

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი

ხელნაწერის უფლებით

ანა კვერნაძე

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები

მედიცინის დოქტორის აკადემიური ხარისხის
მოსაპოვებლად წარმოდგენილი
დისერტაციის

ავტორეფერატი

თბილისი 2022

ნაშრომი შესრულებულია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის, მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს, ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტისა და ი. ციციშვილის სახელობის ბავშვთა ახალი კლინიკების ბაზებზე.

სამეცნიერო ხელმძღვანელი:

ნანა ტატიშვილი - მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერების დეპარტამენტის ხელმძღვანელი, საქართველოს ბავშვთა ნევროლოგთა და ნეიროქირურგთა ასოციაციის პრეზიდენტი

ოფიციალური ოპონენტები:

ნათელა ოკუჯავა - ნევროლოგი, მედიცინის მეცნიერებათა დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, თბილისის სახელმწიფო სამედიცინო უნივერსიტეტი, ეპილეფსიისა და ძილის დარღვევების ცენტრის ხელმძღვანელი

ლიანა ყანდარელი - ბავშვთა ნევროლოგი, მედიცინის დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტი, ბავშვთა სარეაბილიტაციო ცენტრ „რეჰაბ“-ის დამფუძნებელი

ბაკურ კოტეტიშვილი - ბავშვთა ნევროლოგი, მედიცინის დოქტორი, ასოცირებული პროფესორი, ევროპის უნივერსიტეტი, სამინისტროს ექსპერტი ბავშვთა ნევროლოგიაში, ბაკურ კოტეტიშვილის ფსიქონევროლოგიური კლინიკის ხელმძღვანელი

დისერტაციის გაცნობა შესაძლებელია დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიბლიოთეკაში.

დისერტაციის დაცვა შედგება 2022 წლის _____ 2 ივნისი 16 სთ _____

დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის (01599, თბილისი, ლუბლიანას ქ. 2/6) საკონფერენციო დარბაზში.

ავტორეფერატი დაიგზავნა 2022 წლის _____ 19 მაისს _____

უნივერსიტეტის სწავლული მდივანი

მედიცინის დოქტორი

მარიამ ვაჩნაძე

ნაშრომის ზოგადი დახასიათება

პრობლემის აქტუალობა

181 წელი გავიდა მას შემდეგ, რაც ექიმმა უილიამ ვესტმა (W.J. West 1841) საკუთარ ვაჟზე აღწერა ინფანტილური გულყრების უჩვეულო ფორმა. თითქმის ორი საუკუნის შემდეგაც კი არ არსებობს ამ სინდრომის ირგვლივ არსებულ შეკითხვებზე ერთმნიშვნელოვანი პასუხები.

ეს სინდრომი დღემდე რჩება იდუმალ დაავადებად, რის გამოც სამეცნიერო თვალსაზრისით ერთ-ერთ ყველაზე საინტერესო ეპილეფსიურ სინდრომს მიეკუთვნება. ჯერჯერობით ამ დაავადების პათოფიზიოლოგია ცნობილი არ არის.

მიუხედავად ამ სინდრომის შესახებ არსებული მრავალი კვლევისა თუ განხილვისა, ნაშრომთა უმეტესობა რეტროსპექტულია და ფოკუსირებულია გენეტიკური მიზეზის დადგენასა და სპეციფიკური მკურნალობის შესწავლაზე. დღესდღეობით მაინც დარჩენილია ბევრი გაურკვეველი და შეუსწავლელი საკითხი, კერძოდ:

- *მულტიეტოლოგიური ფაქტორები*
- *პათოფიზიოლოგია და სპონტანური რემისიის ფენომენი* - რა უდევს საფუძვლად ინფანტილური სპაზმების გენერაციას და მათ სპონტანურ შეწყვეტას?
- *კლინიკური მანიფესტაციისა და ელექტროენცეფალოგრაფიული თავისებურებების კავშირი შორეულ გამოსავალთან*
- *გულყრის უნიკალური ტიპი*
- *მკურნალობა* - არ არსებობს ერთმნიშვნელოვანი აზრი ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომის სტანდარტული მკურნალობის სქემის, დოზირებისა და კონკრეტული პრეპარატის ტიპის შესახებ.
- *განვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორები*
- *აუტიზმი და სპაზმები*

ეს საკითხი ჯერჯერობით პრაქტიკულად შეუსწავლელია, ვინაიდან გამოხატული შეფერხების გამო პაციენტის მეურვეები მკურნალობის არაეფექტურობის ფონზე იშვიათად მიმართავენ ნეიროგანვითარების შეფასებას. განსაკუთრებით საინტერესოა აუტიზმის შემდგომი

განვითარების პრედიქტორების განსაზღვრა ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში.

დღემდე არსებულ კვლევებს ურთიერთგამომრიცხავი შედეგები აქვთ. მაგალითად ზოგიერთი კვლევის მიხედვით ე.წ. „მკურნალობის ფანჯარა“ მნიშვნელოვან კავშირშია ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების მქონე ბავშვების ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან, მაშინ როდესაც, სხვა კვლევების მიხედვით ამ ორ ცვლადს შორის სტატისტიკური კავშირი არ დადგინდა.

ამასთან, კლინიცისტივის უმნიშვნელოვანესია, მშობელს მიაწოდოს ინფორმაცია პაციენტის პროგნოზის შესახებ.

კვლევის მიზანი

შრომის მიზანს წარმოადგენდა ინფანტილური სპაზმების მქონე პაციენტების ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის ადრეული პრედიქტორების შესწავლა. ინფანტილური სპაზმების სინდრომით დიაგნოსტირებულ პაციენტებში ეტიოლოგიური ფაქტორების, მკურნალობის სტრატეგიისა და ნეიროგანვითარების შეფასება.

კვლევის ამოცანები

1. ინფანტილური სპაზმების სინდრომის ეტიოლოგიური ფაქტორების შესწავლა თავის ტვინის ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული (ბმრ) კვლევის საფუძველზე.
2. ინფანტილური სპაზმების დაწყების ასაკისა და სპაზმებამდე არსებული ნეიროგანვითარებითი შეფერხების არსებობის კავშირი შორეულ გამოსავალთან.
3. კლინიკური გამოვლინების საწყის და მოგვიანებით ეტაპზე დაწყებული მკურნალობის (ე.წ. „lead time to treatment“) გავლენა შორეულ გამოსავალზე.
4. ჰორმონოთერაპიისა და ანტიეპილეფსიური მკურნალობის ეფექტურობის შეფასება ინფანტილური სპაზმების სინდრომით დაავადებულ პაციენტებში.
5. პაციენტების ნეიროგანვითარებითი გამოსავლისა (1, 2 და 3 წლის) და მისი ადრეული პრედიქტორების შესწავლა;
6. აუტიზმის პრედიქტორების აღმოჩენა.

ნაშრომის თეორიული და პრაქტიკული ღირებულება

ნაშრომის მეცნიერული სიახლე

ინფანტილური ეპილეფსიური სპაზმების სინდრომი წარმოადგენს ყველაზე ამოუცნობ ეპილეფსიურ სინდრომს ბავშვთა ეპილეფტოლოგიაში. რანდომიზებულ-კონტროლირებადი და მაღალი ხარისხის კვლევების სიმწირის გამო ძირითადი რეკომენდაციები ექსპერტთა კონსენსუსებს ეყრდნობა. კვლევათა უმრავლესობა რეტროსპექტულია, რომელთა მიზანსაც სპეციფიკური გენის თუ მკურნალობის შესწავლა წარმოადგენს. დღემდე არსებულ კვლევებს ურთიერთგამომრიცხავი შედეგები აქვს. არ არის ერთმნიშვნელოვანი აზრი ე.წ. „მკურნალობის ფანჯრი“ს მნიშვნელობის, იდეალური მკურნალობის, ნეიროგანვითარებითი ადრეული პრედიქტორების და სხვა ცვლადების შესახებ.

ჩვენი კვლევის მიზანი იყო ინფანტილური სპაზმების მქონე პაციენტთა მკაცრად შერჩეულ სუფთა ჯგუფში პროსპექტულად შეგვესწავლა ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის ადრეული პრედიქტორები, სხვადასხვა მონაცემების ანალიზისა და ნეიროგანვითარებითი ტესტირების განმეორებით ჩატარების დახმარებით.

ნაშრომის პრაქტიკული ღირებულება

კვლევის შედეგებისა და მათი ინტერპრეტაციის საშუალებით კლინიცისტს ადრეულ ეტაპზე აქვს შანსი ეჭვი მიიტანოს განვითარებითი გამოსავლის არაკეთილსაიმედო პროგნოზზე და დაიწყოს ადრეული ინტერვენცია, რაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს ბავშვის ნეიროგანვითარებით გამოსავალს.

ნაშრომის აპრობაცია

სადისერტაციო ნაშრომის აპრობაცია შედგა მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოში 2022 წლის 29 მარტს.

სადისერტაციო მასალები და შედეგები მოხსენიებულ იქნა:

1. “Evolution of West Syndrome in Georgia, Predictors of Outcome”, 13th International Medical Postgraduate Conference, New Frontiers in the Research of Ph.D. Students, Hradec Králové, Czech Republic, November 24-25, 2016
2. “Evolution of West syndrome in Georgia, Predictors of outcome” - ეპილეფტოლოგიის 32-ე საერთაშორისო კონგრესი, ბარსელონა, ესპანეთი, 2-6 სექტემბერი, 2017 წ.
3. “1 And 2 Years Neuropsychological Follow-Up Study In The Patients With West Syndrome In Georgia” - ეპილეფტოლოგიის მე-13 ევროპული კონგრესი, ვენა, ავსტრია, 26-30 აგვისტო 2018 წ.
4. „Evolution of West syndrome in Georgia - preliminary results „ - ევროპის შეზღუდული შესაძლებლობის მქონე ბავშვთა აკადემიის (EACD) წლიური 30-ე შეხვედრა, თბილისი, საქართველო, 28-31 მაისი, 2018 წ.

სადისერტაციო ნაშრომზე გამოქვეყნებულია 3 სტატია, 4 თეზისი.

კვლევა შესრულდა შოთა რუსთაველის საქართველოს ეროვნული სამეცნიერო ფონდის პროექტის „PhDF2016_125“ ფარგლებში, ასევე, ევროპის პედიატრ ნევროლოგთა ასოციაციას (EPNS) სამეცნიერო და ფინანსური მხარდაჭერისთვის (Research prize 2014). მადლობას ვუხდით ასოციაციასა და ფონდს მხარდაჭერისთვის.

დისერტაციის სტრუქტურა და მოცულობა

დისერტაციის მოცულობა შეადგენს 127 ნაბეჭდ გვერდს. ნაშრომს წინ ერთვის სარჩევი და წარმოდგენილია სამი ძირითადი ნაწილით: ლიტერატურის მიმოხილვა, რომელსაც უძღვის კვლევის აქტუალობის განხილვა, ჩატარებული კვლევის აღწერა (მიზანი და ამოცანები, დიზაინი, შედეგები), შედეგების განხილვა, რომელიც სრულდება დასკვნებითა და პრაქტიკული რეკომენდაციებით. ნაშრომს ახლავს გამოყენებული ლიტერატურის ნუსხა - 126 წყარო, ავტორის მიერ გამოქვეყნებული პუბლიკაციების ნუსხა, ცხრილები, სურათები, დანართები და აბრევიატურების სია.

კვლევის დიზაინი

ეს არის პროსპექტული ობსერვაციული კლინიკური კოჰორტული კვლევა. პაციენტების შეგროვება განხორციელდა სამ ბაზაზე: მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ნეირომეცნიერებათა დეპარტამენტში, ნევროლოგიისა და ნეიროფსიქოლოგიის ინსტიტუტის ეპილეფტოლოგიის დეპარტამენტსა და ი. ციციშვილის ბავშვთა ახალ კლინიკაში 2014 წლიდან 2018 წლის ჩათვლით.

კვლევაში ჩართვის კრიტერიუმებს წარმოადგენდა:

- პაციენტის/მეურვის ინფორმირებული თანხმობის ფორმა
- ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტები
- 2-დან 18 თვემდე ასაკის პაციენტები
- ინფანტილური სპაზმები და აბნორმული ელექტროენცეფალოგრამა

გამორიცხვის კრიტერიუმები იყო:

- პაციენტები ტუბეროზული სკლეროზის დიაგნოზით
- მანამდე ნამკურნალევი პაციენტები

ეთიკური თანხმობა

კვლევა ჩატარდა დავით ტვილდიანის სამედიცინო უნივერსიტეტის ბიოსამედიცინო ეთიკური კომისიისა და მ. იაშვილის სახელობის ბავშვთა ცენტრალური საავადმყოფოს ეთიკური კომისიის თანხმობის საფუძველზე. კვლევაში მონაწილეობა იყო ნებაყოფლობითი. ყველა პაციენტის მშობელი/მეურვე ავსებდა ინფორმირებული თანხმობის ფორმას.

კვლევის მეთოდები

კვლევის პირველი წელი

შეფასების პირველ წელს კვლევაში ჩაერთვნენ პაციენტები, რომლებიც აკმაყოფილებდნენ ზემოთ ჩამოთვლილ ჩართვის კრიტერიუმებს. შეგროვდა პაციენტების დეტალური სამედიცინო მონაცემები (დაბადების თარიღი, სქესი, ორსულობა/მშობიარობა, პერინატალური და ოჯახური ანამნეზი), ნევროლოგიური სტატუსი, ეპილეფსიური სპაზმების დაწყებამდე არსებული განვითარების შეფერხება.

ფენომენოლოგიურად იქნა შესწავლილი სპაზმების ვიდეოჩანაწერები, გულყრის ტიპისა და სიხშირის მიხედვით.

თითოეული მშობელი ავსებდა სპაზმების დღიურს, სადაც ყოველდღიურად აღრიცხავდნენ სპაზმებისა და კლასტერების რაოდენობას მკურნალობამდე და მკურნალობის დაწყების შემდეგ. კვლევაში ჩართვის საწყის ეტაპზე ყველა პაციენტი შეფასდა ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტითა და ასაკისა და ეტაპების სკრინინგ-კითხვარით (Bayley®-III; ASQ-3™).

ყველა პაციენტს ჩაუტარდა ძილისა და ღვიძილის ვიდეო ელექტროენცეფალოგრაფია და თავის ტვინის ბირთვულ მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევა.

გენეტიკური ტესტირება ჩაუტარდა სტრუქტურული დაზიანების არმქონე ოთხ პაციენტს და ერთ პაციენტს სტრუქტურული დაზიანებით.

პაციენტების სამკურნალოდ გამოიყენებოდა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი (აკტჰ), ანტიეპილეფსიური მედიკამენტები ან მათი კომბინაცია (აკტჰ + აემ).

პაციენტების მონაცემების განმეორებითი შეფასება ხდებოდა კვლევის დაწყებიდან *ერთი* და *ორი* წლის შემდეგ. ფასდებოდა ეპილეფსიური სპაზმების/გულყრის სხვა ტიპის არსებობა,

ვიდეო-ეგ კვლევა, განვითარების ტესტები (Bayley[®]-III; ASQ-3[™]), ინფორმაცია მკურნალობის შესახებ, შეფასების ბოლო წელს, მშობელი/მეურვე ავსებდა აუტიზმის მოდიფიცირებულ კითხვარს ადრეული ასაკის ბავშვებისთვის (M-CHAT[™]).

საკვლევი პოპულაცია

- ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტები
- ასაკი 2-დან 18 თვემდე
- ეპ. სპაზმები, აბნორმული ეეგ
- ინფორმირებული თანხმობის ფორმა

გამორიცხვის კრიტერიუმები:

- პაციენტები ტუბეროზული სკლეროზის დიაგნოზით
- მანამდე ნამკურნალევი პაციენტები

პირველი შეფასება (31 პაგ.)

- პერინატალური და ოჯახური ანამნეზი
- ნევროლოგიური სტატუსი
- ეპ. სპაზმების ტიპი/სიხშირე
- ვიდეო-ეეგ
- თავის ტვინის ბმრ
- Bayley®-III
- ASQ-3™
- სპაზმების ვიდეო ჩანაწერი
- სპაზმების დღიური
- მკურნალობა

შემდეგ შეფასებას გამოეთიშა 3 პაგ.

- გარდაიცვალა - 1
- კვლევა დატოვა - 1
- შეფასებაზე არ გამოცხადდა - 1

მეორე შეფასება (28 პაგ.)

- ეპ. სპაზმი ან გულყრის სხვა ტიპი
- ვიდეო-ეეგ
- ASQ-3™
- მკურნალობა

შეფასებას გამოეთიშა 3 პაგ.

- შეფასებაზე არ გამოცხადდა - 1
- საზღვარგარეთ გააგრძელა მკურნალობა - 2

მესამე შეფასება (25 პაგ.)

- ეპ. სპაზმი ან გულყრის სხვა ტიპი
- ვიდეო-ეეგ
- ASQ-3™
- მკურნალობა
- M-CHAT™
- გენეტიკური კვლევა

კვლევის შეზღუდვები

კვლევის შეზღუდვას წარმოადგენს ის, რომ კვლევაში ჩართული პაციენტების შეფასება აუტიზმის სპეციფიკური სადიაგნოსტიკო ტესტებით ADOS-ითა (ბავშვის ქცევაზე დაკვირვება) და ADI-R-ით (სტრუქტურირებული ინტერვიუ მშობელთან) ვერ მოხერხდა. ასევე, ყველა პაციენტის შეფასება ბეილის ჩვილისა და ადრეული ბავშობის განვითარების ტესტით ვერ მოხერხდა განმეორებით შეფასებაზე, ვინაიდან გამოხატული შეფერხებისა და ფარმაკორეზისტენტული ეპილექსიური გულყრების გამო პაციენტის მშობლები თითქმის არ მიმართავენ ზემოთ აღნიშნული ტესტებით შეფასებას.

სტატისტიკური ანალიზი

დემოგრაფიული ცვლადებისთვის გამოვიყენეთ აღწერიითი სტატისტიკა. კატეგორიულ ცვლადებს შორის კავშირის დასადგენად გამოვიყენეთ პირსონის ხი-კვადრატის ტესტი (ან ფიშერის ზუსტი კრიტერიუმი, საჭიროების მიხედვით). უწყვეტი ცვლადების ნორმალური განაწილება შეფასებულია კოლმოგოროვ-სმირნოვისა და შაპირო-ვილკის ტესტებით. მომიჯნავე რიცხვობრივ ცვლადებს შორის კორელაციისთვის გამოვიყენეთ სპირმენისა და პირსონის კორელაციის კოეფიციენტი. საშუალოებს შორის განსხვავებების დასადგენად გამოვიყენეთ პარამეტრული ან საჭიროებისამებრ, არაპარამეტრული ალტერნატიული ტესტები. p-მაჩვენებელი 0,05-ზე ნაკლები პირობითად ჩაითვალა სტატისტიკურად მნიშვნელოვნად. სტატისტიკური ანალიზი განხორციელდა SPSS -ის გამოყენებით (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

კვლევის შედეგები

საბოლოოდ კვლევაში ჩაერთო ინფანტილური სპაზმის მქონე 31 ახლად დიაგნოსტირებული პაციენტი. 14 (45%) ქალი, 17 (55%) ვაჟი. პაციენტთა საშუალო ასაკი შეადგენდა 7.6 თვეს. 11 დღენაკლი, 20 დროული ახალშობილი. მხოლოდ ერთ პაციენტს ჰქონდა ეპილექსიის ოჯახური ანამნეზი.

სპაზმების დაწყების საშუალო ასაკი შეადგენდა 6.3 თვეს. პაციენტთა უმრავლესობაში (19; 61%) სპაზმები დაიწყო 7 თვემდე, ხოლო 12 პაციენტში (39%) 7 თვის ასაკის შემდგომ.

ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსი აღინიშნა 19 პაციენტს, 7 პაციენტში გამოვლინდა სპასტიური ტეტრაპლეგია, 3 პაციენტში სპასტიური ჰემიპარეზი, ჰიპოტონია კი მხოლოდ 2 პაციენტში.

პაციენტთა უმრავლესობაში (29; 94%) სპაზმები მიმდინარეობდა კლასტერულად, ხოლო 2 (6%) პაციენტში - არაკლასტერულად.

სიმეტრიული სპაზმი აღინიშნა 25 (81%) პაციენტში, ასიმეტრიული - 6-ში (19%).

ინფანტილური სპაზმების მქონე პაციენტთა ზოგადი მახასიათებლები (n = 31)

სქესი	n (%)
<i>მდედრ.</i>	14 (45)
<i>მამრ.</i>	17 (55)
ასაკი (თვეები), საშუალო, \pm SD (მინ, მაქს.)	7.6, \pm 2.9 (3; 17)
სპაზმების დაწყების ასაკი (თვეები); საშუალო, \pm SD (მინ, მაქს.)	6.3, \pm 2.6 (2; 14)
სპაზმების დაწყების ასაკი (< 7 თვე), n (%)	19 (61)
მკურნალობის ფანჯარა* (დღეები), საშუალო, [IQR], (მინ, მაქს.)	14.0, [7, 30] (1; 120)
მკურნალობის ფანჯარა*	
<i>ნაკლები ორ კვირაზე, n (%)</i>	<i>18 (58)</i>
<i>ერთ თვეზე მეტი, n (%)</i>	<i>13 (42)</i>
დროული/დღენაკლი	
<i>დროული, n (%)</i>	<i>20 (65)</i>
<i>დღენაკლი, n (%)</i>	<i>11 (35)</i>
ეპილეფსიის ოჯახური ანამნეზი (დიახ)	1
სპაზმის ტიპი	

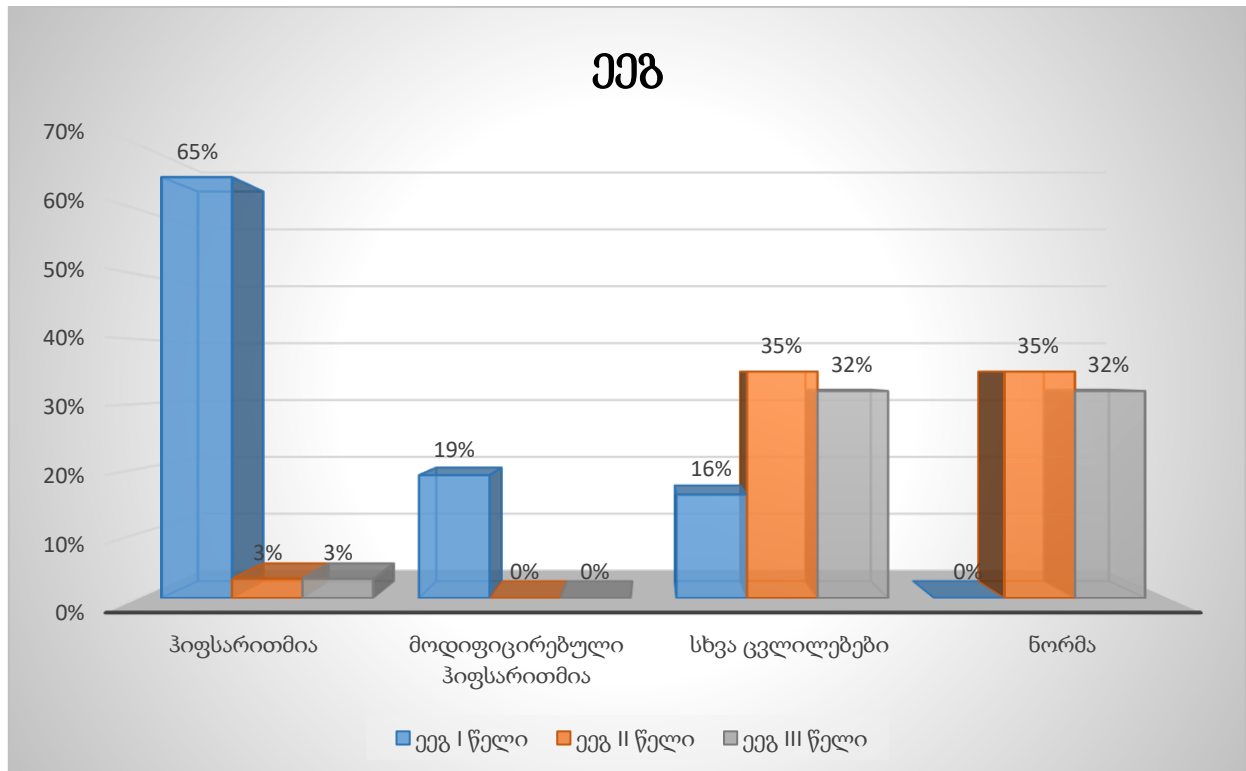
ასიმეტრიული, n (%)	7 (23)
სიმეტრიული, n (%)	24(77)
ერთეული სპაზმი ან კლასტერი	
ერთეული სპაზმი, n (%)	2 (6)
კლასტერი, n (%)	29 (94)
ეეზ	
ჰიპსარიტმია, n (%)	20 (65)
მოდულიცირებული ჰიპსარიტმია, n (%)	6 (20)
სხვა ცვლილებები, n (%)	5 (17)
ზმრ მონაცემი	
პათოლოგიის გარეშე	8 (26)
სტრუქტურული ცვლილებები	23 (74)
ნევროლოგიური სტატუსი	
ნორმა	19 (62)
სპასტიური კვადრიპლეგია	7 (23)
სპასტიური ჰემიპარეზი	3 (10)
ჰიპოტონია	2 (7)
განვითარება კვლევის საწყის ეტაპზე	
ნორმა	7 (23)
ჩამორჩენა	12 (39)
მძიმე შეფერხება	12 (39)

* მკურნალობის ფანჯარა - იგულისხმება პერიოდი სპაზმების დაწყებიდან მკურნალობის დაწყებამდე

ელექტრონცეფალოგრაფიული კვლევის შედეგები

შეფასების პირველ წელს კლასიკური ჰიპსართიმია დაფიქსირდა 20 (65%) პაციენტში, მაშინ როდესაც პაციენტთა თითქმის ერთნაირ რაოდენობას აღენიშნა მოდიფიცირებული ჰიპსართიმია (6; 19%) ან სხვა ტიპის ცვლილებები (5; 16%).

შეფასების მეორე და მესამე წლებში ჰიპსართიმია დაფიქსირდა თითო-თითო (3%) პაციენტში, მოდიფიცირებული ჰიპსართიმია - არც ერთ პაციენტში, სხვა ცვლილებები თერთმეტ (მეორე წელს) და ათ (მესამე წელს) პაციენტში (32%), ხოლო ნორმალური ჩანაწერი - თერთმეტ პაციენტში (35%) შეფასების მეორე წელს და ათ პაციენტში (32%) - შეფასების მესამე წელს.



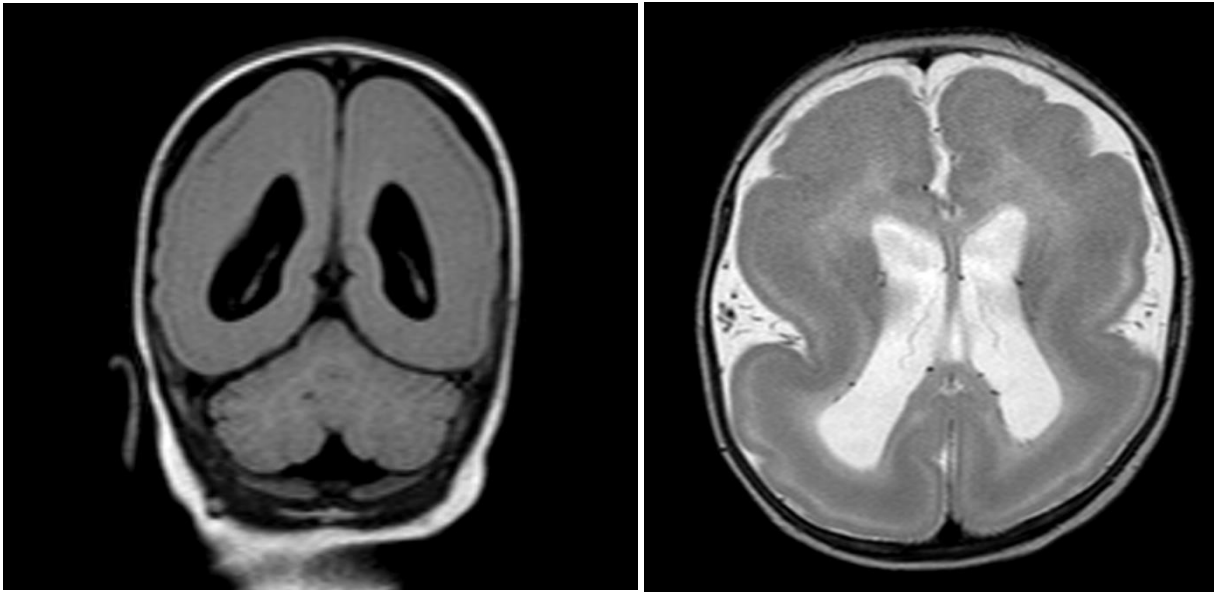
ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევის შედეგები

პაციენტთა უმრავლესობაში (23) ბირთვულ მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით დაფიქსირდა სხვადასხვა სტრუქტურული პათოლოგია. ჰიდროცეფალიის (23%), კალოზური დისგენეზიის (23%) და კორტიკული ატროფიის თითქმის თანაბარი რაოდენობა. ქერქული განვითარების მალფორმაციისა (MCD) და ნეიროფიბრომატოზის თითო შემთხვევა გამოვლინდა.

ინფანტილური სპაზმების მქონე 31 პაციენტის ზმრ მონაცემი

ზმრ მონაცემი	ციფრი (%)
პათოლოგიის გარეშე	8 (26)
კორტიკული ატროფია	6 (20)
ჰიდროცეფალია	7 (23)
ლეიკოენცეფალოპათია	3 (10)
კალოზური დისგენეზია	7 (23)
ენცეფალომალაცია	1 (4)
ქერქული განვითარების მალფორმაცია (MCD*)	1 (4)
გლიოზი	1 (4)
ლობური ჰიპოპლაზია	5 (17)
პორენცეფალია	1 (4)
ვენტრიკულომეგალია	1 (4)
მულტიციტური კერები	1 (4)
ნეიროფიბრომატოზი	1 (4)

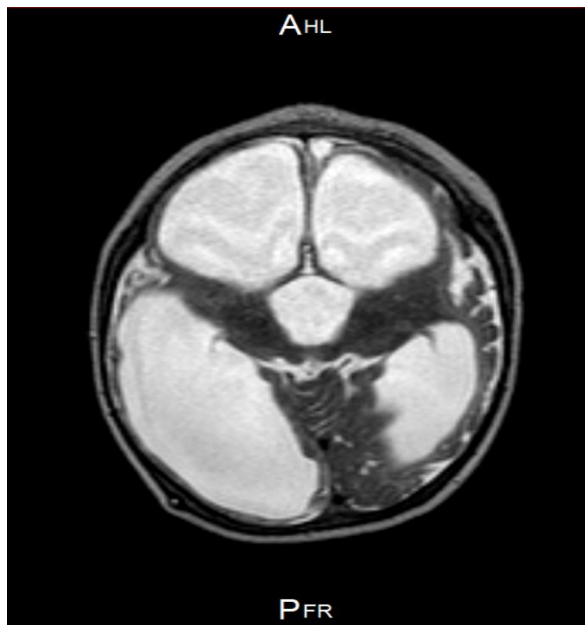
*MCD –malformation of cortical development



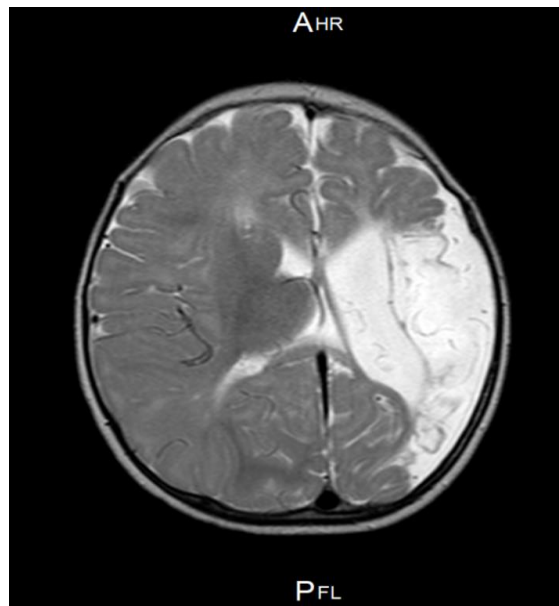
A

B

პაციენტი N6 – ქერქული განვითარების მალფორმაცია (ლიზენცეფალია) A -T2W_FLAIR; B - T2W_TSE რეჟიმები



პაციენტი N16 - პოსტტრავმული ჰიდროცეფალია (T2W_TSE რეჟიმი)



პაციენტი N21 - ვრცელი რეზიდუალური ენცეფალომალაცია შუბლ-თხემ-საფეთქლის წილებში მარცხნივ (T2W_TSE რეჟიმი)

სტრუქტურული ცვლილებები არ აღმოჩნდა 8 პაციენტში, აქედან ერთი პაციენტი გარდაიცვალა გაურკვეველი მიზეზით.

გენეტიკური კვლევის შედეგები

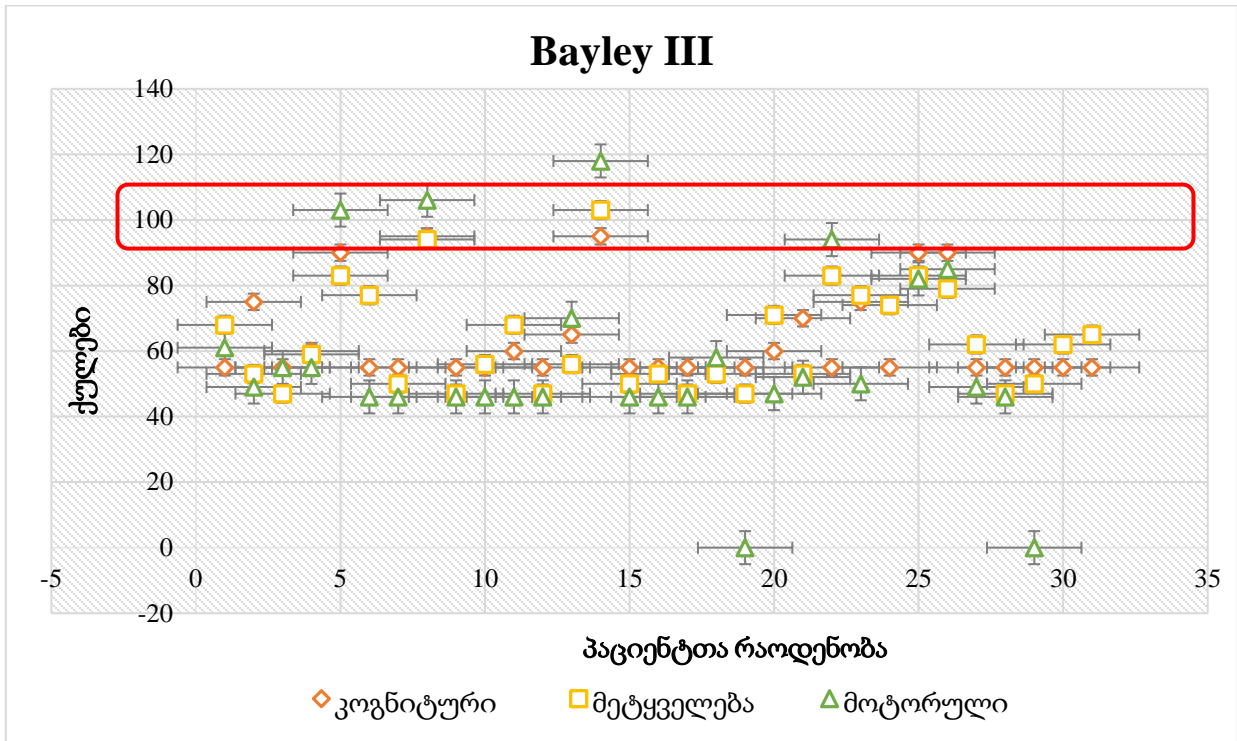
დარჩენილი 7 პაციენტიდან გენეტიკური ტესტირება ჩატარდა 5 პაციენტში (16%).

სამ პაციენტს ჩატარდა სრული ეგზომის სექვენირება. მიიღეს დე-ნოვო ვარიანტები. იმ პაციენტებში, სადაც ეგზომის ნეგატიური პასუხი მიიღეს, ჩატარდა ეგზომის ტრიო სექვენირება (trio WES). პაციენტთან N5 გამოვლინდა KCNQ2 გენი. პაციენტთან N8 ვერ მივიღეთ გენეტიკური დიაგნოზი. პაციენტთან N26 მივიღეთ არასარწმუნო შედეგის ვარიანტები: SLK:p.Gln1017Arg; SLK:p.Lys19Gln(COMP HET); დე ნოვო ვარიანტი -RPS6KA5:p.I130L(dn).

დანარჩენი ორი პაციენტის გენეტიკური შესწავლა გრძელდება.

კვლევის დასაწყისში კლინიკაში მომართვიდან პირველი შვიდი დღის მანძილზე ყველა პაციენტი შეფასდა ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტით, მესამე გამოცემა (Bayley®-III). 85-ზე მაღალი ქულა (ნორამლური განვითარების მაჩვენებელი) კოგნიტურ

სფეროში გამოვლინდა მხოლოდ ხუთ პაციენტთან, მეტყველების სფეროში - ორ პაციენტთან, მოტორულ სფეროში - ოთხ პაციენტთან. უმრავლესობას აღენიშნებოდა შეფერხება 12 (39%) ან მძიმე შეფერხება 12 (39%). მხოლოდ 7 (23%) შემთხვევაში იყო განვითარება ასაკის შესაბამისი.



მიღებულ ქულათა დიაპაზონია 40-160. 85-დან 115-მდე (წითელ ჩარჩოში) შეესაბამება ნორმას და აღნიშნავს ბავშვის ნორმალურ განვითარებას. 70-დან 85-მდე მიუთითებს მსუბუქი ხარისხის დარღვევებზე. 55-დან 70-მდე საშუალო ხარისხის ჩამორჩენის ინდიკატორია, ხოლო 55-ზე დაბალი ქულა - მძიმე შეფერხების მიმანიშნებელი.

დაავადების დებიუტში პაციენტთა უმრავლესობას აღენიშნებოდა განვითარების შეფერხება, 70-ზე დაბალი მაჩვენებლით.

ბეილის ტესტის კოგნიტური ქულა მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა იმ ბავშვებში, რომლებსაც კარგი ნეიროგანვითარებითი გამოსავალი გამოუვლინდათ ორი წლის შემდეგ (74.2), ვიდრე ბავშვებში განვითარების შეფერხებით (58.0) (Mann-Whitney U – 36.5 p=0.007). მსგავსი ასოციაცია ვლინდება მეტყველების სფეროსა და ნორმალურ ნეიროგანვითარებას შორისაც. კერძოდ, მნიშვნელოვნად მაღალი ქულა ვლინდება ნორმალური განვითარების მქონე ბავშვებში (71.5), ვიდრე პაციენტებში განვითარების პრობლემებით (56.7) (Mann-Whitney U – 42.5; p=0.019).

კვლევაში ჩართული 31 პაციენტიდან ყველა მკურნალობდა. 28 პაციენტი მკურნალობდა ჰორმონოთერაპიით, ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტთან ერთად ან მის გარეშე. უმეტესობას (16; 52%) ჩაუტარდა მონოთერაპია ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით, 12 (39%) პაციენტი იყო კომბინირებულ თერაპიაზე, ხოლო 3 (9%) პაციენტი მკურნალობდა მხოლოდ ანტიეპილეფსიური მედიკამენტით (კლონაზეპამით, ვიგაბატრინით ან ვალპროის მჟავით) აკტპ გვერდითი ეფექტის ან ჰორმონოთერაპიის უკუჩვენების გამო. ოცდარვიდან ცხრა პაციენტთან დაფიქსირდა აკტპ გვერდითი ეფექტი. ცხელება დაფიქსირდა ოთხ პაციენტში, ხოლო წონის მატება, ღებინება და კუშინგოიდი აღენიშნა თითო პაციენტს.

პაციენტის რიცხვი	პირველი წელი		მეორე წელი	მესამე წელი
	მკურნალობა 1	მკურნალობა 2	მკურნალობა	მკურნალობა
1	აკტპ	ვპმ	მკურნალობის გარეშე	ლევ
2	აკტპ		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
3	აკტპ*	ვგბ; ლევ	ვგბ; ლევ	აემ
4	აკტპ*		გარდაიცვალა	გარდაიცვალა
5	აკტპ		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
6	აკტპ	ტპმ; ვპმ	ვგბ	აკტპ; ლევ
7	აკტპ		ლევ	ლევ
8	აკტპ	კზუ; ვგბ	მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
9	აკტპ*	ვპმ	ვპმ; ლევ	ვპა
10	აკტპ*	ვპმ; კზპ	ვპმ; კზპ	კზპ
11	აკტპ	ვპმ; კზპ	ვპმ; ლევ	?
12	აკტპ		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
13	აკტპ		ვპმ	ვპმ
14	აკტპ		ვპმ	ვპმ; კზპ; ლევ
15	აკტპ		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
16	აკტპ*	ვპმ	ვპმ	ვპმ, ვგბ
17	აკტპ		ვპმ; კზპ	ვპმ; ფბ
18	აკტპ*		ლევ	ლევ; ვგბ
19	აკტპ	ფბ; ვპმ	?	ვპმ; კზპ
20	აკტპ		მკურნალობის გარეშე	ლევ; კზპ
21	აკტპ		ვპმ	ვპმ

22	აკტ3	ვგბ; ვპმ	ტპმ	აემ
23	ვგბ		ვპმ; ფბ	ვპმ; ლევ; ფბ
24	აკტ3*	ვპმ	ვპმ	ვპმ
25	აკტ3*		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
26	აკტ3		კზპ; ვპმ	კზპ; ვპმ
27	აკტ3		აკტ3	მკურნალობის გარეშე
28	ვპმ		მკურნალობის გარეშე	მკურნალობის გარეშე
29	ვპმ		ვპმ	ვპმ
30	აკტ3*	ლევ	ლევ	?
31	აკტ3		მკურნალობის გარეშე	ლევ

ჰორმონული (აკტ3) და ანტიეპილეფსიური მკურნალობა სამი წლის მანძილზე

* - აკტ3-ს გვერდითი ეფექტები

? – არ გვაქვს მკურნალობასთან დაკავშირებული მონაცემი

აკტ3 – ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი; ვპმ – ვალპროის მჟავა; კზპ – კლონაზეპამი; ლევ – ლევეტირაცეტამი; ვგბ – ვიგაბატრინი; ტპმ – ტოპირამატი; ფბ – ფენობარბიტალი; აემ – ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი

შეფასების შემდეგ წელს თვრამეტი პაციენტი იღებდა ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს, ათი პაციენტი იყო მკურნალობის გარეშე, ერთი პაციენტი გარდაიცვალა (მიზეზი ვერ დადგინდა). ორ პაციენტთან მკურნალობის შესახებ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ.

შეფასების ბოლო წელს ოცი პაციენტი იღებდა ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს. რვა პაციენტი იყო მკურნალობის გარეშე. განმეორებითი შეფასების ბოლო წელს ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონით მონოთერაპია არც ერთ პაციენტში არ იქნა ნანახი, მხოლოდ ერთი პაციენტი იყო კომბინირებულ თერაპიაზე (ჰორმონი და ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი) ორ პაციენტთან მკურნალობის შესახებ მონაცემი ვერ მოვიპოვეთ.

მკურნალობის სხვადასხვა ტიპი ინფანტილური სპაზმების მქონე პაციენტებში

მედიკამენტი	პაციენტთა რაოდენობა შეფასების Iწ.	პაციენტთა რაოდენობა განმეორებითი შეფასება IIწ.	პაციენტთა რაოდენობა განმეორებითი შეფასება IIIწ.
აკტ3*	16	-	-
აემ**	3	19	16
აკტ3 და აემ	12	-	1
მკურნალობის გარეშე		9	7

*აკტ3 - ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონი

**აემ - ანტიეპილეფსიური მედიკამენტი

მკურნალობის ფანჯარა შეადგენდა 1 თვეზე ნაკლებს 18 (58%) პაციენტში და ერთ თვეზე მეტს - 13 (42%) პაციენტში.

31-დან 28 პაციენტს ჩაუტარდა განმეორებითი შეფასება, ხოლო ოცდარვიდან ოცდახუთმა გაიარა საბოლოო (მესამე წლის) შეფასება. მესამე წელს შვიდი პაციენტი გამოეთიშა კვლევას, ერთი პაციენტი გარდაიცვალა გაურკვეველი მიზეზის გამო.

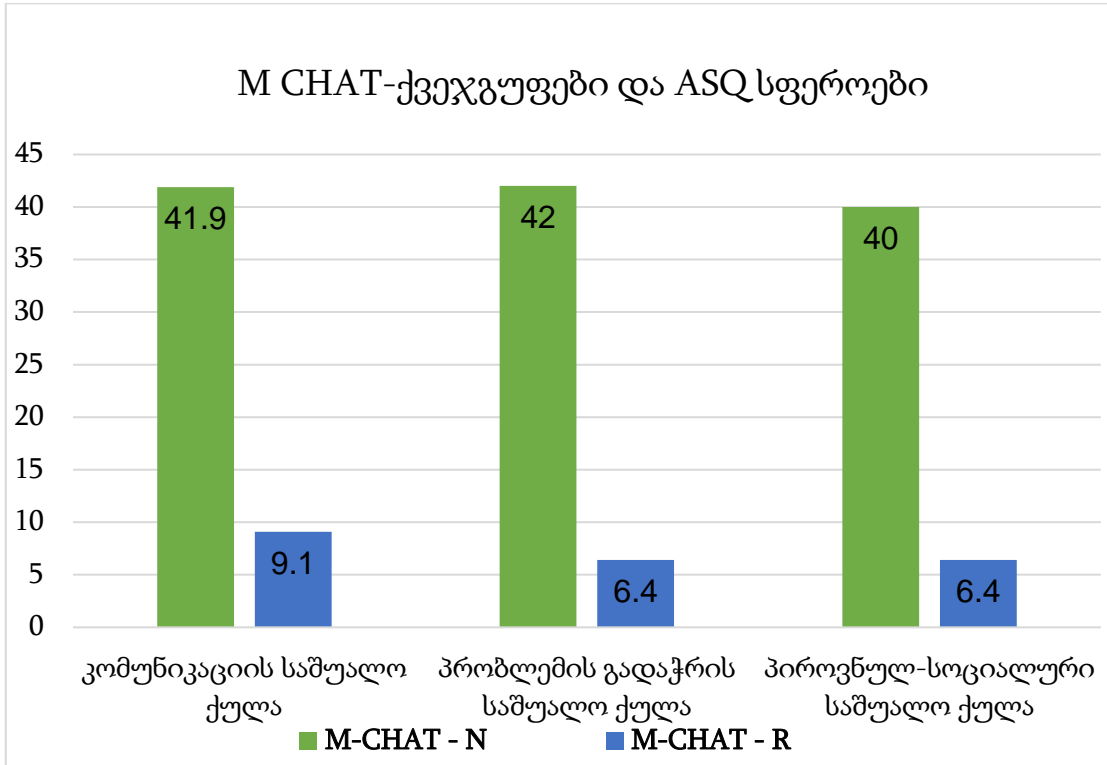
განვითარების შეფერხება ინფანტილურ სპაზმებამდე აღნიშნებოდა 11 პაციენტს. აღნიშნული მონაცემი ეყრდნობა მშობლის/მეურვის პირად რეტროსპექტულ გამოკითხვას.

აუტიზმის რისკები

M-CHAT ტესტირებული 25 პაციენტიდან გამოვლინდა აუტიზმის რისკის მქონე 12 და რისკის არ მქონე 13 პაციენტი ბოლო შეფასებაზე.

M CHAT ნორმის მქონე ქვეჯგუფში ასაკისა და ეტაპების კითხვარის (ASQ) სამი სფეროს საშუალო ქულა მნიშვნელოვნად მაღალი აღმოჩნდა, ვიდრე რისკის ქვეჯგუფში. კერძოდ, M CHAT-ის ნორმის (41.9) ქვეჯგუფში კომუნიკაციის საშუალო ქულა მნიშვნელოვნად მაღალი იყო, ვიდრე რისკის ქვეჯგუფში (9.1). ეს ასოციაცია სტატისტიკურად სარწმუნოა (Mann-Whitney U – 23.5;

p=0.004). იგივე ასოციაცია გამოვლინდა პრობლემის გადაჭრის სფეროში, (M CHAT-ის ნორმის ქვეჯგუფში საშუალო ქულა 42.0 იყო, რისკის ქვეჯგუფში საშუალო ქულა 6.4-ს შეადგენდა) (Mann-Whitney U – 23.0; p=0.004), და პიროვნულ-სოციალურ სფეროში (საშუალო ქულა M CHAT-ის ნორმის ქვეჯგუფში - 40.0, ხოლო რისკის ჯგუფში - 6.4 (Mann-Whitney U – 23.5; p=0.004).



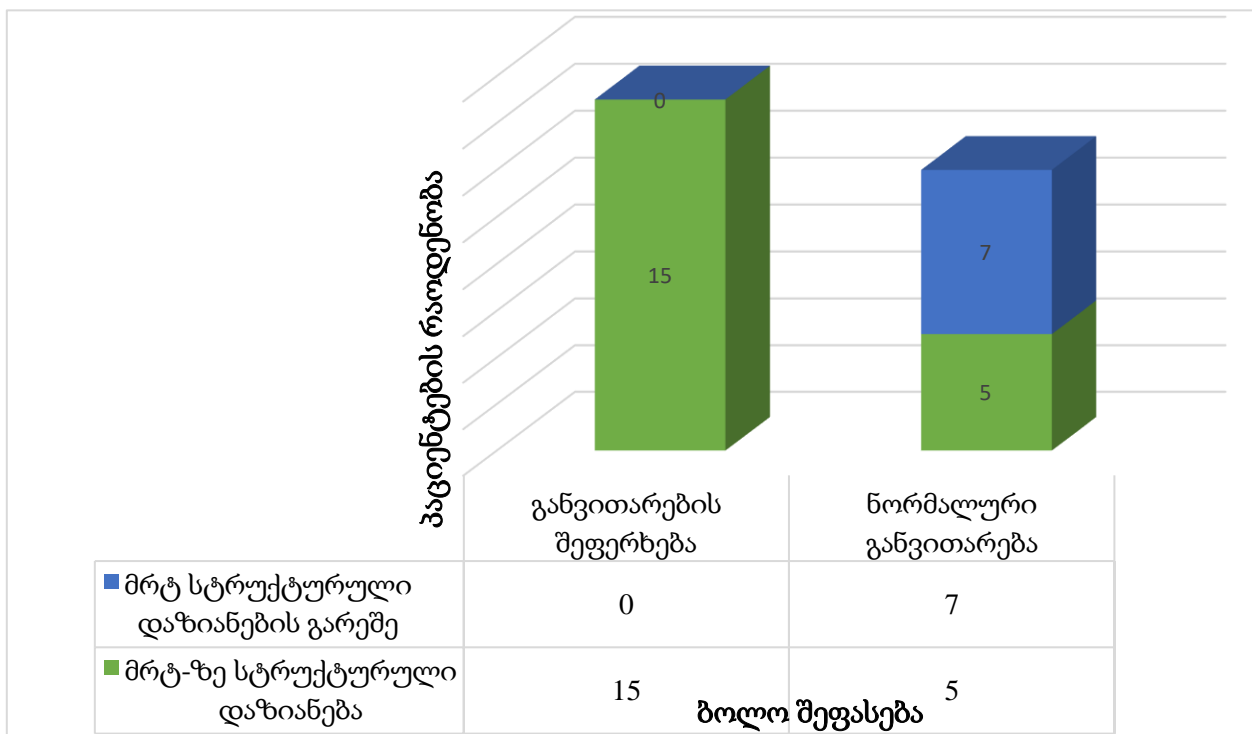
ASQ სამი სფეროს საშუალო ქულებისა და M-CHAT ქვეჯგუფების ურთიერთკავშირი

M-CHAT-N – აუტიზმის რისკის არმქონე ქვეჯგუფი; M-CHAT-R აუტიზმის რისკის მქონე ჯგუფი ეპილევსიურ სპაზმებამდე არსებული განვითარების შეფერხების მქონე თერთმეტივე პაციენტს აღენიშნა განვითარების შეფერხება შეფასების მეორე წელს (Fisher’s Exact Test – 7.2; df 1; p=0.01). სპაზმების დაწყებამდე არსებული განვითარების შეფერხება სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირშია ერთი წლის თავზე ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან, კერძოდ, სპაზმების დაწყებამდე განვითარების დარღვევის არმქონე ჩვიდმეტი ინდივიდიდან რვა (47 %) შემთხვევაში ნეიროგანვითარება ნორმის ფარგლებში რჩებოდა შეფასების მეორე წელს, ხოლო დაავადების დებიუტში ნეიროგანვითარების დარღვევის მქონე თერთმეტივე პაციენტს კვლავ აღენიშნებოდა შეფერხება შეფასების მეორე წელს (Fisher’s Exact Test – 7.2; df 1; p=0.01). დაკვირვების ორი წლის შემდეგ მსგავსი ასოციაცია არ გამოვლენილა

სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია გამოვლინდა თავის ტვინის სტრუქტურულ დაზიანებასა და ცუდ ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის.

2 წლიანი დაკვირვების შემდგომი ნეიროგანვითარებითი გამოსავალი სარწმუნოდაა ასოცირებული დაავადების სტრუქტურულ ეტიოლოგიასთან, კერძოდ, ბმრ აბნორმულობის მქონე ოცი პაციენტიდან 15 (75%) შემთხვევაში ნეიროგანვითარებითი დარღვევა გამოვლინდა. განვითარების დარღვევის არც ერთი შემთხვევა არ დაფიქსირებულა ნორმული ბმრ ვარიანტის მქონე შვიდ პაციენტში (Fisher's Exact Test - 7.1; df 1; p=0.01).

განვითარების შეფერხება და სტრუქტურული დაზიანება ბმრ-ზე



კვლევამ აჩვენა, რომ სიმპტომურ შემთხვევებში დაბალი ქულა ვლინდებოდა ასაკისა და ეტაპების კითხვარის კომუნიკაციის სფეროში.

“კომუნიკაციის“ საშუალო ქულა დაავადების სტრუქტურული ეტიოლოგიის შემთხვევაში (საშ.: 47.0; სტ. გად 18.9) მნიშვნელოვნად დაბალი იყო თავის ტვინის დაზიანების არმქონე პაციენტებთან შედარებით (საშ.: 21.0 სტ. გად 24.2) (Mann-Whitney U – 17.5; p=0.024). აღნიშნული ასოციაცია „პრობლემის გადაჭრის“ ქულობრივ მაჩვენებლებთან მიმართებაში არ გამოვლენილა.

ეტოლოგიასა და კლინიკურ გამოსავალს შორის, ისევე როგორც ევგ მონაცემებსა და კლინიკურ გამოსავალს შორის კავშირი არ გამოვლინდა.

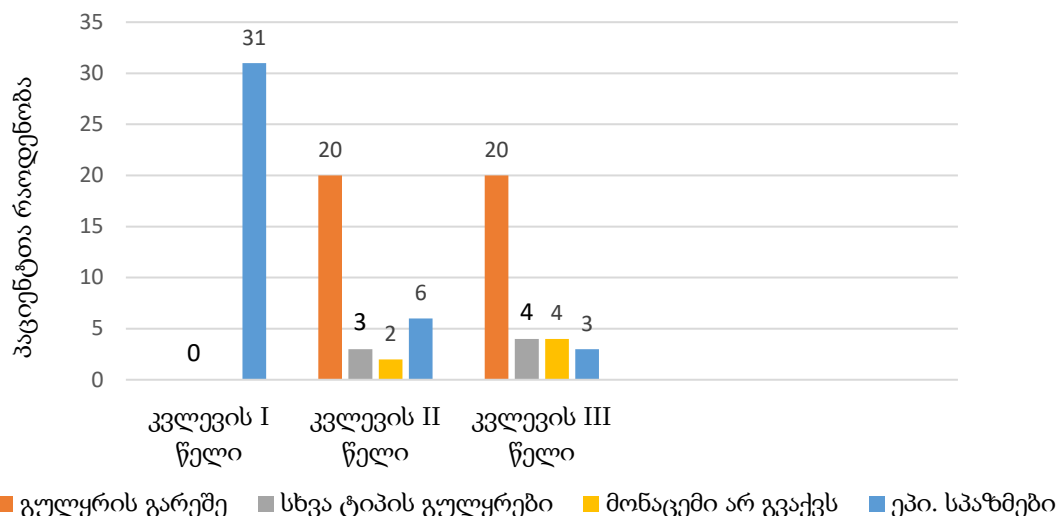
დაავადების მანიფესტაცია 7 თვეზე ნაკლებ ასაკში სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ერთი წლის თავზე ნეიროგანვითარებითი მაჩვენებლების გაუარესებასთან, საბაზისო მონაცემებთან შედარებით. კერძოდ, დაავადების 7 თვემდე მანიფესტაციის მქონე 18 პაციენტიდან დაკვირვების ერთი წლის თავზე 11 მათგანში (61.1%) აღინიშნა ნეიროგანვითარებითი რეგრესი. მაშინ, როდესაც 7 თვის და მეტი ასაკის მანიფესტაციის 12 პაციენტში ნეიროგანვითარება სტაბილური რჩებოდა მთელი დაკვირვების პერიოდში (Fisher's Exact Test – 11.6; df 1; p=0.001).

დაავადების მანიფესტაცია 7 თვეზე ნაკლებ ასაკში სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ორი წლის თავზე ნეიროგანვითარებითი მაჩვენებლების გაუარესებასთან საბაზისო მონაცემებთან შედარებით. კერძოდ, დაავადების 7 თვემდე მანიფესტაციის მქონე 16 პაციენტიდან დაკვირვების ერთი წლის თავზე 7 მათგანში (53 %) ნეიროგანვითარებითი რეგრესი აღინიშნა, ხოლო დანარჩენ 9 პაციენტში ნეიროგანვითარების სტაბილური მაჩვენებლები ან გაუმჯობესება დაფიქსირდა. 7 თვის და მეტი ასაკის მანიფესტაციის თორმეტივე პაციენტში ნეიროგანვითარება სტაბილური რჩებოდა ან გაუმჯობესდა (Pearson's chi squared - 9.5; df 2; p=0.009).

შეფასების მეორე წელს ეპილეფსიური სპაზმი უგრძელდებოდა ექვს პაციენტს, გულყრა არ ჰქონდა ოც პაციენტს, სამ პაციენტს აღენიშნებოდა სხვა ტიპის გულყრები, დარჩენილი ორი პაციენტიდან ერთი გარდაიცვალა, მეორე პაციენტის მონაცემი არ გვაქვს.

შეფასების მესამე წელს ეპილეფსიური სპაზმი უგრძელდებოდა სამ პაციენტს, გულყრა არ ჰქონდა კვლავ ოც პაციენტს, ოთხ პაციენტს აღენიშნებოდა სხვა ტიპის გულყრები, დარჩენილი ოთხი პაციენტის მონაცემი არ გვაქვს.

ინფანტილური სპაზმების ევოლუცია სამი წლის განმავლობაში



დაკვირვების პირველი წლის ბოლოსთვის ნევროლოგიური დარღვევების მქონე 12 პაციენტიდან 11 (92%) შემთხვევაში ნეიროგანვითარებითი დარღვევა აღინიშნა, ნორმალური ნევროლოგიური სტატუსის მქონე 18 შემთხვევიდან ნეიროგანვითარებითი დარღვევა აღინიშნა 10 (56%) პაციენტში (Fisher's Exact Test - 4.5; df 1; p=0.049).

ეგ მონაცემებს შორის კავშირი არ გამოვლინდა. ეგ მონაცემი, მათ შორის არც მუდმივი ცვლილებები ელექტროენცეფალოგრაფიაზე, არ იყო კავშირში ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან. მკურნალობის დაწყებიდან 7-14 დღის შემდეგ ჰიპსართიმის და/ან სხვა ცვლილებების გაქრობა/არ გაქრობა სარწმუნოდ არ იყო ასოცირებული ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან.

ასევე, შევისწავლეთ კავშირი მკურნალობის ფანჯრის ხანგრძლივობასა და ეგ მონაცემებს შორის. სტატისტიკური კავშირი არ გამოვლინდა მკურნალობის ფანჯარასა და პირველი, მეორე და მესამე წლების ელექტროენცეფალოგრაფიულ მონაცემს შორის. ამასთან, ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი და მკურნალობის ფანჯარა („Treatment lag“) არ იყო კავშირში სპაზმის შეწყვეტასთან.

მკურნალობასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის სტატისტიკური კავშირი არ გამოვლინდა.

მულტივარიაციული ანალიზის მეთოდი და შედეგები:

წინასწარ შერჩევაში განვითარების შეფერხების მეორე შეფასებაზე არსებული დამოუკიდებელი პრედიქტორების აღმოსაჩენად გამოვიყენეთ მრავალჯერადი ლოგისტიკური რეგრესია (ცვლადებია: ბმრ-ზე სტრუქტურული დაზიანება, ნევროლოგიური სტატუსი და სპაზმებამდე არსებული განვითარების შეფერხება). გამოთვლილ იქნა ნაგელკერკეს R2 მნიშვნელობა (A Nagelkerke R Square) და არასტანდარტიზებული ბეტა კოეფიციენტი (B). შანსების შეფარდება გამოვთვალეთ ბეტა კოეფიციენტის ხარისხში აყვანით [Exp (B)].

მეორე შეფასებაზე ნეიროგანვითარების შეფერხების დამოუკიდებელ პრედიქტორად შენარჩუნდა მხოლოდ პაციენტები ბმრ - სტრუქტურული დაზიანებით (B - 2.9; $p=0.004$). B კოეფიციენტის [Exp (B) - 19.0] ხარისხში აყვანამ აჩვენა, რომ პაციენტებს სტრუქტურული დაზიანებით ცხრამეტჯერ მაღალი შანსი აქვთ განუვითარდეთ განვითარების შეფერხება მეორე შეფასებაზე, ვიდრე პაციენტებს სტრუქტურული დაზიანების გარეშე.

კვლევის შედეგების განხილვა

ლიტერატურული მონაცემების უმრავლესობა ინფანტილური სპაზმების შესახებ რეტროსპექტულია. არსებობს მხოლოდ რამდენიმე პროსპექტული კვლევა, რომელთა საკვლევ მიზანსაც წარმოადგენდა ამ სინდრომის გამოსავლის ფაქტორების ძიება.

ინფანტილური სპაზმების სინდრომი წარმოადგენს ერთ-ერთ ყველაზე მძიმე ნევროლოგიურ ნოზოლოგიას, ვინაიდან მნიშვნელოვნად აფერხებს თავის ტვინის განვითარებას და ხშირ შემთხვევაში ასოცირებულია მნიშვნელოვან რეგრესთან.

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით გამოვლინდა რამდენიმე ცვლადი, რომელიც სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირშია ნეიროგანვითარების შეფერხებასთან. ესენია: ბმრ - თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება, პათოლოგიური ნევროლოგიური სტატუსი, სპაზმების მანიფესტაციის ასაკი 7 თვემდე და სპაზმების მანიფესტაციამდე არსებული განვითარების შეფერხება.

ინფანტილური სპაზმების სინდრომის გამოსავლის შესახებ კვლევების უმეტესობა ეკუთვნის რიიკონენს. მისი კვლევების მიხედვით, კეთილსაიმედო პროგნოზს განსაზღვრავს ქვემოთ ჩამოთვლილი ფაქტორები: (1) კრიპტოგენული ეტიოლოგია; (2) სპაზმების დაწყების ასაკი ≥ 4 თვე; (3) ატიპური სპაზმებისა და ფოკალური გულყრების არარსებობა; (4) ასიმეტრიული აბნორმული ეეგ-ის არარსებობა; (5) მკურნალობის ხანმოკლე ფანჯარა; (6) ადრეულ ეტაპზე დაწყებული მკურნალობა და შენარჩუნებული პასუხი (Riikonen 2010).

ინფანტილური სპაზმების მანიფესტაციის ასაკი

ჩვენი კვლევის მიხედვით დაავადების მანიფესტაცია 7 თვეზე ნაკლებ ასაკში სარწმუნოდ იყო ასოცირებული ერთი და ორი წლის თავზე ნეიროგანვითარებითი მაჩვენებლების გაუარესებასთან, საბაზისო მონაცემებთან შედარებით. სხვა კვლევების შედეგები ეთანხმება ანალოგიურ სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირს სპაზმების დაწყების ასაკსა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის (Riikonen 2010; Güveli 2015; Hussain 2018).

ინფანტილური სპაზმების მანიფესტაციამდე არსებული განვითარების შეფერხება

სტატისტიკურად სარწმუნო ასოციაცია გამოვლინდა სპაზმებამდე განვითარების შეფერხებასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის მეორე შეფასებაზე.

მსგავსი შედეგები მიიღეს ფინურმა და ამერიკულმა კვლევებმა, რომელთა მიხედვითაც კეთილსაიმედო პროგნოზის ერთ-ერთ ფაქტორად სპაზმების დაწყებამდე ნორმალური განვითარების არსებობა ჩაითვალა (Riikonen 2001; Yuskaitis 2018).

აღნიშნულ ცვლადებს შორის ასოციაციის შემსწავლელი კვლევების სიმცირეა. შესაძლოა ჩაითვალოს, რომ სპაზმებამდე არსებულ ნორმალურ განვითარებას შესაძლოა უკეთესი პროგნოზული ღირებულება ჰქონდეს.

თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანებით გამოწვეული ინფანტილური სპაზმები

დღემდე ყველაზე მძლავრ პროგნოზულ ფაქტორად ეტიოლოგია რჩება.

კვლევათა უმრავლესობა ადასტურებს არაკეთილსაიმედო განვითარებით გამოსავალს სტრუქტურული დაზიანების შემთხვევებში (Karvelas 2009; Riikonen 2020; Fusco 2020; Bitton 2015).

ჩვენი კვლევის შედეგების მიხედვით, შეფასების ბოლო წელს, ბირთვულ-მაგნიტური ტომოგრაფიის საფუძველზე აღმოჩენილ სტრუქტურულ პათოლოგიასა და არაკეთილსაიმედო ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის სტატისტიკურად სარწმუნო კავშირი გამოვლინდა.

მულტივარიაციული ანალიზის მეთოდმა აჩვენა, რომ პაციენტებს სტრუქტურული დაზიანებით ცხრამეტჯერ მაღალი შანსი აქვთ განუვითარდეთ განვითარების შეფერხება მეორე შეფასებაზე, ვიდრე პაციენტებს სტრუქტურული დაზიანების გარეშე.

მსგავსი შედეგები მიიღეს სხვადასხვა რეტროსპექტულმა და პროსპექტულმა კვლევებმა (Glaze 1988; Hamano 2003; Karvelas 2009; Oh 2010).

ინფანტილური სპაზმების არაერთგვაროვანი გენეტიკური მიზეზები

გენეტიკური და სტრუქტურულ/მეტაბოლური ტერმინები უნდა შეიცვალოს, ვინაიდან თავის ტვინის სტრუქტურულ მალფორმაციასთან ან მეტაბოლიზმის თანდაყოლილ დარღვევებთან ასოცირებული ეპილეფსიებიც გენეტიკურია. გარდა ამისა, ინფანტილური სპაზმების 40%-მდე შემთხვევებში ეტიოლოგიის დადგენა ვერ ხერხდება. აუხსნელი ინფანტილური სპაზმების დროს ჩატარებული გენეტიკური კვლევები მიუთითებს გენეტიკურ ჰეტეროგენულობაზე. ნანახია ინფანტილური სპაზმის გამომწვევი 30 გენის პათოგენური ვარიანტი. ჩვენს კვლევაში ბირთვულ-მაგნიტურ-რეზონანსული კვლევით უმნიშვნელო სტრუქტურული დაზიანება: კორტიკული ატროფია ექვს პაციენტში, გლიოზი ერთ პაციენტში, მეტ საფუძველს გვამღევს ვივარაუდოთ, რომ აღნიშნულ პაციენტებში ინფანტილური სპაზმების ეტიოლოგიური ფაქტორი გენეტიკურია.

ერთ-ერთ ჩვენს პაციენტთან გამოვლინდა KCNQ2 გენის დე ნოვო ვარიანტი. KCNQ2 გენი ასოცირებულია თვით-შეწყვეტად (ოჯახურ) ნეონატალურ ეპილეფსიებთან და ჩვილობის ადრეულ განვითარებით და ეპილეფსიურ ენცეფალოპათიებთან, ასევე აღწერილია KCNQ2 გენთან ასოცირებული ჩვილობის მიგრაციული ფოკალური გულყრის რამდენიმე შემთხვევა.

ჩვენი პაციენტის შემთხვევაში ინფანტილურ სპაზმებს წინ არ უძლოდა ენცეფალოპათია ან სხვა ტიპის ნეონატალური გულყრები და ნეიროგანვითარება ნორმის ფარგლებში რჩებოდა შეფასების ყველა ეტაპზე.

ჰიპსართიმია და ინფანტილური სპაზმების გამოსავალი

დღემდე არსებული ლიტერატურული მონაცემების მიხედვით, ჰიპსართიმის ხანგრძლივობას მენტალურ გამოსავალზე აქვს გავლენა (Primec 2006).

ჩვენს კვლევაში მკურნალობის დაწყებიდან 7-14 დღის შემდეგ ეგ მონაცემი დავუკავშირეთ ნეიროგანვითარებით გამოსავალს. ჰიპსართიმის ან სხვა აბნორმული ეგ ცვლილების გაქრობას ან არ გაქრობას და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის სარწმუნო ასოციაცია არ გამოვლინდა.

აუტიზმი და ინფანტილური სპაზმები

მიმდინარე კვლევების მიხედვით ეპილეფსია, აუტიზმი და ინტელექტის შეფერხება თანხვედრაშია. M CHAT-სა და ADOS-ს შორის კორელაცია საკმაოდ მაღალია. ბიტონის კვლევაში პაციენტთა 23%-ში (44-დან 10 პაციენტს) დადასტურდა აუტისტური სპექტრის დარღვევა. კვლევის მიხედვით M CHAT-ით შეფასებული თერთმეტი რისკის პაციენტიდან ათს დაუდასტურდა აუტიზმი ADOS-ით შეფასების შემდეგ. ამ კვლევის მიხედვით აუტისტური სპექტრის დარღვევის რისკის გამოვლენა ადრეულ ეტაპზე შესაძლებელია M CHAT-ის გამოყენებით (Bitton 2015). მიმდინარე კვლევების მიხედვით ეპილეფსია, აუტიზმი და ინტელექტის შეფერხება თანხვედრაშია. ჩვენს კვლევაში მნიშვნელოვნად მაღალი კორელაცია გამოვლინდა ასაკისა და ეტაპების სამ სფეროსა და აუტიზმის სკრინინგ-კითხვარებს შორის ($p=0.004$). მსგავსი ასოციაცია ვლინდება ჰარდისა და კოლეგების კვლევაში (Hardy *et al.* 2015), სადაც ასაკისა და ეტაპების კითხვარის კომუნიკაციის სფერომ 95%-ში გამოავლინა აუტისტური სპექტრის მქონე ბავშვები. მიუხედავად იმისა, რომ სკრინინგ-კითხვარი არ არის სრულყოფილი და სენსიტიური მეთოდი აუტიზმის გამოსავლენად, უნდა აღვნიშნოთ, რომ ბიტონისა და კოლეგების კვლევის მიხედვით მაღალია M-CHAT-ისა და ADOS-ის კორელაცია.

მკურნალობა

ინფანტილური სპაზმების მკურნალობა კვლავ პრობლემურ საკითხად რჩება. არ არსებობს კონსენსუსი ამ სინდრომის უნიფიცირებულ მკურნალობაზე, დოზირებასა და ხანგრძლივობაზე.

კოჰრეინის მიმოხილვის მიხედვით, ჰორმონული მკურნალობა წარმოადგენს სპაზმების მკურნალობის საუკეთესო მონოთერაპიულ მეთოდს. ICISS მულტიცენტრული კვლევის მიხედვით, ჰორმონული თერაპია ვიგაბატრინთან ერთად უფრო ეფექტურია სპაზმების შესაჩერებლად 14-დან 42 დღემდე, ვიდრე მხოლოდ ჰორმონული თერაპია.

მწირია იმ კვლევათა ჩამონათვალი, რომელთა მიზანსაც წარმოადგენს სპაზმების მკურნალობის მეორე რიგის პრეპარატების შესწავლა. კეტოგენური დიეტის ეფექტურობა დაადგინა სამმა რეტროსპექტიულმა და ორმა პროსპექტიულმა კვლევამ. ეპილეფსიის ქირურგია განიხილება იმ მცირე შემთხვევებში, სადაც ინფანტილური სპაზმები გამოწვეულია ფოკალური კორტიკული დისპლაზიით ან თავის ტვინის სხვა სტრუქტურული პათოლოგიით.

ჩვენს კვლევაში პაციენტთა უმრავლესობას (28 პაციენტი) მკურნალობის საწყის ეტაპზე ჩაუტარდა ადრენოკორტიკოტროპული ჰორმონის ინექციები. კვლევის მომდევნო წლებში უმეტესობა იღებდა ანტიეპილეფსიურ მედიკამენტს. პაციენტთა მცირე რიცხვიდან გამომდინარე ვერ ვნახეთ სპეციფიკური პრედიქტორი მკურნალობის კონკრეტულ მეთოდთან მიმართებაში.

„მკურნალობის ფანჯარა“ და ინფანტილური სპაზმების გამოსავალი

დღემდე არ არის დადასტურებული, წარმოადგენს თუ არა მკურნალობის ფანჯარა ინფანტილური სპაზმების გამოსავლის რისკ ფაქტორს. ზოგიერთი ობსერვაციული კვლევა ამტკიცებს, რომ მით უკეთესია ინფანტილური სპაზმის მქონე პაციენტების ნეიროგანვითარებითი გამოსავალი, რაც უფრო ნაკლებია სპაზმების ხანგრძლივობა მკურნალობის დაწყებამდე (Riikonen 2001; O’Callaghan 2017; Hussain 2018).

სხვა კვლევების მიხედვით მკურნალობის ფანჯარა არ იყო კავშირში ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან (Partikian 2010; Oh 2010).

ჩვენმა კვლევამაც ვერ აღმოაჩინა კორელაცია მკურნალობის ფანჯარასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალს შორის.

დასკვნები

1. ინფანტილური სპაზმების სინდრომის არაკეთილსაიმედო ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის რამდენიმე პრედიქტორი გამოვლინდა: 7 თვემდე ასაკში დაწყებული ინფანტილური სპაზმები; თავის ტვინის სტრუქტურული პათოლოგიით გამოწვეული ინფანტილური სპაზმები; ინფანტილურ სპაზმებამდე არსებული განვითარების შეფერხების მქონე პაციენტები; ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტირებისა და ასაკისა და ეტაპების კითხვარის სფეროების დაბალი ქულები პირველ შეფასებაზე; ინფანტილური სპაზმების განვითარებამდე არსებული ნევროლოგიური დარღვევები; მკურნალობისადმი რეზისტენტული ეპილექსიური სპაზმები (შეფასების მეორე წელს ეპილექსიური სპაზმების არსებობა).
2. პაციენტებს, რომელთაც აღენიშნებოდათ სიმპტომური (ბმრ-ზე თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანება) ინფანტილური სპაზმები, სარწმუნოდ დაბალი ქულა გამოუვლინდათ ასაკისა და ეტაპების კითხვარის (ASQ) კომუნიკაციის სფეროში.
3. ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტით კოგნიტურ და მეტყველების სფეროებში მაღალი ქულა კარგი ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორია ორი წლის შემდეგ.
4. სტატისტიკურად სარწმუნო კორელაცია იქნა ნანახი ასაკისა და ეტაპების კითხვარის (ASQ) 3 სფეროსა და აუტიზმის სკრინინგ კითხვარის M-CHAT) რისკის ქვეჯგუფებს შორის. დაავადების დასაწყისში ასაკისა და ეტაპების კითხვარით შეფასებულ პაციენტებს, რომელთაც „კომუნიკაციის“, პრობლემის გადაჭრის“ ან „პიროვნულ სოციალურ სფეროებში“ აღენიშნებათ დაბალი ქულა, შემდგომ წლებში აუტიზმის განვითარების მაღალი რისკი აქვთ.
5. ჩვენმა კვლევამ ვერ აღმოაჩინა კორელაცია მკურნალობის ფანჯარასა და ნეიროგანვითარებით გამოსავალსა და ელექტროენცეფალოგრაფიულ მონაცემს შორის.
6. ელექტროენცეფალოგრაფიული პატერნის ცვლილება მკურნალობის დაწყებიდან 7-14 დღის შემდეგ არ იყო კავშირში ნეიროგანვითარებით გამოსავალთან.
7. ასევე, მკურნალობის ფანჯარა და ელექტროენცეფალოგრაფიული მონაცემი არ იყო კავშირში სპაზმის შეწყვეტასთან.

პრაქტიკული რეკომენდაციები

1. ჩვენი კვლევის მონაცემების ანალიზის მიხედვით, აუცილებელია მაღალი რისკის ჩვილების დეტალური და ხშირი შეფასება ნეიროგანვითარებითი ტესტებით, ვინაიდან თავის ტვინის სტრუქტურული დაზიანების მქონე ბავშვებში ინფანტილური სპაზმების განვითარების მაღალი რისკია.
2. აუცილებელია მაღალი რისკის ბავშვების ოჯახების ინფორმირება ინფანტილური სპაზმების შესაძლო განვითარებაზე.
3. ინფანტილური სპაზმების არსებობისას აუცილებელია ნეიროგანვითარების როგორც სკრინინგული (ASQ), ასევე სრული ინსტრუმენტით (BISD III) შეფასება.
4. დაავადების საწყის ეტაპზე ჩვილისა და ადრეული ბავშვობის ბეილის განვითარების ტესტით შეფასება აუცილებელია, ვინაიდან მაღალი ქულობრივი მონაცემი კარგი ნეიროგანვითარებითი გამოსავლის პრედიქტორია.
5. სკრინინგული კითხვარების მიერ მიღებული შედეგების გათვალისწინებით, კლინიცისტს იაფი და მარტივად ჩასატარებელი სკრინინგული ინსტრუმენტების გამოყენებით, ადრეულ ეტაპზევე აქვს შანსი ეჭვი მიიტანოს განვითარებითი გამოსავლის არაკთილსაიმედო პროგნოზზე და დაიწყოს ადრეული ინტერვენცია, რაც მნიშვნელოვნად გააუმჯობესებს ბავშვის ნეიროგანვითარებით გამოსავალს.
6. სპაზმების მკურნალობის სქემების დახვეწა გააუმჯობესებს ნეიროგანვითარებით გამოსავალს.

დისერტაციის თემაზე გამოქვეყნებულ ნაშრომთა სია:

1. A. Kvernadze – Evolution of West Syndrome in Georgia, Predictors of Outcome, 13th International Medical Postgraduate Conference, Hradec Králové, Czech Republic, November 24-25, *New Frontiers in the Research*. (2016). p-83
2. A. Kvernadze, N. Tatishvili, T. Kipiani, G. Lomidze – Characteristics of West syndrome in Georgia, preliminary results of the prospective study, *Georgian Med News* 2017 Nov;(272):104-109.
3. Kvernadze A. Tatishvili N. Evolution of West syndrome in Georgia, preliminary results (2018). Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability (EACD), Tbilisi, Georgia, 28-31 May 2018. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60: 15-16.
4. A. Kvernadze, N. Tatishvili - *1 And 2 Years Neuropsychological Follow-Up Study In The Patients With West Syndrome In Georgia – Abstracts - p 458. (2018). Epilepsia, 59 (August), S209.*
5. A. Kvernadze, N. Tatishvili - PRELIMINARY RESULTS OF 1 AND 2 YEARS FOLLOW-UP STUDY IN PATIENTS WITH WEST SYNDROME IN GEORGIA; International Symposium on Severe Infantile Epilepsies: Old and New Treatments, *Pre-Congress Meeting 20 – 22 September (2018)*. Abstract book – p 43 (ISSET 2018); 146
6. A. Kvernadze, N. Tatishvili, G. Lomidze, N. Tarkhishvili, T. Kipiani, S. Tatishvili - Predictors of outcome among 31 children with infantile spasms syndrome – ahead of print in *Epileptic Disorders*, DOI: 10.1684/epd.2021.1397

David Tvildiani Medical University

Copyright reserved

Ana Kvernadze

**Predictors of Neurodevelopmental Outcome among Patients with
Infantile Epileptic Spasms Syndrome**

Thesis of dissertation for the PhD Academic Degree in Medicine

Tbilisi 2022

The PhD research was performed at David Tvildiani Medical University, M. Iashvili Children Central hospital, Institute of Neurology and Neuropsychology and I. Tsitsishvili Children's New Clinic.

Research supervisor:

Nana Tatishvili – MD, PhD, Professor, David Tvildiani Medical University, President of Georgian Association of Child Neurology and Neurosurgery, Head of Neuroscience Department of M.Iashvili Children Central Hospital

Official opponents:

Natela Okujava - MD, PhD, Associate Professor at Tbilisi State Medical University, Head of Epilepsy and Sleep disorder Center

Liana Kandareli - MD, PhD, David Tvildiani Medical University Associate Professor, Founder of Child Rehabilitation Center “Rehab”

Bakur Kotetishvili – MD, PhD, Associate Professor, European University, expert in Child Neurology, Head of Bakur Kotetishvili psychoneurological clinic

The full text of the dissertation can be obtained in the Daphne Hare Medical Library of David Tvildiani Medical University.

The dissertation defense will be held on ____ 4 ____ PM ____ 2 June ____ of 2022, At David Tvildiani Medical University Conference Hall.

(01599, Tbilisi, Georgia, 13 Ljubljana/ 6 Mikheil Chiaureli str.).

Thesis was distributed on _____ 19 May _____ 2022

Scientific Secretary of the University

MD, PhD,

Mariam Vachnadze

Relevance of the problem

181 years have passed since W.J. West first described a peculiar form of infantile seizures in his son.

Even after almost two centuries, there are no unambiguous answers around this syndrome.

Infantile epileptic spasms syndrome remains a mysterious disease up-to-date. It is the most interesting epileptic syndrome from a scientific point of view. The pathophysiology of this disease is not known yet.

Studies have suggested disparate variables affecting long-term outcomes. Only few prospective cohorts aim to study developmental outcome. Modern studies about this condition are more focused on genetic reasons and specific treatments. There are still many controversial and uncertain opinions about this syndrome:

- *Multietiological factors*
- *Pathophysiology and phenomenon of spontaneous remission*
- *Relationship between clinical manifestations and electroencephalographic features to long-term outcome*
- *Unique seizure type*
- *Treatment remains problematic*
- *Predictors of developmental outcomes*
- *Autism and Infantile spasms, etc.*

There are no clear answers about prognostic factors of neurodevelopmental outcomes. Due to profound developmental delay parents/caregivers rarely assess patients with neurodevelopmental instruments.

Another important subject is an association between autism and epilepsy that has long been recognized and is now well established.

Existing studies have controversial results. For example, some studies have found a significant correlation between treatment lag and neurodevelopmental outcome, while other studies have not found any association between these two variables.

Study aim

The main objective of our study was to assess neurodevelopment prospectively among patients with infantile epileptic spasms syndrome and to find out early predictors that could affect the outcome.

To assess etiological factors, treatment strategy and neurodevelopmental testing among children with infantile epileptic spasms syndrome.

Research objectives

To assess:

1. Structural causes of infantile spasms using brain MRI.
2. Relationship between age onset of epileptic spasms and neurodevelopmental outcome.
3. “Lead time to treatment” and long-term outcome.
4. Effect of hormonotherapy and antiepileptic medications among children with infantile epileptic spasms syndrome.
5. Early predictors of neurodevelopmental outcome (assessment in the beginning, 1 and 2 years after).
6. Predictors of autism.

Scientific novelty of the study

Infantile epileptic spasms syndrome is the most mysterious epileptic syndrome among pediatric epilepsies. There is a scarcity of data on randomized controlled trials and high-quality studies about this syndrome. Recommendations are mainly based on expert opinions. The majority of studies are retrospective, which aims to study specific genes and treatments. Existing literature has controversial results. There is no well-defined opinion about “lead time to treatment”, ideal treatment, neurodevelopmental predictors, etc.

Our research aimed to study early predictors of neurodevelopment in a strictly selected pure group prospectively, existing data analysis and with the assistance of neurodevelopmental testing on every follow-up.

Practical value of the study

Research results and their interpretation gives the clinician a chance to suspect developmental delay and autism spectrum disorder (ASD). Early detection of delay and ASD, referral for early intervention services greatly improves long-term outcome.

Approbation of the study results

The approbation of the dissertation took place on March 29, 2022, at Iashvili Central Children's Hospital.

Dissertation data and results was presented:

5. “Evolution of West Syndrome in Georgia, Predictors of Outcome”, 13th International Medical Postgraduate Conference, New Frontiers in the Research of Ph.D. Students, Hradec Králové, Czech Republic, November 24-2, 2016
6. “Evolution of West syndrome in Georgia, Predictors of outcome” – 32th International Epilepsy congress, Barcelona, Spain, 2-6 September, 2017
7. “1 And 2 Years Neuropsychological Follow-Up Study In The Patients With West Syndrome In Georgia” – 13th European Congress on Epileptology, Vienna, Austria, 26-30 August, 2018
8. „Evolution of West syndrome in Georgia - preliminary results,, – European Academy of Childhood Disabilities’ 30th annual meeting, Tbilisi, Georgia, 28-31 May, 2018

Three articles, four theses have been published around the dissertation.

The research was conducted with scientific and financial support. We want to thank Shota Rustaveli National Science Foundation of Georgia (project „PhDF2016_125“) and European Pediatric Neurology Association (EPNS) (Research prize 2014).

Dissertation structure

The dissertation consists of 127 printed pages. The table of contents is divided into three main parts: literature review, the scientific novelty of the research, description of the conducted research (aim, objectives, design, results), discussion, conclusions, and practical recommendations. It ends with a list of references (126 sources), publications published by the author, tables, pictures, appendices, and abbreviations.

Study design

This is a prospective clinical cohort study of patients with infantile spasms diagnosed from 2014 to 2018 at three hospitals in Tbilisi, Georgia: M. Iashvili Children Central Hospital – neuroscience department, Institute of Neurology and Neuropsychology, and I. Tsitsishvili Children’s New Clinic.

Inclusion criteria were:

- Newly diagnosed patients with infantile spasms
- 2-18 months old, patients with infantile spasms
- Abnormal EEG
- Filled informed consent form

Exclusion criteria were:

- Previously treated patients
- Patients with tuberous sclerosis complex

Ethical approval

The study was conducted by the Biomedical Ethics Commission of David Tvildiani Medical University and the Ethical Commission of M. Iashvili Children Central Hospital. Participation in the study was voluntary. Every parent/caregiver gave us written informed consent about their child’s participation in this study

Materials and methods

Various demographic and clinical data were assessed at 1st evaluation. Full neurological examination was performed in all patients, prolonged sleep and awake video-EEG were recorded. Magnetic resonance imaging of the brain was done to every patient. Seizures were recorded on video and the phenomenology of infantile spasms was studied - treatment strategies were marked.

The cut point for early seizure onset was set as younger than seven months. Every patient was assessed with developmental and autism screening tools.

The Bayley Scales of Infant and Toddler Development and Age and Stage Questionnaire (Bayley[®]-III; ASQ-3[™]) was administered in all 31 patients on the first assessment. All children underwent magnetic resonance imaging (MRI) of the brain. Overall, 31 patients were investigated with prolonged sleep and awake video EEG.

Genetic testing was performed in four patients without structural abnormalities on MRI and in one patient with structural cause.

Each patient was treated with either adrenocorticotrophic hormone (ACTH), antiepileptic drugs, or combination therapy.

Follow-up assessments were done one and two years after the first evaluation. Epileptic spasms or other seizure types, video-EEG monitoring, neurodevelopmental testing (Bayley[®]-III; ASQ-3[™]), and treatment strategy were recorded. A modified checklist for autism in toddlers (M-CHAT[™]) was performed last year of the evaluation.

Study population

- Newly diagnosed patients
- 2-18 months old
- ES, abnormal EEG
- Written informed consent of parents/



Exclusions:

- patients with Tuberous Sclerosis complex
- previously treated pts



Baseline 1st evaluation (31 pts) – recruitment

- birth, family history
- neurological status
- infantile spasms' type/frequency
- video-EEG
- brain MRI
- Bayley[®]-III
- ASQ-3[™]
- video recordings of seizures
- seizure diary



Lost to follow-up (n=3)

- died (n=1)
- withdrew (n=1)
- couldn't be evaluated (n=1)



One-year follow-up evaluation (28 pts)

- ES or other type of seizures
- video-EEG
- ASQ-3[™]
- Treatment



Lost to follow-up (n=3)

- couldn't be evaluated (n=1)
- went abroad (n=2)



Two-year follow-up evaluation (25 pts)

- ES or other type of seizures
- video-EEG
- ASQ-3[™]
- M-CHAT[™]

Study Limitations

A limitation of the study is that patients included in the study were not evaluated by specific autism diagnostic tests: ADOS and ADI-R.

We were unable to perform Bayley testing on every child on follow-up assessments. Due to profound developmental delay and pharmacoresistant epileptic seizures, the patient's parents deny using such tests

Statistical analysis

Descriptive statistics were used for demographic variables. Pearson Chi-Square test (or Fisher's Exact Test when appropriate) was used to detect associations between categorical variables. Normality of distribution of the continuous variables was assessed through Kolmogorov–Smirnov and Shapiro–Wilk tests. Pearson's or Spearman's correlation coefficients were used to detect a linear correlation between contiguous numeric variables. A Mann-Whitney U test was used to detect differences between independent means. Holm-Bonferroni correction was used for the multiple comparisons. A probability of less than 0.05 was considered statistically significant. Statistical analyses were performed using SPSS (IBM SPSS Statistics for Windows, Version 21.0. Armonk, NY: IBM Corp).

Results

Thirty-one patients, with infantile spasms, were enrolled in the study. 14 (45%) female and 17 (55%) male. Spasms started before 7 months of age in the majority of cases (61%). Only one child had a family history of epilepsy. In 29 (94%) individuals spasms appeared in clusters. In the majority of patients, symmetric spasms were observed (25; 81%), in the remaining cases (6; 19%), asymmetric spasms were revealed.

20 patients had hypsarrhythmic pattern on EEG, modified hypsarrhythmia, and other changes were seen in nearly equal numbers (6, 5) of patients.

According to background activity, most of them had epileptiform activity at admission. The consecutive year's background activity remained epileptiform and/or changed into fast or normal activity.

All 31 patients were assessed with Bayley III as well as with the ASQ screening test on the first evaluation. Most of the participants showed delay (12; 39%) or severe delay (12; 39%) on the first assessment.

The vast majority of patients (23; 74%) had structural abnormalities on MRI, whereas normal MRI was seen in the remaining eight patients (*table 2.*). Only MRI structural abnormalities (B - 2.9; p=0.004) was retained into the final regression model as an independent predictor for the neurodevelopmental delay on the second evaluation.

Patient characteristics with infantile spasms (n = 31)

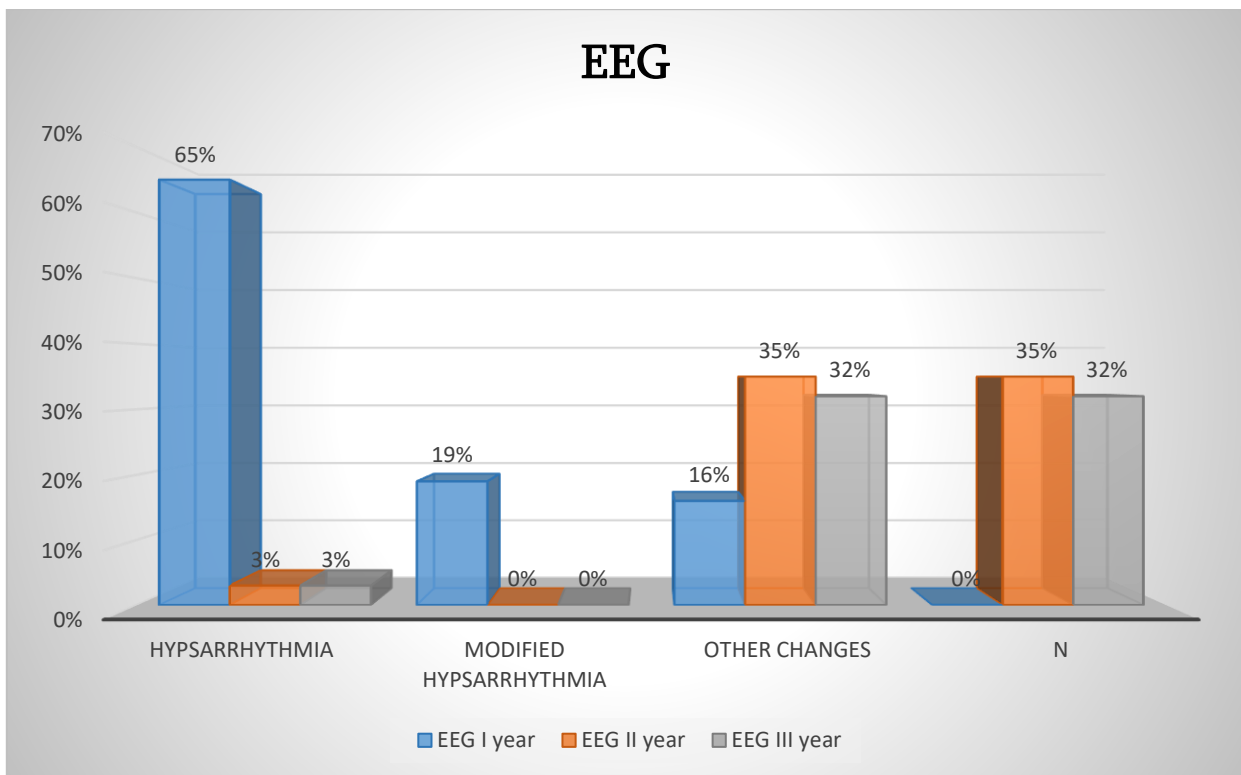
Gender, n (%)	
<i>female</i>	14 (45)
<i>male</i>	17 (55)
Age (months), mean, \pm SD (Min, Max)	7.6, \pm 2.9 (3; 17)
Age of seizure onset (months); mean, \pm SD (Min, Max)	6.3, \pm 2.6 (2; 14)
Age at seizure onset (< 7 month), n (%)	19 (61)
Time lag to treatment (days), median, [IQR], (Min, Max)	14.0, [7, 30] (1; 120)
Time lag to treatment	
<i>Less than 2 weeks, n (%)</i>	<i>18 (58)</i>
<i>More than 1 month, n (%)</i>	<i>13 (42)</i>
Full-term or premature	
<i>Full-term, n (%)</i>	<i>20 (65)</i>
<i>Premature, n (%)</i>	<i>11 (35)</i>
Family history (yes)	<i>1</i>
Spasm type	
<i>Asymmetric, n (%)</i>	<i>7 (23)</i>
<i>Symmetric, n (%)</i>	<i>24(77)</i>
<i>Single spasm or cluster</i>	
<i>Single spasm, n (%)</i>	<i>2 (6)</i>

<i>Cluster, n (%)</i>	<i>29 (94)</i>
EEG changes	
<i>Hypsarrhythmia, n (%)</i>	<i>20 (65)</i>
<i>Modified hypsarrhythmia, n (%)</i>	<i>6 (20)</i>
<i>Other changes, n (%)</i>	<i>5 (17)</i>
MRI findings	
<i>Normal MRI</i>	<i>8 (26)</i>
<i>Structural abnormalities</i>	<i>23 (74)</i>
Neurological status	
<i>Normal</i>	<i>19 (62)</i>
<i>Spastic quadriplegia</i>	<i>7 (23)</i>
<i>Spastic hemiparesis</i>	<i>3 (10)</i>
<i>Hypotonia</i>	<i>2 (7)</i>
Development at baseline	
<i>Normal</i>	<i>7 (23)</i>
<i>Delay</i>	<i>12 (39)</i>
<i>Severe delay</i>	<i>12 (39)</i>

Electroencephalographic results

Typical hypsarrhythmia was seen in 20 (65%) patients, modified hypsarrhythmia, and other changes were seen in nearly equal numbers (6/19%, 5/16%) of patients on the first assessment.

Isolated cases of hypsarrhythmia (3%), eleven cases (35%) of other changes on EEG on the second, and ten cases (32%) on third evaluations were seen. Normal EEG recording was found in eleven (35%) cases on second and in ten (32%) patients on third evaluations.



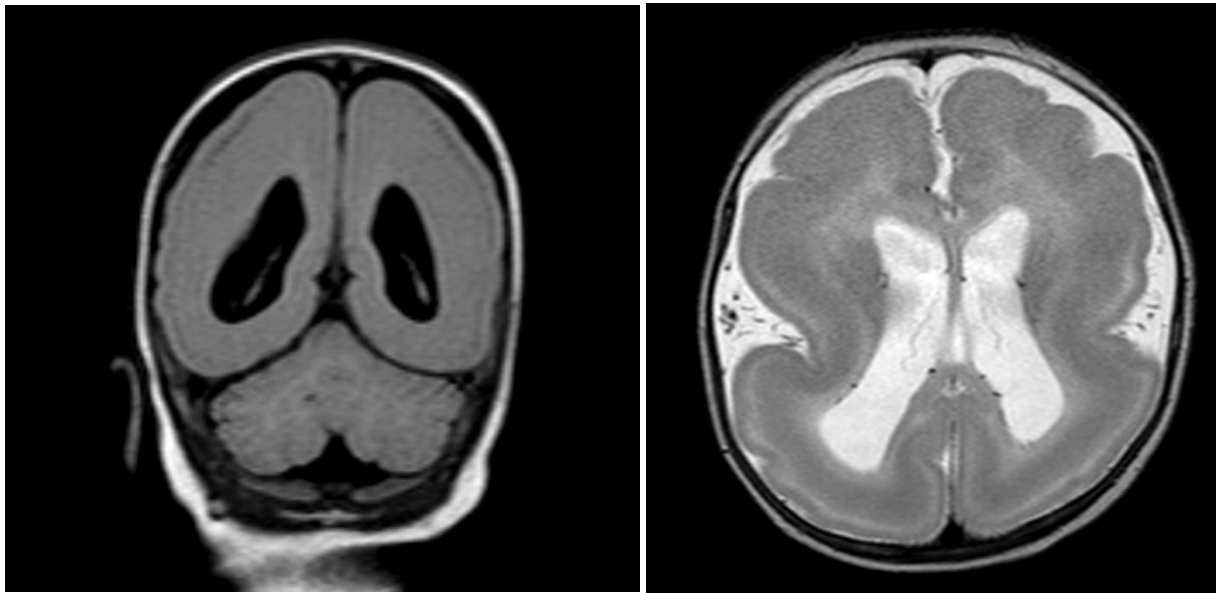
The vast majority of patients (23; 74%) had structural abnormalities on MRI, whereas normal MRI was seen in the remaining eight patients.

MRI findings of 31 patients with infantile spasms

MRI findings	<i>n (%)</i>
<i>Normal MRI</i>	<i>8 (26)</i>
<i>Cortical atrophy</i>	<i>6 (20)</i>
<i>Hydrocephalus</i>	<i>7 (23)</i>
<i>Leukoencephalopathy</i>	<i>3 (10)</i>
<i>Callosal dysgenesis</i>	<i>7 (23)</i>
<i>Encephalomalacia</i>	<i>1 (4)</i>
<i>MCD*</i>	<i>1 (4)</i>
<i>Gliosis</i>	<i>1 (4)</i>
<i>Lobar hypoplasia</i>	<i>5 (17)</i>
<i>Porencephalia</i>	<i>1 (4)</i>

<i>Ventriculomegaly</i>	<i>1 (4)</i>
<i>Multicystic lesion</i>	<i>1 (4)</i>
<i>Neurofibromatosis</i>	<i>1 (4)</i>

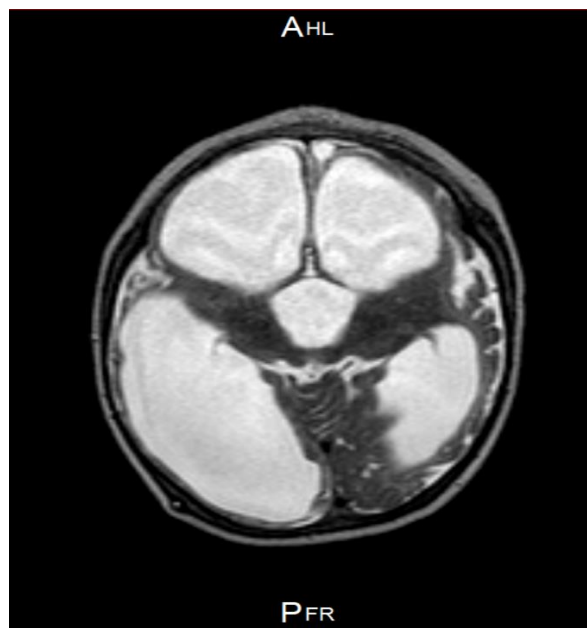
**MCD –malformation of cortical development*



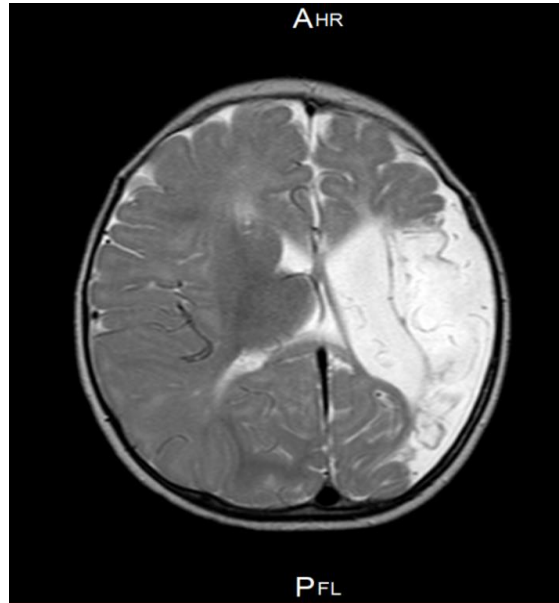
A

B

Patient N6 – Malformation of Cortical Development (Lissencephaly) **A** -T2W_FLAIR; **B** - T2W_TSE



Patient N16 – Posttraumatic hydrocephaly (T2W_TSE)



Patient N21 - Extensive residual encephalopathy in left frontoparietal-temporal lobes (T2W_TSE)

Normal MRI was seen in the remaining eight patients. One patient died for an unknown reason.

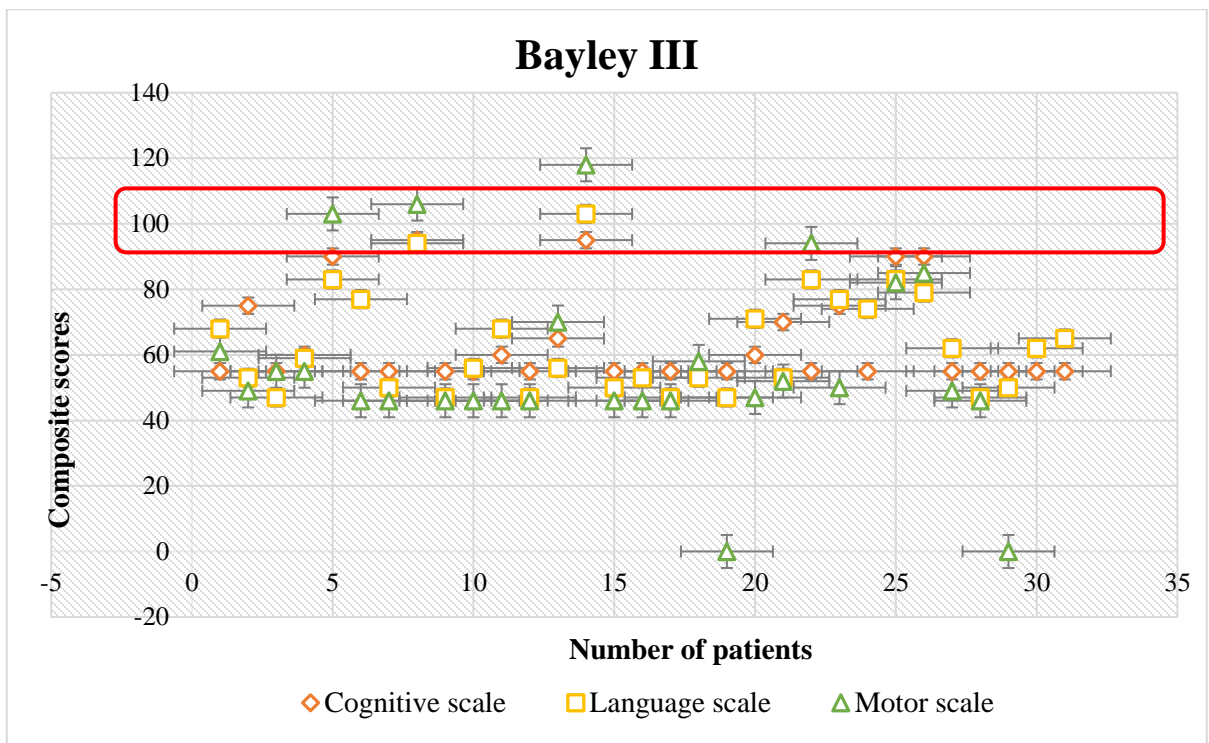
Genetic test results

Genetic testing was done in five out of seven cases (16%).

Whole Exome Sequencing was performed in three cases. De novo variants were found. Trio WES was performed among patients where negative results were seen. Patient N5 *KCNQ2* gene mutation was found. In patient N8 we have not found genetic diagnosis. Patient N26 unreliable finding - *SLK:p.Gln1017Arg*; *SLK:p.Lys19Gln*(COMP HET); De novo variant -*RPS6KA5:p.I130L*(dn).

The genetic study of the other two patients is ongoing.

All 31 patients were assessed with Bayley III test on the first evaluation. Most of the participants showed delay (12; 39%) or severe delay (12; 39%) on the first assessment.



The range of composite scores is 40-160. Scores of 85-115 (red frame) are within the normal range and indicate they have no difficulty in this area. Scores between 70 and 85 would be equivalent of having a mild learning difficulty, scores between 55 and 70 - a moderate learning difficulty and scores less than 55 suggest a severe learning difficulty in that test area.

The majority of our patients had developmental delay and composite scores less than 70.

Bayley’s mean score for cognitive domain after two years of follow-up was significantly higher in children with favorable neurodevelopmental outcome (74.2) compared to those with developmental deterioration (58.0) (Mann-Whitney U – 36.5 p=0.007). The same is observed in language domain, where we found significantly higher scores among children with normal neurodevelopment (71.5) compared to those with unfavorable outcome (56.7) Mann-Whitney U – 42.5; p=0.019).

Overall 31 patients underwent treatment. 28 patients had ACTH injections, with or without AEM. The majority (16; 52%) of cases were treated with ACTH only, 12 (39%) patients were treated with combinational therapy, 3 (9%) patients were treated with AEM only (because of ACTH side effects). Nine out of 28 patients had ACTH side effects. Fever was observed in four patients, while weight gain, vomiting, and cushingoid were observed in each patient.

Hormone (ACTH) and antiepileptic drug therapy during three years

<i>Patient number</i>	1 st year		2 nd year	3 rd year
	<i>Treatment 1</i>	<i>Treatment 2</i>	<i>Treatment</i>	<i>Treatment</i>
1	ACTH	VPA	no treatment	LEV
2	ACTH		no treatment	no treatment
3	ACTH*	VGB; LEV	VGB; LEV	AED
4	ACTH*		died	died
5	ACTH		no treatment	no treatment
6	ACTH	TPM; VPA	VGB	ACTH; LEV
7	ACTH		LEV	LEV
8	ACTH	CZP; VGB	no treatment	no treatment
9	ACTH*	VPA	VPA; LEV	VPA
10	ACTH*	VPA; CZP	VPA; CZP	CZP
11	ACTH	VPA; CZP	VPA; LEV	?
12	ACTH		no treatment	no treatment
13	ACTH		VPA	VPA
14	ACTH		VPA	VPA; CZP; LEV
15	ACTH		no treatment	no treatment
16	ACTH*	VPA	VPA	VPA, VGB
17	ACTH		VPA; CZP	VPA; PHB
18	ACTH*		LEV	LEV; VGB
19	ACTH	PHB; VPA	?	VPA; CZP
20	ACTH		no treatment	LEV; CBZ
21	ACTH		VPA	VPA
22	ACTH	VGB; VPA	TPM	AED
23	VGB		VPA; PHB	VPA; LEV; PHB
24	ACTH*	VPA	VPA	VPA
25	ACTH*		no treatment	no treatment
26	ACTH		CZP; VPA	CZP; VPA
27	ACTH		ACTH	no treatment
28	VPA		no treatment	no treatment
29	VPA		VPA	VPA
30	ACTH*	LEV	LEV	?
31	ACTH		no treatment	LEV

* - adverse effects of ACTH therapy

? – no data about treatment

ACTH – adrenocorticotrophic hormone; VPA – valproic acid; CZP – clonazepam; LEV – levetiracetam;

VGB – vigabatrin; TPM – topiramate; PHB - phenobarbital

Eighteen patients were on AEM, ten patients were without treatment, and one patient died on the second evaluation. No data is available on the remaining two cases.

Twenty patients were on AEM, eight patients were without treatment. ACTH treatment was not seen in any patient. Only one patient had combinational treatment. No data is available on the remaining two cases

Different types of treatment among children with infantile epileptic spasms syndrome

Medication	Number of patients Iy.	Number of patients IIy.	Number of patients IIIy.
ACTH*	16	-	-
AEM**	3	19	16
ACTH and AEM	12	-	1
w/o treatment		9	7

*ACTH – adrenocorticotrophic hormone

**AEM – antiepileptic medication

Lead time to treatment was less than one month in 18 (58%) patients and more than one month in 13 (42%) patients.

Twenty-eight out of thirty-one patients underwent follow-up assessment, while twenty-five out of twenty-eight underwent the final (third year) evaluation. In the third year, seven patients were excluded from the study, one patient died of an unknown cause.

Developmental delay before the manifestation of infantile spasms was observed in 11 patients. This data is based on a personal retrospective survey of the parent/caregiver.

Twelve out of twenty-five patients had risk by M-CHAT screening on the last follow-up. The mean communication

score for the M-CHAT-N subgroup (41.9) was significantly higher compared to the Risk subgroup

(9.1). This association was statistically significant (Mann-Whitney U – 23.5; p=0.004). Same

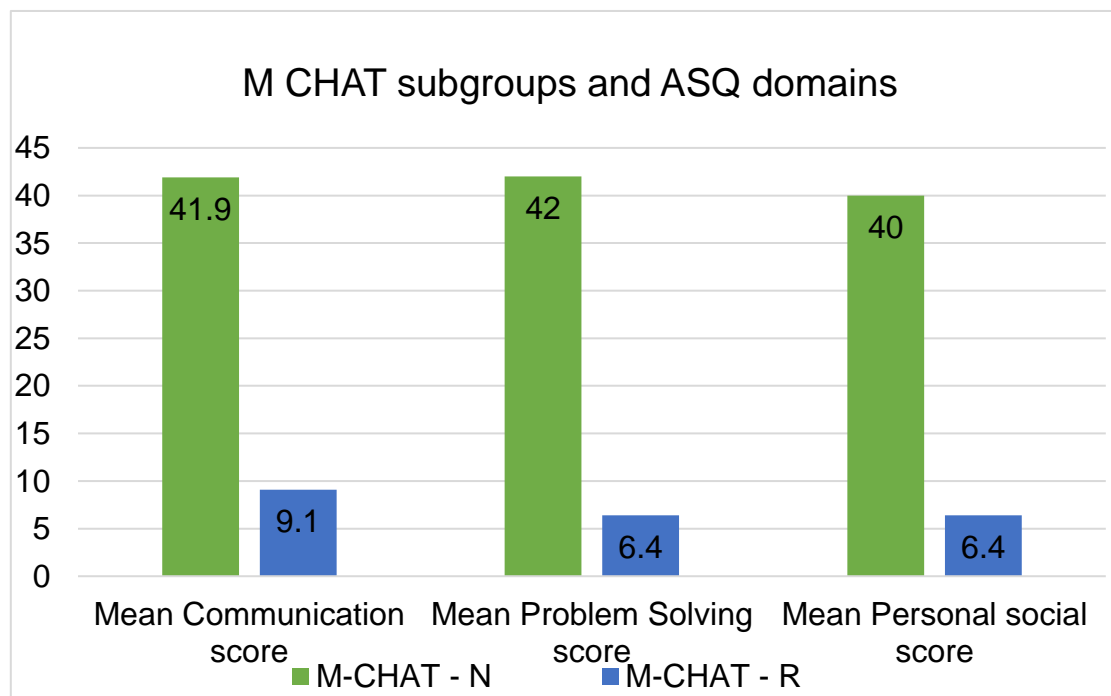
association was revealed regarding problem solving domain, where M-CHAT-N group yielded

a mean score of 42.0 whereas the mean score for the Risk subgroup was 6.4 (Mann-Whitney U – 23.0;

p=0.004) and personal-social domains (M_CHAT-N group mean score 40.0; risk subgroup 6.4

(Mann-Whitney U – 23.5; p=0.004)).

The association three ASQ domains' mean scores and M-CHAT subgroups



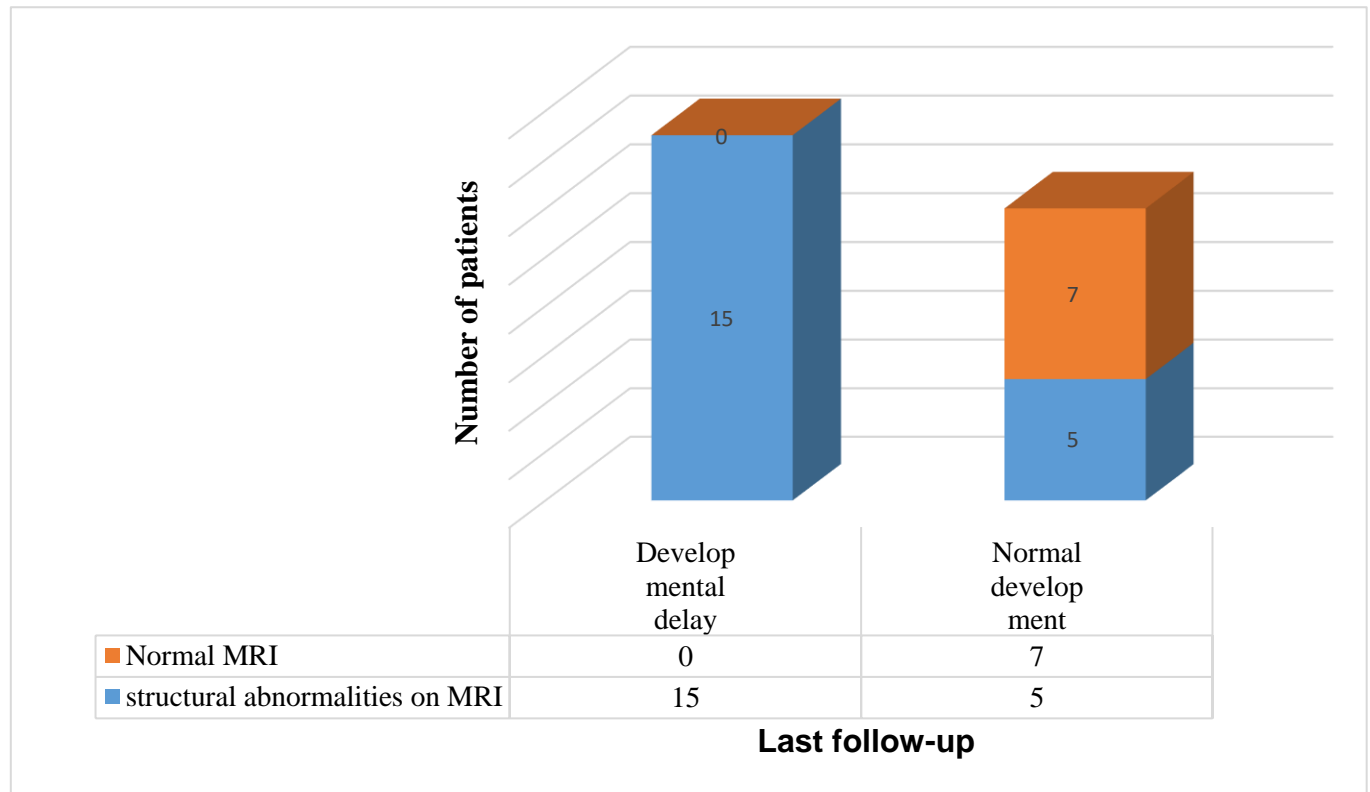
M-CHAT-N –no risk for autism group; M-CHAT-R risk for the autism group

Developmental delay before the onset of spasms was mentioned in 11 patients.

8 out of 17 patients without developmental delay before spasm onset had normal development on the 2nd evaluation, whereas all 11 patients with preexisting delay had a developmental delay on the 2nd evaluation (Fisher's Exact Test – 7.2; df 1; p=0.01).

We found a significant association between MRI abnormalities and poorer neurodevelopmental outcome on 2nd year of follow up; In particular, out of 20 patients with MRI abnormalities in 15 (75%) children, the neurodevelopmental delay was detected, whereas no developmental delay was observed among those with normal MRI (Fisher's Exact Test – 11.8; df 1; p=0.001).

Developmental delay and structural abnormalities on MRI



A statistically significant correlation was found between ASQ – Communication domain and structural etiology (mean: 47.0; stand. dev. 18.9). The mean score was importantly low in structural cases (mean: 21.0 stand. dev. 24.2) (Mann-Whitney U – 17.5; p=0.024). A relatively similar association was not found with problem-solving domain.

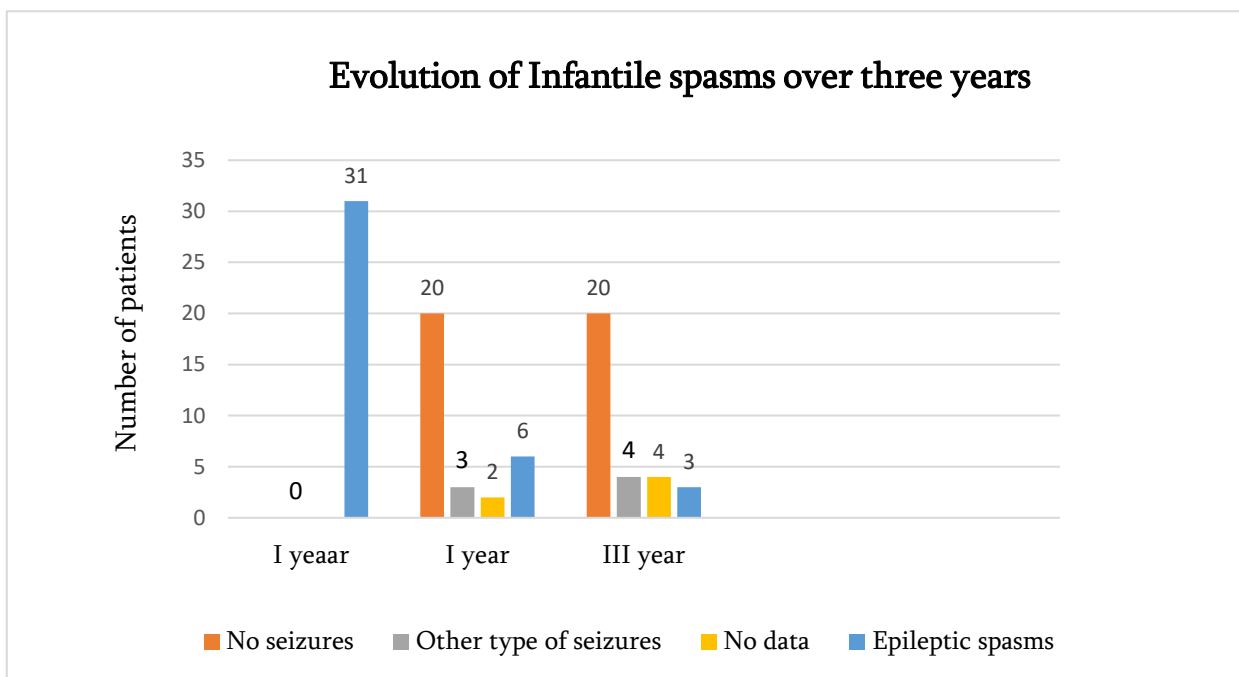
No statistical correlation was found between etiology and clinical outcome, as well as between EEG changes and clinical outcome.

Dynamic of the neurodevelopment (deterioration vs without worsening) during the follow-up was significantly associated with spasm onset; in particular: development was not deteriorating or showed a slight improvement on 2nd follow-up evaluations in 12 patients, where spasms started after 7 months of

age compared to 16 patients with seizures onset before age 7 month, from which in eight (50%) patients neurodevelopmental worsening was detected (Fisher's Exact Test – 7.8; df 1; p=0.008). The same trend was observed in the first follow up, where neurodevelopmental deterioration was observed in 11 (61%) out of 18 patients with early onset of infantile spasms instead of no worsening among those with seizure onset at the 7 months of age or later (Fisher's Exact Test – 11.6; df 1; p=0.001).

Epileptic spasms were seen in six patients on the second evaluation, twenty patients had no seizures, three patients had other types of seizures, one of the remaining two patients died, no data is available on the other patient.

Epileptic spasms were seen in three patients on the third evaluation, twenty patients still had no seizures, four patients had other types of seizures, one of the remaining two patients died, no data is available on the remaining four patientst.



Eleven (92%) out of twelve patients with neurological deficit had neurodevelopmental delay at the end of first year follow-up study. Neurodevelopmental delay was found in 10 (56%) out of 18 patients with normal neurological status (Fisher's Exact Test - 4.5; df 1; p=0.049).

We did not reveal any association between the dynamic of hypsarrhythmia (resolution of hypsarrhythmia or other EEG abnormalities after treatment initiation) and neurodevelopmental outcome; likewise, the

time lag of treatment initiation (less than 2 weeks, from 2 to 4 weeks, more than 1 month) was not associated with neurodevelopmental outcome.

We also studied the relationship between lead time to treatment and EEG changes. A statistical correlation was not found between these two variables on the first, second, and third evaluations. Electroencephalographic changes and lead time to treatment was not correlated to spasms cessation. Treatment and neurodevelopmental outcome was not significantly associated with each other.

Multivariate analysis

Variables, that shown significant associations to neurodevelopmental outcome were included in the multivariate regression model. Only MRI structural abnormalities (B = 2.9; $p=0.004$) was retained into the final regression model as an independent predictor for the neurodevelopmental delay on the second evaluation. Calculations showed [Exp (B) = 19.0] that patients with abnormalities on MRI have nineteen times more chance to have a developmental delay on the second evaluation compared to children with normal MRI. Nagelkerke R Square 0.394 indicates, that 40% of the variation of the unfavorable neurodevelopmental outcome can be explained by the MRI brain abnormalities.

Discussion

Existing literature on the outcome of patients with infantile spasms is retrospective. To date, there are several prospective studies about infantile spasms that aim to find out outcome factors.

Infantile spasms remain a severe neurologic disorder because of its frequent association with delayed development and a severe impact on the developing brain.

The results of our study revealed several prognostic factors that are statistically associated with neurodevelopmental delay. These are structural abnormalities on MRI, abnormal neurological status, age at onset of infantile spasms less than 7 months and developmental delay prior to epileptic spasms manifestation.

The vast majority of studies about the outcome and prognosis of West syndrome belong to Riikonen. She lists favorable prognostic factors. Factors associated with a good prognosis were (1) cryptogenic aetiology; (2) age at onset \geq 4 months; (3) absence of atypical spasms and partial seizures; (4) absence of asymmetrical EEG abnormalities, (5) short treatment lag, and (6) an early and sustained response to treatment (Riikonen 2010).

Age at onset of infantile spasms

According to our study, deterioration was higher in the subgroup of patients where spasms started before 7 months compared to the subgroup where seizures started after 7 months. Some studies have similar findings of the association between the age at seizure onset and outcome (Riikonen 2010; Güveli 2015; Hussain 2018).

Developmental delay before infantile spasms

There was a statistically significant association between developmental delay before spasms onset and neurodevelopmental outcome on the 2nd evaluation. Similar results were obtained by Finnish and American studies, one of the good prognostic factors revealed normal development before spasms onset (Riikonen 2001; Yuskaitis 2018).

To our knowledge, there is a scarcity of data describing an exact association between these two variables. It can be considered that normal development before the onset of spasms might have a good prognostic value.

Structural cause of Infantile spasms

Etiology is the strongest predictor of outcome.

Many studies show that structural cases have poorer developmental outcomes (Karvelas 2009; Riikonen 2020; Fusco 2020; Bitton 2015).

We found a significant association between MRI abnormalities and poorer neurodevelopmental outcome on 2nd year of follow up.

Analysis showed that patients with abnormalities on MRI have nineteen times more chance to have a developmental delay on the second evaluation compared to children with normal MRI.

Similar results were obtained from various retrospective and prospective studies (Glaze 1988; Hamano 2003; Karvelas 2009; Oh 2010).

Genetic Heterogeneity of infantile spasms

According to one study genetic and structural/ metabolic terms should be modified because most epilepsies associated with structural brain malformations or inborn errors of metabolism are also genetic. Moreover, no etiology is identified in up to nearly 40% of infantile spasms cases. Genetic studies, conducted in children with unexplained infantile spasms, suggest genetic heterogeneity. Pathogenic variants were identified in 30 genes as causes of infantile spasms. In our study, mild structural abnormalities were seen on MRI, e.g. cortical atrophy in six patients, gliosis in one patient. These cases should be considered of genetic cause.

De novo variant of the KCNQ2 gene was detected in one of our patients. KCNQ2 gene is associated with self-limiting (familial) neonatal epilepsies and early developmental and epileptic encephalopathies of infancy. Several cases of migrating focal seizures associated with KCNQ2 gene mutation have been reported. In the case of our patient, infantile spasms were not preceded by encephalopathy or other types of neonatal seizures. Normal neurodevelopmental scores remained at every follow-up assessment.

Hypsarrhythmia and Outcome

According to current literature data, there is a significant association between the duration of hypsarrhythmia and mental outcome (Primec 2006). We studied the association between electroencephalographic data 7-14 days after treatment and neurodevelopmental outcome. Disappearance of hypsarrhythmia or other EEG abnormality and neurodevelopmental outcome was not statistically associated with each other.

Autism and Infantile spasms

Current studies suggest that epilepsy, autism, and intellectual disability commonly coexist. In our study, a significantly high correlation was found between three ASQ domains (communication, problem-solving, and personal-emotional) and M-CHAT ($p=0.004$). A similar association was found in one study, where the ASQ-3 communication domain alone identified 95% of the diagnosed children with autism spectrum disorders. Though the screening test does not have sufficient sensitivity for

detecting autism, it must be noted that a high correlation between M-CHAT and ADOS had been found in the study by Bitton and colleagues (Bitton 2015).

One study aimed to find out the sensitivity of the ASQ-3 domain scores in identifying children detected by the M-CHAT-R screening and follow-up and then receiving an ASD diagnosis. The study also examined each of the five domains of the ASQ-3 to see which domain(s) was most useful in detecting autism cases. Based on the core symptoms of autism and the nature of early parent concerns, authors hypothesized that the Personal/Social and Communication domains were most sensitive.

Treatment

Treatment remains problematic and challenging, as there is no consensus about ideal treatment, dosage, and duration for infantile spasms. A Cochrane review reported that hormonal treatment is the best single treatment for the cessation of spasms. In a multicenter study (ICISS) hormonal therapy with vigabatrin was significantly more effective at stopping spasms between days 14 and 42 compared with hormonal therapy alone.

There is a limited number of studies about second-line treatments of infantile spasms.

Three retrospective and two prospective studies reported ketogenic diet to be effective and safe in infantile spasms. Epilepsy surgery is considered in the minority of cases, where infantile spasms are caused by focal cortical dysplasia and other structural abnormalities.

In our study, the majority of patients (28 pts) were treated with adrenocorticotrophic hormone in the beginning. Following years, most of them were treated with antiepileptic medications. Our study could not find any specific predictor for a particular method of treatment.

“Lead time to Treatment” and Outcome

It is not clearly understood whether treatment lag is a risk factor for the outcome for infantile epileptic spasms syndrome or not. But several studies have found that delayed treatment can lead to poor outcomes. Some studies demonstrated an association between short treatment lag and good developmental outcome (Riikonen 2001; O’Callaghan 2017; Hussain 2018).

In other studies treatment lag was not related to neurodevelopmental outcomes (Partikian 2010; Oh 2010).

We didn’t find any correlation between treatment lag and neurodevelopmental outcome.

Conclusions

1. We have found several predictors of poor developmental outcome: Age at onset of spasms less than seven months; Structural cause of infantile spasms; Developmental delay before the manifestation of infantile spasms; Low scores on Bayley Scales of Infant and Toddler Development and Age and Stage questionnaire on the first assessment; Neurological deficit before the manifestation of infantile spasms; Pharmacoresistant infantile spasms (epileptic spasms were seen on the 2nd evaluation).
2. The mean score on ASQ communication domain was importantly low in structural cases (mean: 21.0 stand. dev. 24.2) (Mann-Whitney U – 17.5; p=0.024).
3. Normal cognitive and language domains scores on Bayley scales of Infant and Toddler Development is a predictor of a good outcome (Mann-Whitney U – 36.5 p=0.007; Mann-Whitney U – 42.5; p=0.019).
4. Statistically, significant correlation was seen between ASQ three domains and M-CHAT risk subgroup. Low scores in Communication, Problem-solving, and Personal-social domains showed a high risk of having ASD (Mann-Whitney U – 23.5; p=0.004; Mann-Whitney U – 23.0; p=0.004; Mann-Whitney U – 23.5; p=0.004).
5. We did not reveal any association between lead time to treatment and neurodevelopmental outcome, as well as with electroencephalographic finding.
6. Electroencephalographic pattern changes 7-14 days after treatment was not associated with neurodevelopmental outcome.
7. Lead time to treatment and electroencephalographic changes were not associated with spasms cessation.

Practical recommendations

1. Detailed and frequent evaluation of high-risk infants with neurodevelopmental tests is necessary, as there is a high risk of developing infantile spasms in children with structural brain damage.
2. It is necessary to inform the families of high-risk children about the possible development of infantile spasms.
3. It is necessary to use both neurodevelopmental screening (ASQ) and complete developmental testing (BISD III).
4. Early assessment using Bayley developmental test has an important role. Normal scoring is a predictor of a good neurodevelopmental outcome.
5. Based on the results of screening questionnaires, the clinician, using inexpensive and easy-to-perform screening tools, has a chance to suspect poor prognosis of developmental outcome and initiate early intervention that will significantly improve the child's neurodevelopmental outcome.
6. Improving spasm treatment regimens will improve the neurodevelopmental outcome.

List of publications:

1. A. Kvernadze – Evolution of West Syndrome in Georgia, Predictors of Outcome, 13th International Medical Postgraduate Conference, Hradec Králové, Czech Republic, November 24-25, *New Frontiers in the Research*. (2016). p-83
2. A. Kvernadze, N. Tatishvili, T. Kipiani, G. Lomidze – Characteristics of West syndrome in Georgia, preliminary results of the prospective study, *Georgian Med News* 2017 Nov;(272):104-109.
3. Kvernadze A. Tatishvili N. Evolution of West syndrome in Georgia, preliminary results (2018). Abstracts of the 30th Annual Meeting of the European Academy of Childhood Disability (EACD), Tbilisi, Georgia, 28-31 May 2018. *Developmental Medicine and Child Neurology*, 60: 15-16.
4. A. Kvernadze, N. Tatishvili - *1 And 2 Years Neuropsychological Follow-Up Study In The Patients With West Syndrome In Georgia – Abstracts - p 458. (2018). Epilepsia, 59 (August), S209.*
5. A. Kvernadze, N. Tatishvili - PRELIMINARY RESULTS OF 1 AND 2 YEARS FOLLOW-UP STUDY IN PATIENTS WITH WEST SYNDROME IN GEORGIA; International Symposium on Severe Infantile Epilepsies: Old and New Treatments, *Pre-Congress Meeting* 20 – 22 September (2018). Abstract book – p 43 (ISSET 2018); 146
6. A. Kvernadze, N. Tatishvili, G. Lomidze, N. Tarkhnishvili, T. Kipiani, S. Tatishvili - Predictors of outcome among 31 children with infantile spasms syndrome – ahead of print in *Epileptic Disorders*, DOI: 10.1684/epd.2021.1397