serious-co-morbidity-of-neurodegeneration>
91. Nadler JV. Plasticity of glutamate synaptic mechanism. In: Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli, Michael A Rogawski, Richard W Olsen, and Antonio V Delgado-Escueta. Jasper's Basic Mechanism of the epilepsies, 4th edition. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.
92. Catterall WA. Sodium Channel mutations and epilepsy. In: Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli, Michael A Rogawski, Richard W Olsen, and Antonio V Delgado-Escueta. Jasper's Basic Mechanism of the epilepsies, 4th edition. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.
93. Meisler MH, Kearney JA. Sodium channel mutations in epilepsy and other neurological disorders. *Journal of Clinical Investigation* 2005; 115 (8): 2010–2017.
94. Bertram E. The relevance of kindling for human epilepsy. *Epilepsia* 2007; 48 (2): 65–74.
95. Abel MS, McCandless DW. The kindling model of epilepsy. In Adams RN, Baker GB, Baker JM, Bateson AN, Boisvert DPJ, Boulton AA, et al. *Neuromethods: Animal Models of Neurological Disease*. Totowa, NJ: Humana Press 1992; 153–155.
96. Morimoto K, Fahnstock M, Racine RJ. Kindling and status epilepticus models of epilepsy: Rewiring the brain. *Prog Neurobiol* 2004; 73 (1): 1–60.

97. Amitai Y, Connors BW. Too much of a good thing may not be wonderful: GluR1 phosphorylation and the consequences of early – life seizures. *Epilepsy Curr* 2013; 13(3): 124-126.
98. Sato M. Kindling: An experimental model of epilepsy. *Psychiatry and Clinical Neurosciences* 2008; 36 (4): 440–441.
99. Wright A, Vissel B. The essential role of AMPA receptor GluR2 subunit RNA editing in the normal and diseased brain. *Front Mol Neurosci* 2012; 5: 34.
100. Беспалов А, Звартау J. Неуропсихофармакология антагонистов НМДА рецепторов. Санкт Петербург: Небский Диалект; 2000.
101. Zeng, LH; Xu, L; Rensing, N; Sinatra, P; Rothman, S; Wong, M. Kainate seizures cause acute dendritic injury and actin depolymerization in vivo. *The Journal of Neuroscience* 2007; 27: 11604-11613.
102. Jin MM, Chen Z. The role of gap junction in epilepsy. *Neurosci Bull* 2011; 27 (6): 389-406.
103. Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, Vanoye CG, Wang D, Carniciu S, Devinsky O. Epilepsy- associated dysfunction in the voltage gated neuronal sodium channel SCN1A. *The Journal of neuroscience* 2003; 23(36): 11289- 11295.
104. Rogawski MA, Donevan SD. AMPA receptors in epilepsy and as targets for antiepileptic drugs. *Adv Neurol* 1999; 79: 947- 963.
105. Gevertz J. AAN: Epilepsy Responds to AMPA Antagonist in Phase II Trial. *Medpage Today* 2009. <http://www.medpagetoday.com>
106. Haberny KA , Paule MG , Scallet AC , Sistare FD , Lester DS , et al. Ontogeny of the N-Methyl-D-Aspartate (NMDA) Receptor System and Susceptibility to Neurotoxicity. *Toxicol Sci* 2002; 68: 9-17.

107. Houser CR, Zhang N, Peng Z. Alteration in the distribution of GABA_A receptors in epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, Olsen RW, Delgado-Escueta AV, ed. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*, 4th edition. Bethesda : National Center for Biotechnology Information ; 2012.
108. Hunt RF, Griskis KM, Rubenstein JL, Alvarez Buylla A, Baraban SC. GABA progenitors grafted into the adult brain control seizures and abnormal behaviour. *Nature Neuroscience* 2013; 16: 692- 697.
109. Shimada T, Yoshida T, Yamagata K. Neuritin mediates activity- dependant axonal branch formation in part via FGF signalling. *J Neurosci* 2016; 36(16): 4534-48.
110. Jiana X, Lachance M, Rossignal E. Involvement of cortical fast spiking arvalbumin- positive basket cells in epilepsy. In: Rossignol E, Carmant L, Lacaille JC, ed. *Neurobiology of epilepsy- from genes to networks*. Waltham: Academic Press; 2016.
111. Hubbard JA, Binder DK. *Astrocytes and epilepsy*. Waltham: Academic Press; 2016.
112. Devinsky O, Vezzani AM, Nijjar S, De Lanerolle NC, Rogawski MA. Glia and epilepsy: excitability and inflammation. *Trends in Neuroscience*, 2013; 36 (3): 174-184.
113. Vezzani AM, Auvin S, Ravizza T, Aronica E. Glia- neuronal interaction in ictogenesis and epileptogenesis: role of inflammatory mediators. In: Jeffrey L Noebels, Massimo Avoli, Michael A Rogawski, Richard W Olsen, and Antonio V Delgado-Escueta. *Jasper's Basic Mechanism of the epilepsies*, 4th edition. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.

114. Dudek FE. Role of glial cells in seizures and epilepsy: intracellular calcium oscillations, spatial buffering. *Epilepsy Curr* 2002; 2(4): 137- 139.
115. Shapiro LA, Wang L, Ribak CE. Rapid astrocyte and microglial activation following pilocarpine induced seizures in rats. *Epilepsia* 2008; 49(2): 33- 41.
116. Eid T, Williamson A, Lee TS, Petroff OA, de Lanerolle NC. Glutamate and astrocytes- key players in human mesial temporal lobe epilepsy? *Epilepsia* 2008; 49(2): 42- 52.
117. Seisjo, B. K. and Wieloch, T. Epileptic brain damage: pathophysiology and neurochemical pathology. *Adv Neurol* 1986; 44: 813-47.
118. Sutula TP, Hagen J, Pitkanen A. Do epileptic seizures damage the brain? *Curr Opin Neurol*, 2003; 16(2): 189-95.
119. Bergen DC. Do seizures harm the brain? *Epilepsy Curr*, 2006; 6(4):117- 118.
120. Rayana MCB, Burnett RW, Covington AK, D'Orazio P, Fogh- Andersen N, Jacobs E, et al. IFCC Guideline for sampling, measuring and reporting ionized magnesium in plasma. *Clin Chem Lab Med* 2008;46(1):21–26.
121. Druke TB, Lacour B. Magnesium homeostasis and disorders of magnesium metabolism. In: Feehally J, Floege J, Johnson RJ, eds. *Comprehensive Clinical Nephrology* (3rd edn), Philadelphia, PA, Mosby; 2007: 136-8.
122. Greenway DC, Hindmarsh JT, Wang J, Khodadeen JA, Hébert PC. Reference interval for whole blood ionized magnesium in a healthy population and the stability of ionized magnesium under varied laboratory conditions. *Clin Biochem* 1996; 29(6): 515- 520.
123. Nardone R, Brigo F, Trinka E. Acute Symptomatic seizures caused by electrolyte disturbances. *J Clin Neurol* 2016; 12(1): 21–33.

124. Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, Peacock P, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scand J Clin Lab Invest* 2007; 67(3):317-26.
125. Yuen AW, Sandera JW. Can magnesium supplementation reduce seizures in people with epilepsy? A hypothesis. *Epilepsy Research* 2012; 100: 152—156
126. Oladipo OO, Ajala MO, Okubadejo N, Danesi MA, Afonja OA. Plasma magnesium in adult Nigerian patients with epilepsy. *Niger Postgrad Med J* 2003; 10: 234—237.
127. Gupta SK, Manhas AS, Gupta VK, Bhatt R. Serum magnesium levels in idiopathic epilepsy. *J Assoc Physicians India* 1994; 42: 456—457.
128. Rude RK. Magnesium metabolism and deficiency. *Endocrinol Metab Clin North Am.* 1993; 22:377– 395.
129. Weber S, Schneider L, Peters M, Misselwitz J, Rönnefarth G, Böswald M, et al. Novel paracellin-1 mutations in 25 families with familial hypomagnesemia with hypercalciuria and nephrocalcinosis. *J Am Soc Nephrol* 2001; 12(9): 1872-81.
130. Shah GM, Kirschenbaum MA. Renal magnesium wasting associated with therapeutic agents. *Miner Electrolyte Metab* 1991; 17(1): 58-64.
131. Kahramana S, Ozgurtasb T , Kayali H, Atabeya C ,Kutluayb T, Erdener Timurkaynak E. Monitoring of serum ionized magnesium in neurosurgical intensive care unit: preliminary results. *Clinica Chimica Acta* 2003; 334: 211 – 215.
132. Mendez DR, Corbett R, Macias C, Laptook A. Total and Ionized Plasma Magnesium Concentrations in Children after Traumatic Brain Injury. *Pediatric Research* 2005; 57: 347- 352.
133. Dhandapani SS, Gupta A, Vivekanandhan S, Mahapatra AK, Mehta VS. Serum ionic magnesium in traumatic brain injury. *IJNT* 2005; 2(2): 103-106.

134. Cernak I, Savic VJ, Kotur J, Prokic V, Veljovic M, Grbovic D. Characterization of plasmamagnesium concentration and oxidative stress following graded traumatic brain injury in humans. *J Neurotrauma* 2005; 17: 53–68.
135. Bayir A, Ak A, Kara H, Sahin TK. Serum and cerebrospinal fluid magnesium levels, Glasgow Coma Scores, and in-hospital mortality in patients with acute stroke. *Biol Trace Elem Res* 2009; 130: 7–12.
136. Cojocarui IM, Cojocarui M, Burcin C, Atanasiu NA. Serum magnesium in patients with acute ischemic stroke. *Rom J Intern Med* 2007; 45: 269–273.
137. Cernak I, Radosevic P, Malicevic Z, Savic J. Experimental magnesium depletion in adult rabbits caused by blast overpressure. *Magnes Res* 1995; 8: 249–259.
138. Cernak I. Animal models of Head Trauma. *NeuroRx* 2005; 2(3): 410–422.
139. Sinert R, Zehtabchi S, Desai S, Peacock P, Altura BT, Altura BM. Serum ionized magnesium and calcium levels in adult patients with seizures. *Scand J Clin Lab Invest* 2007 67: 317—326.
140. Sood AK, Handa R, Malhotra RC, Gupta BS. Serum, CSF, RBC & urinary levels of magnesium & calcium in idiopathic generalised tonic clonic seizures. *Indian J Med Res* 1993; 98: 152—154.
141. Esquirol JM. *Des maladies mentales*, editions. Paris: J.B. Bailliere; 1838.
142. Berrios G. Epilepsy and insanity during the early 19th century: a conceptual history. *Arch Neurol* 1994; 41: 978- 981.
143. Engel J, Pedley TA, Aicardi J. *Epilepsy: A comprehensive Textbook*, Tom 1. Philadelphia: Lippincott Williams&Wilkins; 2008.
144. Mendoza JE, Foundas AL. *Clinical Neuroanatomy: A Neurobehavioral approach*. New York: Springer; 2008.

145. Blumer D, Benson DF. Psychiatric manifestations of epilepsy. In: Benson DF, Blumer D. Psychiatric aspects of neurologic disease, vol 2. New York: Grune & Stratton; 1982: 25- 48.
146. Aminoff MJ, Greenberg DA, Simon RP. Clinical Neurology. New York: Mc Graw Hill; 2005.
147. Plioplys S, Dunn DW, Caplan R. 10-year research update review: psychiatric problems in children with epilepsy. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2007; 46 (11): 1389–402.
148. Jobe PC. Common pathogenic mechanisms between depression and epilepsy: an experimental perspective. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 14–24.
149. Jobe PC, Weber JR. Co-morbidity of affective and neurologic disorders: the model of the genetically epilepsy prone rat. In: Gilliam FG, Kanner AM, Sheline YI, eds. *Depression and Brain Dysfunction*. London: Taylor & Francis Medical Books; 2005:121–157.
150. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, et al. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2005; 17(2):172-179.
151. Barry JJ, Lembke A, Huynh N. Affective disorders in epilepsy. In: Ettinger A, Kanner A, eds. *Psychiatric issues in epilepsy: a practical guide to diagnosis and treatment*. Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins; 2001:45-71.
152. Hauser WA, Hesdorffer DC: Psychosis, depression, and epilepsy: epidemiologic considerations. In: Ettinger AB, Kanner AM. *Psychiatric Issues in Epilepsy: A Practical Guide to Diagnosis and Treatment*. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2001:45-71.

153. Kanner AM, Balabanov A. Depression and epilepsy: how closely related are they? *Neurology* 2002; 58(5): 27-39.
154. Djokic G, Milenkovic M, Mitrovic Lj. Depression and epilepsy: Searching for the most potent mood stabilisers among antiepileptics. *Eur Neuropsychopharm* 2004; 14(1): 56- 8.
155. Djokic G, Zivkovic N, Dostanic-Djeric A, Milivojevic S. Poststroke depression-diagnose and treatment. *Eur Neuropsychopharm* 2005; 15(1): 54- 6.
156. Dailey JW, Reither MA, Yan QS, Li MY, Jobe PC. Anticonvulsant doses of carbamazepine increase hippocampal extracellular serotonin in genetically epilepsy prone rats: dose response relationships. *Neurosci Lett* 1997; 226: 13–16.
157. Southam E, Kirkby D, Higgins GA, Hagan RM. Lamotrigine inhibits monoamine uptake in vitro and modulates 5-hydroxytryptamine uptake in rats. *Eur J Pharmacol* 1998; 358:19–24.
158. Whitton PS, Fowler LJ. The effect of valproic acid on 5-hydroxytryptamine and 5-hydroxyindoleacetic acid concentration in hippocampal dialy sates in vivo. *Eur J Pharmacol* 1991; 200:167-169.
159. Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms. *Lancet Neurol* 2006; 5: 107–108.
160. Mesdaghinia A, Heydari A, Khazae P, Yazdanpanah H. Cyclooxygenase- 2 inhibition by nimesulide may reduce the incidence of pentylentetrazole induced seizure in mice. *Eur Neuropsychopharm* 2010; 20(30): 275- 277.
161. Trimble MR. *The psychosis of epilepsy*. New York: Raven Press; 1991.
162. Adams F. *The genuine works of Hippocrates*. Baltimore: Wiliams&Wilkins; 1939.

163. Temkin O. The falling sickness. Baltimore: John Hopkins University Press; 1971.
164. Howden JC. The religious sentiments of epileptics. *J Mental Sci* 1872, 1873; 18:491-497.
165. Hoffman H. Beobachtungen und erfahrungen wher seelenstorungen und epilepsie. Frankfurt Main: Rutten; 1859.
166. Kraepelin E. *Psychiatrie*, 8th ed. Leipzig: Barth; 1923.
167. Slater E, Beard AW. The schizophrenia- liked psychosis of epilepsy. *Br J Psychiatry* 1963; 109: 95-150.
168. Jenkins R, Bebbington P, Brugha T. The national psychiatric morbidity surveys of Great Britain- strategy and methods. *Psychol Med* 1997; 27: 775- 789.
169. Kanemoto K, Tsuji T, Kawasaki J. Re-examination of interictal psychosis passed on DSMIV psychosis classification and International Epilepsy classification. *Epilepsia* 2001; 42(1): 98-103.
170. Schmitz B, Trimble MR. Epileptic equivalents in psychiatry: some 19th century views. *Acta Neurol Scand* 1992; 86(140): 122-126.
171. Kanner AM. Psychosis of epilepsy: A neurologist perspective. *Epilepsy&Behav* 2000; 1: 219-227.
172. Krishnamoorthy ES, Trimble MR, Blumer D. The classification of neuropsychiatric disorders in epilepsy: a proposal by the ILAE Commission on Psychobiology of Epilepsy. *Epilepsy&Behav* 2007; 10(3): 349-353.
173. ILAE Commission on Neuropsychiatry 2013-2017. Psychosis task force. <http://www.ilae.org/Commission/neuropsych/members.cfm#psychoses-task-force>
174. Kanemoto K, Tadokoro Y, Oshima T. Psychotic illness in patients with epilepsy. *Ther Adv Neurol Disor* 2012; 5(6): 321-334.

175. Kristensen O, Sindrup EH. Psychomotor epilepsy and psychosis- Electroencephalographic findings (sphenoidal electrode recordings). *Act Neurol Scand* 1978; 57: 370-379.
176. Livingston KE. Limbic system dysfunction induced by “kindling”: its significance in psychiatry. In: Sweet WH, Obrador S, Martin- Rodriguez JG, eds. *Neurosurgical treatment in psychiatry, Pain and Epilepsy*. Baltimore: University Press; 1977: 63-75.
177. Perlin JB, Gerwin CM, Panchision DM, Vick RS, Jakoi ER, DeLorenzo RJ. Kindling produces long- lasting and selective changes in gene expression in hippocampal neurons. *Proc Natl Acad Sci USA* 1993; 90: 1741-1745.
178. Hyde TM, Weinberger DR. Seizures and schizophrenia. *Schizophr Bull.* 1997; 23: 611-622.
179. Beard AW, Slater E. The schizophrenic-like psychoses of epilepsy. *Proc R Soc Med.* 1962; 55: 311-316.
180. Baldwin DS, Hirschfeld RMA. *Fast facts: Depression*. Oxford: Health Press; 2005.
181. Lam RW, Mok H. *Depression*. Oxford: Oxford university press; 2008.
182. Murphy JM, Laird NM, Monson RR, et al. A 40-year perspective on the prevalence of depression: the Stirling County Study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 209-215.
183. Kessler RC, Berglund P, Demler O, et al. Lifetime prevalence and age-of-onset distributions of DSM-IV disorders in the National Comorbidity Survey Replication. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 593-602.

184. Lehtinen V, Sohlman B, Nummelin T, et al. The estimated incidence of depressive disorder and its determinants in the Finnish ODIN sample. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol* 2005; 40: 778-84.
185. Pini S, de Queiroz V, Pagnin D, et al. Prevalence and burden of bipolar disorders in European countries. *Eur Neuropsychopharmacol* 2005; 15: 425-434.
186. Hesdorffer DC, Hauser WA, Annegers JF, Cascino G. Major depression is a risk factor for seizures in older adults. *Ann Neurol* 2000; 47: 246-9.
187. Desai SD, Shukla G, Goyal V, Singh S, Padma MV, Tripathi M, et al. Study of DSM-IV Axis I psychiatric disorders in patients with refractory complex partial seizures using a short structured clinical interview. *Epilepsy Behav* 2010 Nov; 19(3): 301-5.
188. Oguz A, Kurul S, Dirik E. Relationship of epilepsy-related factors to anxiety and depression scores in epileptic children. *J Child Neurol* 2002; 17(1): 37-40.
189. Rodin GM, Nolan RP, Katz MR. Depression. In: J. L. Levenson ed. *Textbook of psychosomatic medicine*. Washington: American Psychiatric; 2005: 193-217.
190. Kanner AM. Epilepsy, suicidal behaviour, and depression: do they share common pathogenic mechanisms. *Lancet Neurol* 2006; 5:107–108.
191. Kanner AM, Barry JJ. The impact of mood disorders in neurological diseases: should neurologists be concerned? *Epilepsy Behav* 2003; 4:3-13.
192. Agoub M, El-Kadiri M, Chihabeddine Kh, et al. Depressive disorders among epileptic patients attending a specialized outpatient clinic. *Encephale* 2004; 30: 40–45.
193. Harden CL, Goldstein MA. Mood disorders in patients with epilepsy: epidemiology and management. *CNS Drugs* 2002; 16: 291-302.

194. Jobe PC. Affective disorder and epilepsy comorbidity: implications for development of treatments, preventions and diagnostic approaches. *Clin EEG Neurosci* 2004; 35(1): 53-68.
195. Toczek MT, Carson RE, Lang L. PET imaging of 5-HT_{1A} receptor binding in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 749-756.
196. Merlet I, Ryvlin P, Costes N. Statistical parametric mapping of 5-HT_{1A} receptor binding in temporal lobe epilepsy with hippocampal ictal onset on intracranial EEG. *Neuroimage* 2004; 22: 886-896.
197. Savic I, Lindstrom P, Gulyas B, Halldin C, Andree B, Farde L. Limbic reductions of 5-HT_{1A} receptor binding in human temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 62:1343-1351.
198. Sargent PA, Kjaer KH, Bench GJ. Brain serotonin 1A receptor binding measured by positron emission tomography with [11C] WAY-100635: effects of depression and antidepressant treatment. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 174- 180.
199. Ballenger JC, Post RM. Carbamazepine in manic-depressive illness: a new treatment. *Am J Psychiatry* 1980; 137: 782-790.
200. Goodnick PJ. Anticonvulsants in the treatment of bipolar mania. *Expert Opin Pharmacother* 2006; 7: 401-410.
201. Clinckers R, Smolders I, Meurs A. Hippocampal dopamine and serotonin elevations as pharmacodynamic markers for the anticonvulsant efficacy of oxcarbazepine and 10, 11-dihydro-10-hydroxycarbamazepine. *Neurosci Lett* 2005; 390: 48-53.
202. Zhang Y, McGuire M, White DP, Ling L. Serotonin receptor subtypes involved in vagus nerve stimulation-induced phrenic long-term facilitation in rats. *Neurosci Lett* 2004; 363(2): 108-11.

203. Mark SG, Harold AS, Rush J, Lauren BM, Ziad N, Husain MM, et al. Vagus Nerve Stimulation: A New Tool for Brain Research and Therapy. *Biol Psychiatry* 2000; 47: 287–295.
204. Thomas RH. Therapeutic mechanisms of vagus nerve stimulation. *Neurology* 2002; 59(6): 3-14.
205. Castreen E. Is mood chemistry? *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 241- 246.
206. Costa e Silva JA, Macher JP, Olie JP. Neuroplasticity: New Biochemical Mechanism. London: Current Medicine Group; 2009.
207. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516-1518.
208. Czeh B, Lucassen PJ. What causes the hippocampal volume decrease in depression? Are neurogenesis, glial changes and apoptosis implicated? *Eur Arch Psychiatry Clin Neurosci* 2007; 257: 250- 260.
209. Cooper B, Fuchs E, Flugge G. Expression of the axonal membrane glycoprotein M6a is regulated by chronic stress. *PloSOne* 2009; 4: 3659- 3661.
210. Baxendale SA, Thompson PJ, Duncan JS. Epilepsy & depression: the effects of comorbidity on hippocampal volume - a pilot study. *Seizure* 2005; 14: 435- 438.
211. Kanner AM. Depression in epilepsy: a neurobiologic perspective. *Epilepsy Curr* 2005; 5: 21-27.
212. Woolley CS, Gould E, Mc Ewen BS. Exposure to excess glucocorticoids alters dendritic morphology of adult hippocampal pyramide neurons. *Brain Res* 1990; 531: 225- 231.
213. Hermann BP, Seidenberg M, Dow C, Jones J, Rutecki P, Bhattacharya A, Bell B. Cognitive prognosis in chronic temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2006; 60: 80-87.

214. Jonas R, Nguyen S, Hu B, Asarnow RF, LoPresti C, Curtiss S, et al. Cerebral hemispherectomy: Hospital course, seizure, developmental, language, and motor outcomes. *Neurology* 2004; 62: 1712-1721.
215. York MK, Retting GM, Grossman RG, Hamilton WJ, Armstrong DD, Levin HS, Mizrahi EM. Seizure Control and Cognitive Outcome after Temporal Lobectomy: A Comparison of Classic Ammon's Horn Sclerosis, Atypical Mesial Temporal Sclerosis, and Tumoral Pathologies. *Epilepsia* 2003; 44(3): 387-398.
216. Oddo S, Solís P, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D'Alessio L, et al. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav* 2003; 4(6): 717-722.
217. Nearing K, Madhavan D, Devinsky O. Temporal lobe epilepsy: A progressive disorder? *Reviews in Neurol Dis* 2007; (4): 122-127.
218. Shinnar S. Cognition in childhood-onset epilepsy *J. Pediatr* 2010; 86(5): 221-27.
219. Souza-Oliveira C, Escosi-Rosset S, Funayama SS, Terra VC, Machado HR, Sakamoto AC. Intellectual functioning in pediatric patients with epilepsy: a comparison of medically controlled, medically uncontrolled and surgically controlled children. *J Pediatr* 2010; 86:377-83.
220. Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B. Early development of intractable epilepsy in children: a prospective study. *Neurology* 2001; 56:1445-52.
221. Fastenau PS, Johnson CS, Perkins SM, Byars AW, deGrauw TJ, Austin JK, et al. Neuropsychological status at seizure onset in children: risk factors for early cognitive deficits. *Neurology* 2009; 73: 526-34.

222. International Bureau for Epilepsy. Patient in Mind Survey of Cognitive Function. IBE 2004. www.ibe-epilepsy.org
223. Meador KJ. Cognitive effects of epilepsy and of antiepileptic medications. In: Wyllie E, ed. *The Treatment of Epilepsy. Principles and Practices*, 4 th ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2005: 1215-1226.
224. Herman BP, Wyler AR, Richey AT, et al. Memory function and verbal learning ability in patients with complex partial seizures of temporal lobe origin. *Epilepsia* 1987; 28: 547- 554.
225. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *The Lancet Neurology* 2004; 3(11): 663- 672.
226. Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *NEJM* 2000; 342 (5): 314–319.
227. Bourgeois BFD, Prensky AL, Palkes HS, et al. Intelligence and epilepsy: a prospective study in children. *Ann Neurol* 1983; 14: 438- 444.
228. Dodrill CB. Correlates of generalized tonic clonic seizures with intellectual, neuropsychological, emotional, and social functioning in patient with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27: 399- 411.
229. Hermann B, Jones J, Sheth R, Dow C, Koehn M, Seidenberg M. Children with new-onset epilepsy: neuropsychological status and brain structure *Brain* 2006; 129: 2609–2619.
230. Chkhikvishvili N, Burjanadze M, Maglakelidze G, Sakandelidze R. Effects of excitotoxic lesions on the CA1 region of the hippocampus on acquisition of a place and cue water maze task. *Eur Neuropsychopharm* 2010; 20(30): 279- 281.

231. Mori M, Konno T, Ozawa T, Murata M, Imoto K, Nagayama K. Novel interaction of the voltage- dependent sodium channel VD_sC with calmodulin. *Biochemistry* 2000; 39: 1316- 1323.
232. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, Buchhalter J, Cross JH, van Ernde Boas W, et al. Revised terminology and concepts for organization of the epilepsies: Report of the Commission on Classification and Terminology 2005-2009. 2010; *Epilepsia*; 51(4): 676–85.
233. World Health Organization, Division of Mental Health. The ICD- 10 Classification of Mental and Behavioural disorders: Clinical descriptions and diagnostic guidelines. Geneva: WHO; 2000.
234. Fisher RS, Scharfman HE, DeCurtis M. He can we identify ictal and interictal abnormal activity? *Adv Exp Med Biol* 2014; 813: 3- 23.
235. Greenway DC, Hindmarsh JT, Wang J, Khodadeen JA, Hébert PC. Reference interval for whole blood ionized magnesium in a healthy population and the stability of ionized magnesium under varied laboratory conditions. *Clin Biochem* 1996; 29(6): 515- 520.
236. Sheehan DV & Lecrubier Y. The Mini International Neuropsychiatric Interview (M.I.N.I.) version 5.0.0 English version. Copyright 1992-2006. [updated July 01, 2006]. http://narr.bmap.ucla.edu/docs/MINI_v5_002006.pdf
237. Hamilton M. A rating scale for depression. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1960; 23: 56-62.
238. Williams JBW. A Structured Interview Guide for the Hamilton Depression Rating Scale. *Archives of General Psychiatry, American Medical Association* 1988; 45(8):742-747.

239. Zimmerman M, Martinez JH, Young D, Chelminski I, Dalrymple K. Severity classification on the Hamilton Depression Rating Scale. *J Affect Disord.* 2013; 150(2):384–8.
240. Young R. A rating scale for mania: reliability, validity and sensitivity. *Br J Psychiatry* 1978; 133: 429- 435.
241. Young RC, Biggs JT, Ziegler VE, Meyer DA. Young Mania Rating Scale. In: *Handbook of Psychiatric Measures.* Washington, DC: American Psychiatric Association; 2000:540-542.
242. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale. *Psychological Reports*, 1962; 10: 799- 812.
243. Overall JE, Gorham DR. The Brief Psychiatric Rating Scale (BPRS): recent developments in ascertaining and scaling. *Psychopharmacol Bulletin* 1988; 24: 97-99.
244. Folstein MF, Folstein SE, and Mc Hugh PR: “Mini-mental state: A practical method for grading the cognitive state of patients for the clinician.” *J Psychiatr Res* 1975; 12:189-198.
245. Cockrell JR, Folstein MF. Mini- Mental State Examination (MMSE). *Psychopharmacol Bull* 1988; 24(4): 689- 92.
246. Mc Hugh JC, Delanty N. Epidemiology and classification of epilepsy: gender comparison. *Inte Rev Neurobiol* 2008; 83: 11-26.
247. ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy: Epilepsy in the WHO European region: Fostering Epilepsy care in Europe. Paswerk Bedrijven: Global Campaign; 2008.
http://www.who.int/mental_health/neurology/epilepsy/euro_report.pdf
248. Goldberg MM. Overview of Drugs used for epilepsy and seizures: Etiology, diagnosis and treatment. *PT* 2010; 35(7): 392-415.

249. Bareyre FM, Saatman KE, Helfaer MA, Sinson G, Weisser JD, Brown AL, McIntosh TK. Alterations in Ionized and Total Blood Magnesium After Experimental Traumatic Brain Injury: Relationship to Neurobehavioral Outcome and Neuroprotective Efficacy of Magnesium Chloride. *J Neurochem* 1999; 73 (1): 271-280.
250. Scorza FA, Cavalheiro EA, Cysneiros RM, Ricardo M, Arida RM. Serum magnesium and sudden unexpected death in epilepsy: A curious clinical sign or a necessity of life. *Epilepsy Res* 2012; 101(3): 293-294.
251. Rudderham M, Laff R, Devinsky O. Nutrition and epilepsy. In: Devinsky O, Schachter S, Pacia S, ed. *Complementary and alternative therapies for epilepsy*. New York: Demos Medical Publishing; 2005.
252. Osborn KE, Shytle RD, Frontera AT, Soble JR, Schoenberg MR. Addressing Potential Role of Magnesium Dyshomeostasis to Improve Treatment Efficacy for Epilepsy: A Reexamination of the Literature. *The Journal of Clinical Pharmacology* 2016; 56(3): 260- 265.
253. Muneyyirci-Delale O, Dalloul M, Nacharaju VL, Altura BM, Altura BT. Serum ionized magnesium and calcium and sex hormones in healthy young men: importance of serum progesterone level. *Fertil Steril* 1999; 72(5): 817-22.
254. Oladipo OO, Ajala MO, Okubadejo N, Danesi MA, Afonja OA. Plasma magnesium in adult Nigerian patients with epilepsy. *Niger Postgrad Med J* 2003; 10(4): 234-7.
255. Al-Janabi JM, Marbut MM, Ahmed BS, Murbat AH, Al-Jobori SM. Determination of calcium & magnesium in the serum of epileptic patients. *Tikrit Medical Journal* 2005; 11(2): 41-43.

256. Kälviäinen R, Salmenpera T. Do recurrent seizures cause neuronal damage? A series of studies with MRI volumetry in adults with partial epilepsy. *Progr Brain Res* 2002; 135: 279–95.
257. Wang B, Meng L. Functional brain network alterations in epilepsy: A magnetoencephalography study. *Epilepsy res* 2016; 126: 62-69.
258. Zeiler FA, Matuszczak M, Teitelbaum J, Gillman LM, Kazina CJ. Magnesium sulfate for non-eclamptic status epilepticus. *Seizure* 2015; 32: 100- 108.
259. Jamil U, Badshah M, Nomani AZ, Irshad M, Janjua J. Serum calcium and magnesium abnormalities in patients with status epilepticus: a single centre tertiary care experience. *PJNS* 2015; 10(3): 21-26.
260. Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000; 41(2): 23-30.
261. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure* 2006; 15(4): 221- 226.
262. Arman F, Kaya D, Dincer A, Sav A, Pamir MN. Serial EEG and MRI changes in status epilepticus-induced excitotoxic neuronal necrosis. *Epileptic Disord* 2011; 13(4):446–51.
263. Cock HR, Hargreaves IP, Heales SJR, Clark JB, Patsalos PN, Thom M, et al. Mitochondrial dysfunction associated with neuronal death following status epilepticus in rat. *Epilepsy Res* 2002; 48(3): 157–168.
264. Shorvon S, Ferlisi M. The Treatment of Super-refractory Status Epilepticus a Critical Review of Available Therapies and a Clinical Treatment Protocol *Brain* 2011; 134(10): 2802-2818.
265. Zhu HX, Cai FC, Zhang XP. Experimental stud on possibility of brain damage induced by chronic treatment with phenobarbital, clonazepam, valproic acid and topiramate in immature rats. *Zhonghua Er Ke Za Zhi* 2007; 45(2): 121- 125.

266. Jellet AP, Jenks K, Lucas M, Scott RC. Standard dose valproic acid does not cause additional cognitive impact in rodent model of intractable epilepsy. *Epilepsy Res* 2015; 110: 88- 94.
267. Sanchez Gistau V, Pintor L, Sugranyes G, Bailles E, Carreno M, Donaire A, Boget T, Setoain X, et al. Prevalence of interictal psychiatric disorders in patients with refractory temporal and extratemporal lobe epilepsy in Spain. A comparative study. *Epilepsia* 2010; 51(7): 1309-1313.
268. Clancy MJ, Clarke MC, Connor DJ, Cannon M, Cotter DR. The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta analysis. *BMC Psychiatry* 2014; 14: 75. <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-75>
269. Australian Government Department of Health. People living with psychotic illness 2010. <https://bmcp psychiatry.biomedcentral.com/articles/10.1186/1471-244X-14-75>.
270. Wittchen HU, Jacobi F, Rehm J, Gustavsson A, Svensson M, Jonsson B, Olesen J, Allgulander et al. ECNP/EBC Report 2011 The size and burden of mental disorders and other disorders of the brain in Europe 2010. *Europ Neuropsychopharm* 2011; 21: 655-679.
271. Ettinger AB, Reed MI, Goldberg JF. Prevalence of bipolar symptoms in epilepsy vs. Other chronic health disorders. *Neurology* 2005; 65(4): 535-540.
272. Oshea B. Hypomania and epilepsy. *Br J Psychiatry* 1988; 152: 152- 571.
273. Mula M, Jauch R, Cavanna A, Collimedaglia L, Barbagli D, Gaus V, Kretz R, Viana M, et al. Manic/hipomanic symptoms and quality of life measures in patients with epilepsy. *Seizure* 2009; 18(7): 530-532.

274. Beletsky V, Mirsattari SM. Epilepsy, Mental Health Disorder or both. *Epilepsy research and treatment* 2012. <http://dx.doi.org/10.1155/2012/163731>
275. Chakrabarti S, Aga V M, Singh R. Postictal mania following primary generalized seizures. *Neurol India* 1999;47:332.
276. Brady RO, Masters GA, Mathew IT, Margolis A, Cohen BM, Onqur D, Keshavan M. State dependent cortico-amigdala circuit dysfunction in bipolar disorders. *J Affect Disord* 2016; 201: 79-87.
277. Sheline YI, Gado MH, Kraemer HC. Untreated depression and hippocampal volume loss. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1516- 1518.
278. Martinović Ž, Simonović P, Djokic R. Preventing depression in adolescents with epilepsy. *Epilep Behav* 2006; 9: 619–624.
279. Jones JE, Hermann BP, Barry JJ, Gilliam F, Kanner AM, Meador KJ. Clinical assessment of Axis I psychiatric morbidity in chronic epilepsy: a multicenter investigation. *J Neuropsychiatry Clin Neurosci.* 2005; 17(2): 172-9.
280. Garcia ME, Garcia- Morales I, Gil- Nagel A. Prevalence of depressive symptoms and their impact on quality of life in patients with drug- resistant focal epilepsy (IMDYVA study). *Epilepsy Research.* 2015; 110: 157-65.
281. Kanner AM. Depression and Epilepsy: A new perspective on two closely related disorders. *Epilepsy Curr.* 2006; 6(5): 141-46.
282. Hauser WA, Annegers JF, Kurtland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia.* 1993; 34(3): 453-68.
283. Lam RW. *Depression*, second ed. Oxford: Oxford University Press; 2012.
284. Baldwin RC. *Depression in later life*. Oxford: Oxford University Press; 2010.

285. Tellez- Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Webe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48(12): 2336-44.
286. Fela- Thomas A, Akinhanmi A, Esan O. Prevalence and correlates of major depressive disorder (MDD) among adolescent patients with epilepsy attending a Nigerian neuropsychiatric hospital. *Epilepsy Behav*. 2016; 54: 58-64.
287. Gibbs EA, Gibbs EL, Furster B. Psychomotor epilepsy. *Archives of Neurology and Psychiatry*. 1948; 60: 331-39.
288. Rodin EA, Katz M, Lennox K. Differences between patients with temporal lobe seizures and those with other forms of epileptic attacks. *Epilepsia*. 1976; 3: 313-20.
289. Harden CL. The co- morbidity of depression and epilepsy- epidemiology, etiology, and treatment. *Neurology* 2002; 59(4): 48- 55.
290. Garcia CS. Depression in Temporal Lobe epilepsy: A review of prevalence, clinical features, and management considerations. *Epilepsy Research and Treatment*. 2012; <https://www.hindawi.com/journals/ert/2012/809843/#B9>
291. Swinkels WAM, van Emde Boas W, Kuyk J, Van Dyck R, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra- TLE. *Epilepsia*. 2006; 47(12): 2092- 103.
292. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res*. 2007; 75(2-3): 192-6.
293. Petrovski S, Szoecke CEI, Jones NC, Salzberg LI, Huggins RM, O'Brien TJ. Neuropsychiatric symptomatology predicts seizure recurrence in newly treated patients. *Neurology* 2010; 75: 1015- 21.

294. Kanner AM. Is depression a risk factor of worse response to therapy in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2011; 11(2): 50-51.
295. Kanner AM. Depression and epilepsy: A bidirectional relation? *Epilepsia* 2011; 52(1): 21-7.
296. Sankar R, Mazarati A. Neurobiology of depression as comorbidity of epilepsy. In: Noebels JL, Avoli M, Rogawski MA, editors. *Jasper's Basic Mechanisms of the Epilepsies*. Bethesda: National Center for Biotechnology Information; 2012.
297. Kudryshova IV. Neurodegenerative changes in depression: Excitotoxicity or a deficit of trophic factors. *Neurochem J*. 2015; 9(1):1-7.
298. Higgins ES. Is depression neurochemical or neurodegenerative? *Current Psychiatry*. 2004; 3(9): 39-40.
299. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment resistant epilepsy. *Neurology* 2004; 62:258- 61.
300. Rybakowski JK. Antidepressant activity of mood stabilizers. *Clinical Neuropsychiatry* 2012; 9(4): 157-165.
301. Nilsson L, Thomson T, Farahmand BY, Diwan V, Persson PG. Cause specific mortality in epilepsy: a cohort study of more than 9000 patients once hospitalized for epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(10):1062-8.
302. Rafnsson V, Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Cause specific mortality in adults with unprovoked seizures. A population based incidence cohort study. *Neuroepilemiology* 2001; 20(4): 232-6.
303. Gandhi A. Depression in epilepsy: a socioeconomic and pharmacologic look into the factors contributing to undiagnosed depression in epileptics. *Proceedings of*

the National Conference of Undergraduate Research 2011.

<http://www.ncurproceedings.org/ojs/index.php/NCUR2011/article/view/2121>.

304. Tellez- Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Webe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population based analysis. *Epilepsia*. 2007; 48(12): 2336-44.
305. Boylan LS, Flint LA, Labovitz DL, Jackson SC, Starner K, Devinsky O. Depression but not seizure frequency predicts quality of life in treatment resistant epilepsy. *Neurology*. 2004; 62:258- 61.
306. Hermann B, Seidenberg M. Epilepsy and cognition. *Epilepsy Curr* 2007; 7(1):1-6.
307. Helmstaedter C. The impact of epilepsy on cognitive function. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013; 84(9):5-6.
308. Greener M. Beyond seizures: understanding cognitive deficits in epilepsy. *Progress in Neurology and Psychiatry* 2013; 17(3):31-2.
309. Bjornaes H, Stabell K, Henriksen O, Loyning Y. The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults A longitudinal study. *Seizure*. 2001; 10:250–259.
310. Braakman HM, van der Kruijs SJ, Vaessen MJ, et al. Microstructural and functional MRI studies of cognitive impairment in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53:1690-1699.
311. Lin JJ, Mula M, Hermann BP. Uncovering the neurobehavioural comorbidities of epilepsy over the lifespan. *Lancet* 2012; 380:1180-92.
312. Witt J-A, Helmstaedter C. Should cognition be screened in new-onset epilepsies? A study in 247 untreated patients. *J Neurol* 2012; 259:1727-31.

313. Nenadović M. Neurobiologija kognitivnih poremećaja. Beograd: Medicinski fakultet Univerziteta u Beogradu; 2010.
314. Holmes GL. Childhood-specific epilepsies accompanied by developmental disabilities: Causes and effects. In: Devinsky O and Westbrook LE, eds. *Epilepsy and Developmental Disabilities*. Boston: Butterworth-Heinemann; 2001: 23-32.
315. Helmstaedter C, Kockelmann E. Cognitive outcomes in patients with chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47(2): 96-8.
316. Elger CE, Helmstaedter C, Kurthen M. Chronic epilepsy and cognition. *Lancet Neurol* 2004; 3(11): 663-72.
317. Đokić G, Milović- Vujković M, Tomović M, Makević M. The estimation of depression and dementia in the patients with primary chronic active epilepsy using DMAS scale. *Vojnosanit Pregl* 1998; 55(4): 395- 399.
318. Barr WB, Morrison C, ed. *Handbook on the Neuropsychology of epilepsy*. New York: Springer, 2014.
319. Baxendale S, Thompson P, Harkness W, Duncan J. Predicting memory decline following epilepsy surgery: A multivariate approach. *Epilepsia* 2008; 47 (11): 1887-94.
320. Djordjevic J, Jones- Gotman M. Inquiry on assessments across epilepsy centres in different countries. In: Helmstaedter C, Hermann B, Lassonde M, Kahane P, Arzimaglou A, ed. *Neuropsychology in the care of people with epilepsy*. Montrouge: John Libbey Eutotext; 2011.
321. Nicolai J., Ebus S., Biemans D., Arends J., Hendriksen J., Vles J. The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia*. 2012; 53(6):1051–1059.
322. Helmstaedter C. Cognitive outcome of status epilepticus in adults. *Epilepsia* 2007; 48(8): 85-90.

323. Mutis JA, Rodriguez JH, Nava-Mesa M. Rapidly progressive cognitive impairment with neuropsychiatric symptoms as the initial manifestation of status epilepticus. *Epilepsy Behav Case rep* 2017; 7: 20-23.
324. Eddy CM, Rickards HE, Cavanna AE. The cognitive impact of the antiepileptic drugs. *Ther Adv Neurol Disord* 2011; 4(6): 385-407.
325. Aldenkamp AP, Vermeulen J. Effects of antiepileptics drugs on cognition. *Rev Neurol* 2002; 34(9): 851-6.
326. Mula M, Trimble MR. Antiepileptic drug-induced cognitive adverse effects: potential mechanisms and contributing factors. *CNS Drugs* 2009; 23(2):121-37.
327. Weston PG: Magnesium as a sedative. *Am J Psychiatry*, 1921, 78, 637-638.
328. Eby GA, Eby KL. Rapid recovery from major depression using magnesium treatment. *Med Hypotheses* 2006; 67(2): 362-70.
329. Tarleton EK, Littenberg B, MacLean CD, Kennedy AG, Daley C. Role of magnesium supplementation in the treatment of depression: A randomized clinical trial. *PLoS ONE* 2017; 12(6): e0180067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180067>
330. Caleb Y. Oh and Jacquelyn Bainbridge. Lowering the seizure threshold associated with antidepressants, stimulants, antipsychotics, and others. *Mental Health Clinician* 2012; 2(5): 127-128.
331. Trivedi MH, Kurian BT. Managing depressive disorders in patients with epilepsy. *Psychiatry (Edgmont)* 2007; 4(1): 26-34.
332. Serefko A, Szopa A, Wlaz P, Nowak G, Radziwon-Zaleska M, Skalski M, Poleszak E. Magnesium and depression. *Pharmacol Rep* 2013; 65: 547-554.
333. Cardoso CC, Lobato KR, Binfare RW, Ferreira PK, Rosa AO, Santos AR, Rodrigues AL. Evidence for the involvement of the monoaminergic system in the

- antidepressant-like effect of magnesium. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2009; 33: 235–242.
334. Murck H. Magnesium and affective disorders. *Nutr Neurosci* 2002; 5: 375–389.
335. Hsu KS, Ho WC, Huang CC, Tsai JJ. Transient removal of extracellular Mg²⁺ elicits persistent suppression of LTP at hippocampal CA1 synapses via PKC activation. *J Neurophysiol* 2000; 84: 1279–1288.
336. Mousain-Bosc M, Roche M, Rapin J, Bali JP. Magnesium VitB6 intake reduces central nervous system hyperexcitability in children. *J Am Coll Nutr* 2004; 23: 545–548.
337. Wolf M, Cuatrecasas P, Sahyoun N. Interaction of protein kinase C with membranes is regulated by Ca²⁺, phorbol esters, and ATP. *J Biol Chem*, 1985; 260: 15718–15722.
338. Firth J, Stubbs B, Sarris J, Rosenbaum S, Teasdale S, Berk M, Yung AR. The effects of vitamin and mineral supplementation on symptoms of schizophrenia: a systematic review and meta-analysis. *Psychol Med* 2017; 47(9): 1515-1527.
339. Hedges D, Jeppson K, Whitehead P. Antipsychotic medication and seizures: a review. *Drugs today (Barc)* 2003; 39(7): 551-557.
340. Nechifor M. Interaction between magnesium and psychotropic drugs. *Magnes Res* 2008; 21(2): 97-100.
341. Mickley GA, Hoxha N, Luchsinger JL, et al. Chronic dietary magnesium-L-threonate speeds extinction and reduces spontaneous recovery of a conditioned taste aversion. *Pharmacol Biochem Behav* 2013; 106:16-26.
342. Liu G, Weinger JG, Lu ZL, Xue F, Sadeghpour S. Efficacy and safety of MMFS-01, a synapse density enhancer, for treating cognitive impairment in older adults: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *J Alzheimers Dis* 2015; 49(4): 971-90.

343. Slutsky I, Abumaria N, Wu LJ, Huang C, Zhang L, Li B, Zhao X, Govindarajan A, et al. Enhancement of learning and memory by elevating brain magnesium. *Neuron* 2010; 65(2):165-77.

ПРИЛОГ