مدل‌سازی توام عوامل مؤثر بر دیسشارژ و رخ‌داد تشنج در بیماران مبتلا به صرع

مهسا سعادتی [١](Ph.D)، سقراط فقیه‌زاده [*١](Ph.D)، سهراب هاشمی‌فشارکی [٢](M.D)، مرضیه قراخانی [٢](M.D)

١- *دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم پزشکی، گروه آمار زیستی*

٢- *بیمارستان خاتم‌الانبیا، مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا*

چکیده

سابقه و هدف: صرع یکی از اختلالات عصبی شایع می‌باشد که ممکن است تمام عمر دوام یابد و مستلزم مراقبت طبی منظم است. لزوم بررسی عوامل مؤثر بر رخ‌داد تشنج و دیسشارژهای این بیماران با در نظر گرفتن هم‌بستگی میان آن‌ها از یک طرف و عدم وجود مطالعه‌ای مشابه در این زمینه از طرف دیگر، ضرورت انجام این تحقیق را فراهم نمود.

مواد و روش‌ها: این مطالعه بر روی ٩٧ بیمار مبتلا به صرع که در سال‌های ١٣٨٦ تا ١٣٨٩ به مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا مراجعه نمودند، انجام گرفت. تحلیل داده‌ها با استفاده از مدل توام با اثرات تصادفی مشترک با کمک نرم‌افزار SAS انجام شد.

یافته‌ها: از میان متغیرهای جنسیت، نوع تشنج، وضعیت جان‌بازی و مدت زمان ابتلا به بیماری، تنها دو عامل مدت زمان ابتلا به بیماری (P<٠/٠٢٠) و وضعیت جان‌بازی (P<٠/٠٠٢) به ترتیب بر روی دیسشارژ و رخ‌داد تشنج در تحلیل توام معنی‌دار شدند. کسانی که جان‌بازند تقریباً ١١ برابر بخت تشنج کردنشان بیش‌تر از کسانی که جان‌باز نیستند بود و با افزایش یک‌سال به سال‌های ابتلا به بیماری، میانگین لگاریتم دیسشارژها ٢/٥ درصد افزایش یافت.

نتیجه‌گیری: با توجه به هم‌بستگی موجود میان دیسشارژ و رخ‌داد تشنج در بیماران مبتلا به صرع، استفاده از مدل توام برای تحلیل این داده‌ها پیشنهاد می‌شود. نتایج نشان داد که وضعیت جان‌بازی و مدت زمان ابتلا به بیماری به ترتیب بر روی رخ‌داد تشنج و دیسشارژ به صورت توام اثر دارند که این عوامل باید در درمان و تشخیص صرع در نظر گرفته شود.

واژه‌های کلیدی: صرع، تشنج، دیسشارژ، مدل توام، مدل با اثرات تصادفی مشترک

مقدمه

بیماری صرع یکی از اختلالات عصبی شایع می‌باشد که ممکن است تمام عمر دوام یابد و مستلزم مراقبت طبی منظم است. بیماری صرع در جهان شیوع بالایی دارد. میزان شیوع واقعی صرع از ١/٥ تا ٢٠ مورد در هزار نفر با متوسط ٣/٨ مورد در هر ١٠٠٠ نفر است [١]. میزان بروز صرع بین کودکان و افراد مسن بیش‌تر بوده و مردها اندکی بیش از زن‌ها به این بیماری مبتلا می‌شوند [٢].

اصطلاح صرع به حملات عودکننده‌ای اطلاق می‌شود که بیش از یک قرن پیش جکسون آن‌ها را به دیسشارژ (Interictal epileptiform discharge, IED) متناوب، ناگهانی و مفرط نورون‌های قشر مغز نسبت داد. در واقع صرع، عبارت است از اختلال موقت ناگهانی عمل‌کرد مغز

* نویسنده مسئول، تلفن: ٠٢١-٨٢٨٨٤٥٢٤ نمابر: ٠٢١-٨٢٨٨٤٥٢٤

Email: faghihz@modares.ac.ir

تاریخ دریافت: ١٣٩٠/٥/٣٠ تاریخ پذیرش: ١٣٩٤/١/٢٧

Archive of SID

www.SID.ir

که می‌تواند با سایر اختلالات از جمله از دست دادن هوش‌یاری و یا بعضی از خصوصیات غیرطبیعی سیستم حرکتی، حسی، رفتاری و یا اتونوم همراه باشد که این امر، ناشی از پیدایش فعالیت غیرطبیعی در گروهی از نورون‌هاست. زمانی که اختلال عمل نورونی با علائم یاد شده به‌صورت مزمن و تکراری درآید، واژه صرع برای بیان این حالت مورد استفاده قرار می‌گیرد [۱]. با این که داروهای ضدصرع می‌تواند میلیون ها نفر از مبتلایان را درمان کند، حدود یک سوم از بیماران به درمان‌های دارویی پاسخ نمی‌دهند [۳]. حساسیت این مسئله، از این لحاظ بیش‌تر است که تاکنون نتوانسته‌ایم پیش‌بینی کنیم که این حملات چه وقت رخ می‌دهد. غیرقابل پیش‌بینی بودن این حملات مشکل اصلی این بیماران است که بر روی درمان‌های دارویی و سایر روش‌های درمانی آن‌ها اثرگذار است.

در مطالعاتی که به منظور تشخیص و درمان این بیماری انجام می‌گیرد، اغلب چندین متغیر هم‌زمان اندازه‌گیری می‌شوند که معمولاً آمیخته‌اند (متغیرهای پیوسته و رسته‌ای). به عنوان مثال، در مطالعه فوق هم رخ‌داد تشنج بیمار (پاسخ دو حالتی) و هم لگاریتم IED ها (که می‌توان آن‌را پیوسته در نظر گرفت) در مدت زمان بستری ثبت شده است. تحلیل این داده ها با مدل های رگرسیونی تک‌متغیره به صورت جداگانه روشی کارا نیست، زیرا هم‌بستگی میان دو متغیر پاسخ را نادیده می‌گیرد [۴-۶]. در این شرایط استفاده از مدل‌های توام پیشنهاد می‌شود. برای تحلیل چنین داده‌هایی روش‌های مختلفی وجود دارد؛ یکی از این روش‌ها که به صورت گسترده در مسائل کاربردی استفاده می‌شود افزودن اثرات تصادفی مشترک یا هم‌بسته است که هم‌بستگی میان برآمدهای آمیخته را در مدل توام به‌دست آمده نتیجه می‌دهد. مدل‌های توام به‌دست آمده از این روش ها از هر دو جنبه آماری و کاربردی سودمندند. از نقطه نظر آماری امتیاز مدل‌سازی توام نسبت به برازش جداگانه مدل‌ها شامل کنترل بهتر نرخ خطای نوع اول (I) در آزمون‌های چندگانه، افزایش کارایی در برآورد پارامترها و توانایی در پاسخ‌گویی به سئوالاتی است که ذاتاً چندمتغیره هستند [۷].

لزوم بررسی درست عوامل مؤثر بر رخ‌داد تشنج و دیسشارژهای مشاهده شده، به منظور یافتن روش‌های بهتر و موثرتر درمانی و تشخیصی این بیماری با در نظر گرفتن هم‌بستگی میان این دو پاسخ، از یک طرف و عدم وجود مطالعه‌ای مشابه در این زمینه از طرف دیگر، ضرورت انجام این تحقیق را فراهم می‌کند.

مواد و روش‌ها

الکتروانسفالوگرافی ابزار مهمی جهت تشخیص صرع با استفاده از ثبت الکتریکی امواج مغزی است [۸]. معمولاً در تشخیص صرع اولین اقدام پاراکلینیک استفاده EEG (Electroencephalogram) روتین با مدت زمان ۲۰ دقیقه می‌باشد. تاکنون بررسی بصری الکتروانسفالوگرام توسط یک پزشک مجرب مرسوم‌ترین روش برای تشخیص صرع بوده است. اما تنها IED ۵۶٪ بیماران با تشخیص قطعی صرع در اولین EEG روتین، تعیین می‌گردد [۹]. بنابراین تعداد زیادی از بیماران به دلیل عدم قطعیت تشخیص مجبور به انجام چندین بار EEG بوده و یا حتی تحت V-EEG (Video EEG Monitoring) قرار می‌گیرند. V-EEG ابزاری است که جهت افتراق حملات صرعی و غیرصرعی، استاندارد طلایی محسوب می‌شود [۱۰].

در این مطالعه از اطلاعات ۹۷ بیمار مبتلا به صرع که به دلیل تشخیص نوع صرع، تشخیص اپی‌لپتیک یا غیر اپی‌لپتیک بودن حملات و یا ارزیابی‌های قبل از جراحی، طی سال‌های ۱۳۸۶ تا سال ۱۳۸۹ به مرکز علوم اعصاب شفا جهت انجام V-EEG مراجعه کردند، استفاده شد. کلیه بیماران شرکت‌کننده در مطالعه V-EEG شدند و در مجموع ۳۲ الکترود شامل الکترودهای معمول و الکترودهای اضافه T9-10، P9-10، FT9-10، FT7-8 به سر آنان متصل گردید. EEG و وضعیت بالینی بیمار همزمان به صورت ۲۴ ساعته توسط پرسنل آموزش دیده جهت فعالیت در این مرکز بررسی شده و حملات

Archive of SID

www.SID.ir

بیمار، دیسشارژها و موارد مشکوک توسط این افراد انتخاب و مجدداً توسط اتندینگ اپی‌لپتولوژیست مورد بررسی قرار گرفت. جهت افزایش احتمال وقوع حملات، داروهای مصرفی تحت نظر نورولوژیست، در ساعت ۶ صبح روز بعد از بستری قطع و یا کاهش داده شد. کاهش یا قطع داروها الگوی خاصی نداشته و در بیماران مختلف با در نظر گرفتن شرایط بیمار متفاوت بود.

۲ متغیر پاسخ رخداد تشنج تا پایان روز دوم بستری و تعداد کل دیسشارژهای مشاهده شده در ساعت ۱۰-۱۲ روز دوم بستری به همراه عوامل جنسیت، سن، مدت زمان ابتلا به بیماری، وضعیت جان‌بازی، نوع تشنج و ... که اثرشان بر روی ۲ پاسخ بررسی گردید برای هر یک از بیماران اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری. به منظور مدل‌سازی، دیسشارژ را به صورت $y_1=\log(IED+1)$ از آن‌جا که سطوح متغیر IED و در نتیجه سطوح لگاریتم آن زیاد است می‌توان آن را یک متغیر پیوسته در نظر گرفت) و رخ‌داد تشنج را به صورت یک متغیر دو حالتی؛ $y_2=1$ اگر بیمار تشنج کرد و $y_2=0$ اگر بیمار تشنج نکرد، در نظر گرفتیم.

برای بررسی چگونگی اثر متغیرهای کمکی بر روی y_1 و y_2، می‌توان دو مدل میانگین حاشیه‌ای زیر را پیشنهاد نمود:

$$\mu_{i1} = E(y_{i1}|X_i) \quad , \quad \mu_{i1} = \beta_{01} + B_1 X_i$$
$$\mu_{i2} = p(y_{i2}=1|X_i) \quad , \quad logit(\mu_{i2}) = \beta_{02} + B_2 X_i$$

جهت مدل‌سازی توام ۲ متغیر پاسخ از روش مدل آمیخته خطی تعمیم یافته (مدل‌های اثرات تصادفی) استفاده شد. فرض کنید Y_{i1} و Y_{i2} دو پاسخ باشند که برای فرد iام $(i=1,\dots,N)$ اندازه‌گیری شده و $Y_i=(Y_{1i},Y_{2i})'$، که در آن Y_{i1}پاسخ پیوسته و Y_{i2} $Y_i=(Y_{1i},Y_{2i})'$ پاسخ دو حالتی را نشان دهد. می‌توان یک مدل عمومی به شکل زیر در نظر گرفت:

$$Y_i = \mu_i + \varepsilon_i \qquad (۱)$$

که در آن μi برحسب اثرات ثابت و تصادفی بیان شده و εi جمله خطای باقی‌مانده است. فرض کنید:

$$\mu_i = \mu_i(\eta_i) = h(X_i\beta + Z_i b_i)$$

که در آن تابع ربط معکوس $h(.)$ می‌تواند با نوع پاسخ‌های Y_i تغییر کند. به عنوان مثال، می‌توان تابع ربط همانی را برای مولفه پیوسته و ربط لجیت را برای مولفه دو حالتی در نظر گرفت. با فرض این‌که x_i و z_i ماتریس‌های (p×۲) و (q×۲) شامل مقادیر متغیرهای کمکی معلوم، β برداری p بعدی از ضرایب رگرسیون ثابت مجهول و $b_i \sim N(0,G)$ اثرات تصادفی qبعدی باشند. تقریب مرتبه اول کلی برای ماتریس واریانس و کواریانس Y_i عبارتست از [۱۱]:

$$Var(Y_i) \cong \Delta_i Z_i G Z_i' \Delta_i' + V_i$$
$$\Delta_i = \left(\frac{\partial \mu_i}{\partial \eta_i}\right)\Big| b_i = 0 \qquad (۲)$$

که در آن $V_i \cong \Xi_i^{1/2} A_i^{1/2} R_i(\alpha) A_i^{1/2} \Xi_i^{1/2}$ A_i یک ماتریس قطری شامل واریانس‌های مدل خطی تعمیم‌یافته Y_{ij} به شرط اثرات تصادفی $b_i=0$، با عناصر قطری $(\mu_{ij}|b_i=0)$ است؛ هم چنین Ξ_i یک ماتریس قطری از پارامترهای بیش پراکنش و R_i یک ماتریس هم‌بستگی است.

در نتیجه هم‌بستگی بین دو پاسخ می‌تواند یا با استفاده از واریانس باقی‌مانده Y_i یا از طریق پارامتر مشترک b_i مدل‌سازی شود. وقتی اثر تصادفی در (۱) وجود نداشته باشد، یک مدل حاشیه‌ای به‌دست می‌آید که به مدل خطی تعمیم‌یافته حاشیه‌ای (Marginal generalized linear model, MGLM) معروف است. وقتی هیچ هم‌بستگی باقی‌مانده‌ای در $R_i(\alpha)$ وجود نداشته باشد، یک مدل استقلال شرطی (Conditional independence Model) یا مدل اثرات کاملاً تصادفی (Purely random-effect model) به دست می‌آید که یک مدل آمیخته خطی تعمیم‌یافته (Generalized linear mixed model GLMM) است.

برای حالت خاص پاسخ دو حالتی و پیوسته، مدلی که اثرات تصادفی نداشته باشد یعنی MGLM به شکل زیر است:

$$\begin{pmatrix} Y_{1i} \\ Y_{2i} \end{pmatrix} = \begin{pmatrix} \alpha_0 + \alpha_1 X_i \\ \dfrac{\exp(\beta_0 + \beta_1 X_i)}{1+\exp(\beta_0 + \beta_1 X_i)} \end{pmatrix} + \begin{pmatrix} \varepsilon_{1i} \\ \varepsilon_{2i} \end{pmatrix}$$

که در آن تابع h برای مولفه اول مساوی با ربط همانی و برای مولفه دوم متناظر با ربط لجیت است. هم‌بستگی ρ_{12} بین

Archive of SID

www.SID.ir

دو پاسخ با واریانس ε_i بیان می‌شود. فرض می‌شود که واریانس خطای باقی‌مانده برابر است با:

$$Var\begin{pmatrix}\varepsilon_{1i}\\ \varepsilon_{2i}\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}\sigma^2 & \rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}}\\ \rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}} & \upsilon_{i2}\end{pmatrix}$$

که در آن $\upsilon_{i2}=\pi_{i2}(b_i=0)\{1-\pi_{i2}(b_i=0)\}$ و ρ همبستگی بین ε_{1i} و ε_{2i} را نشان می‌دهد. از آن‌جا که واریانس در حالت بدون اثرات تصادفی به $Var(Y_i)\cong V_i$ کاهش می‌یابد، ρ دقیقاً برابر با همبستگی بین دو نقطه پایانی Y_{1i} و Y_{2i} می‌شود.

روش دیگر، استفاده از مدل با پارامتر تصادفی مشترک (Shared random parameter model) است. به طور خاص، برای یک مجموعه آمیخته دو حالتی/ پیوسته، مدل آمیخته خطی عمومی (۱) به شکل زیر نوشته می‌شود:

$$\begin{pmatrix}Y_{1i}\\ Y_{2i}\end{pmatrix}=\begin{pmatrix}\alpha_0+\alpha_1X_i+\lambda b_i\\ \dfrac{\exp(\beta_0+\beta_1X_i+b_i)}{1+\exp(\beta_0+\beta_1X_i+b_i)}\end{pmatrix}+\begin{pmatrix}\varepsilon_{1i}\\ \varepsilon_{2i}\end{pmatrix}$$

که در آن b_i اثر تصادفی مشترک دو پاسخ را نشان می‌دهد. توجه کنید که پارامتر مقیاس λ در مدل مربوط به مولفه پیوسته وارد می‌شود. برای این مدل، واریانس Y_i از معادله (۲) به‌دست می‌آید که در آن:

$$Z_i=\begin{pmatrix}\lambda\\ 1\end{pmatrix}\quad \Delta_i=A_i=\begin{pmatrix}1 & 0\\ 0 & \upsilon_{i2}\end{pmatrix}\quad \Xi_i=\begin{pmatrix}\sigma^2 & 0\\ 0 & 1\end{pmatrix}$$

و در نتیجه واریانس Y_i تقریباً برابر

$$Var(Y_i)=\begin{pmatrix}\lambda^2 & \upsilon_{i2}\lambda\\ \upsilon_{i2}\lambda & \upsilon_{i2}^2\end{pmatrix}\tau^2+\begin{pmatrix}\sigma^2 & \rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}}\\ \rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}} & \upsilon_{i2}\end{pmatrix}$$
$$=\begin{pmatrix}\lambda^2\tau^2+\sigma^2 & \upsilon_{i2}\lambda\tau^2+\rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}}\\ \upsilon_{i2}\lambda\tau^2+\rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}} & \upsilon_{i2}^2\tau^2+\upsilon_{i2}\end{pmatrix}$$

و همبستگی تقریبی بین دو پاسخ برابر

$$\rho_{12}=\frac{\upsilon_{i2}\lambda\tau^2+\rho\sigma\sqrt{\upsilon_{i2}}}{\sqrt{\lambda^2\,\tau^2+\sigma^2}\sqrt{\upsilon_{i2}^2\tau^2+\upsilon_{i2}}}\qquad(۳)$$

می شود. این همبستگی از طریق υ_{i2}ها به اثرات ثابت بستگی دارد. تحت استقلال شرطی، $\rho\equiv0$، (۳) به فرمول زیر کاهش می‌یابد:

$$\rho_{12}=\frac{\upsilon_{i2}\lambda\tau^2}{\sqrt{\lambda^2\,\tau^2+\sigma^2}\sqrt{\upsilon_{i2}^2\tau^2+\upsilon_{i2}}}$$

که باز هم تابعی از اثرات ثابت است. اگر اثرات تصادفی وجود نداشته باشد، همبستگی در (۳) ثابت می شود که دقیقاً از طریق MGLM هم به‌دست می‌آید.

این محاسبات نه تنها به سادگی برای پاسخ‌های دو حالتی و پیوسته انجام می‌شود بلکه برای هر یک از دو پاسخ با انواع دل‌خواه نیز قابل انجام است. هم‌چنین تعمیم به بیش‌تر از دو پاسخ و ماتریس‌های طرح اثرات تصادفی کلی‌تر، به سادگی انجام می‌گیرد.

در این مطالعه به منظور برازش مدل توام با استفاده از مدل با اثرات تصادفی مشترک از نرم‌افزار SAS.9.2 استفاده شد.

نتایج

از ۹۷ بیمار مبتلا به صرع مراجعه‌کننده به مرکز تحقیقات علوم اعصاب شفا، ۷۱ نفر (۷۳/۲ درصد) مرد و ۲۶ نفر (۲۶/۸ درصد) زن بودند. محدوده سنی بیماران حداقل ۴ سال و حداکثر ۶۴ سال با میانگین ۱۲/۶۲±۳۲ سال و مدت زمان ابتلا به بیماری با میانگین ۸/۶۴±۱۶/۷۴ سال بود. متوسط لگاریتم دیسشارژهای مشاهده شده ۰/۸۲ بوده که توسط پرسنل مجرب ثبت گردید. نوع تشنج ۷۶ نفر (۷۸/۴ درصد) از بیماران کانونی (Partial) و ۲۱ نفر (۲۱/۶ درصد) عمومی (General) بود. تا پایان روز دوم بستری، از میان ۹۷ بیمار تحت بررسی ۷۸ نفر (۸۰/۴ درصد) دچار تشنج شدند و ۱۹ نفر (۱۹/۶ درصد) تشنج نکردند.

دیسشارژهای بیماران در ساعت ۱۰-۱۲ روز دوم بستری (روز دوم بستری به علت ایجاد هم‌گنی و خارج شدن اثر داروها، به منظور قابلیت مقایسه با مشورت پزشک متخصص انتخاب گردید) به صورت $y_1=\log(IED+1)$ و رخ‌داد تشنج بیماران تا پایان روز دوم به صورت یک متغیر دو حالتی؛ $y_2=1$ اگر بیمار تشنج کرد و $y_2=0$ اگر بیمار تشنج نکرد، به عنوان متغیرهای پاسخ مورد نظر ثبت شد. در حالی‌که متغیر y_1 یک متغیر پیوسته است، متغیر y_2 یک متغیر دو حالتی است.

با توجه به همبستگی موجود میان دو متغیر پاسخ از مدل توام با اثرات تصادفی مشترک برای بررسی عوامل مؤثر بر

Archive of SID

www.SID.ir

لگاریتم دیسشارژها و رخداد تشنج در بیماران استفاده شد. نتایج حاصل از برازش این مدل که با استفاده از نرم‌افزار SAS9.2 انجام گرفت در جدول ۱ نشان داده شده است. در این جدول ستون‌ها به‌ترتیب، مدل، پارامتر، برآورد پارامتر، خطای استاندارد برآورد پارامتر، مقدار آماره t و P- مقدار را نشان می‌دهد.

بر اساس نتایج به‌دست آمده در جدول فوق، اثر مدت زمان ابتلا به بیماری ($P <$ ۰/۰۲۰) و وضعیت جان‌بازی ($P <$ ۰/۰۰۲) به ترتیب بر روی لگاریتم دیسشارژ (Y_1) و رخداد تشنج (Y_2) از نظر آماری به صورت توام معنی دارند. وضعیت جان‌بازی بر روی رخداد تشنج اثری معنی‌دار دارد، کسانی که جان‌بازند تقریباً ۱۱ (exp (۲/۱۹۳)) برابر بخت تشنج کردنشان بیش‌تر از کسانی است که جانباز نیستند.

سایر کووریت‌ها اثر معنی‌داری بر روی رخداد تشنج ندارند. مدت زمان ابتلا به بیماری صرع نیز بر روی لگاریتم تعداد دیسشارژها اثری معنی‌دار دارد، با افزایش یک‌سال به سال‌های ابتلا به بیماری، میانگین لگاریتم دیسشارژها ۲/۵ درصد افزایش می‌یابد.

برآورد واریانس عرض از مبدا بیمار که تصادفی در نظر گرفته شده برابر ۰/۶۰۳ بود که تغییرپذیری معنی داری را از بیماری به بیمار دیگر نشان داد. بنابراین نادیده گرفتن ارتباط قوی میان متغیرهای پاسخ و انجام تحلیل با استفاده از مدل‌های تک‌متغیره توان استنباط آماری را به‌شدت کاهش می‌دهد [۴].

جدول ۱. نتایج برازش مدل توام برای بررسی عوامل مؤثر بر رخداد تشنج و لگاریتم IED در بیماران مبتلا به صرع

مدل	β	مدل توام			P-value
		$\hat{\beta}$	S.E	t	
خطی $y_1=\log(IED+1)$	عرض از مبدا	۰/۱۷۶	۰/۳۱۲	۰/۵۶	۰/۸۱۷
	جنس	۰/۰۱۶	۰/۲۱۲	۰/۰۷	۰/۹۴۱
	مدت زمان ابتلا به بیماری	۰/۰۲۵	۰/۰۱۰	۲/۳۷	<۰/۰۲۰
	وضعیت جانبازی	۰/۲۰۴	۰/۲۰۷	۰/۹۸	۰/۳۲۸
	نوع تشنج	۰/۳۰۴	۰/۲۱۴	۱/۴۲	۰/۱۵۸
لجیت $y_2=\begin{cases}0\\1\end{cases}$	عرض از مبدا	−۱/۱۸۷	۱/۰۰۶	−۱/۱۸	۰/۱۳۲
	جنس	۰/۷۹۶	۰/۷۲۶	۱/۱۰	۰/۲۷۵
	مدت زمان ابتلا به بیماری	۰/۰۴۶	۰/۰۳۵	۱/۲۹	۰/۱۹۹
	وضعیت جانبازی	۲/۱۹۳	۰/۶۹۰	۳/۱۷	<۰/۰۰۲
	نوع تشنج	−۰/۲۷۹	۰/۶۸۰	−۰/۴۱	۰/۶۸۲

بحث و نتیجه‌گیری

ارتباط موجود میان ۲ متغیر پاسخ مورد نظر در این مطالعه، رخداد تشنج و IED، در مطالعات بسیاری مورد بحث و بررسی قرار گرفته است. گاتمن و مسیانی (۱۹۸۵) نشان دادند که تعداد IEDها بلافاصله پس از تشنج بیش‌ترین مقدار را دارد [۱۲]. دروری و بیدون (۱۹۹۸) در میان افراد ۶۵ ساله و بیش‌تر، ارتباطی میان افزایش تعداد IEDها و تعداد حملات تشنج بیش از یک‌بار در ماه یافتند. در مطالعه آنان، هیچ ارتباطی میان IEDهای مشاهده شده در EEG و سن در زمان انجام EEG یا مدت زمان ابتلا به بیماری مشاهده نشد [۱۳]. ساندارام و همکارانش (۱۹۹۰) در مطالعه‌ای مشابه با دروری که بر روی جوانان انجام دادند به نتایجی همانند دروری دست یافتند [۱۴]. در مطالعه‌ای که روی بیماران در گروه‌های سنی مختلف به‌وسیله دسائی و همکارانش (۱۹۹۸) انجام گرفت،

Archive of SID

www.SID.ir

افزایش تعداد IEDها با مدت زمان ابتلا به بیماری مشاهده شد [۱۵]. جانزکی (۲۰۰۵) دریافت که تعداد حملات تشنج و مدت زمان ابتلا به بیماری مستقلاً روی تعداد IEDها اثرگذارند [۱۶].

لزوم بررسی عوامل مؤثر بر روی دیسشارژ و رخداد تشنج از آن‌جا ناشی می‌شود که حملات تشنجی به صورت غیرقابل پیش‌بینی رخ می‌دهد و یکی از مهم‌ترین راه‌های تشخیص و انتخاب نوع درمان صرع، الگو و IEDهای مشاهده شده در EEG بیماران است، شناخت این عوامل و کنترل آن‌ها می‌تواند ره‌یافتی را پیش‌روی متخصصان در تشخیص و درمان این بیماری فراهم آورد [۱۶]. مطالعات فوق، اثر متغیرهای کمکی مختلف (سن، مدت زمان ابتلا به بیماری و ...) روی تعداد IEDها و رخداد تشنج را بدون در نظر گرفتن هم‌بستگی میان IED و رخداد تشنج بررسی نمودند. در مطالعه حاضر، با توجه به هم‌بستگی ۰/۶۰۳ میان ۲ متغیر پاسخ مورد نظر از مدل توام به منظور بررسی اثر جنسیت، سن، مدت زمان ابتلا به بیماری، وضعیت جان‌بازی و نوع تشنج روی ۲ پاسخ، تواماً استفاده نمودیم. هدف از این مطالعه تاکید بر استفاده از تحلیل توام به جای تحلیل‌های تک‌متغیره جداگانه در بسیاری از این نوع مطالعات است که در آن‌ها چندین متغیر با یک‌دیگر جمع‌آوری می‌شوند.

بر اساس نتایج به‌دست آمده بر روی داده ها، از میان عوامل جنسیت، نوع تشنج، وضعیت جان‌بازی و مدت زمان ابتلا به بیماری تنها دو عامل مدت زمان ابتلا به بیماری و وضعیت جان‌بازی به ترتیب بر روی لگاریتم دیسشارژ (Y_1) و رخداد تشنج (Y_2) در تحلیل از نظر آماری به صورت توام معنی‌دارند. کسانی‌که جان‌بازند تقریباً ۱۱ ($\exp(۲/۱۹۳)$) برابر بخت تشنج کردنشان بیش‌تر از کسانی است که جان‌باز نیستند و با افزایش یک‌سال به سال‌های ابتلا به بیماری، میانگین لگاریتم دیسشارژها ۲/۵ درصد افزایش می‌یابد.

بنابراین در بررسی به منظور شناخت و درمان این بیماری باید عوامل مدت زمان ابتلا به بیماری و وضعیت جان‌بازی را مد نظر قرار داد. با توجه به این‌که بخشی از مبتلایان به این بیماری را در جامعه ما، جان‌بازان جنگ تحمیلی تشکیل می‌دهند که پس از جنگ به علت صدمات وارد شده به سر، به صرع مبتلا شده‌اند نتایج نشان می‌دهد که این افراد طی درمان نیازمند رسیدگی و توجه خاص می‌باشند.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله بر خود لازم می‌دانند از پرسنل بخش تشنج مرکز علوم اعصاب شفا به دلیل هم‌کاری صمیمانه و ارزنده‌شان تشکر و قدردانی نمایند.

منابع

[1] Maurice V, Allan H. Ropper. Epilepsy and other seizure disorders. New York: McGraw- Hill companies; 2001.

[2] Middeldorp CM, Geerts AT, Brouwer OF, Peters AC, Stroink H, van Donselaar CA, Arts WF. Nonsymptomatic generalized epilepsy in children younger than six years: excellent prognosis, but classification should be reconsidered after follow-up: the Dutch study of epilepsy in childhood. Epilepsia 2002; 43: 734-739.

[3] Fisher N, Talathi S, Cadotte A, Carney P. Epilepsy detection and monitoring. New York: McGraw- Hill companies; 2008.

[4] Song PX, Li M, Yuan Y. Joint regression analysis of correlated data using Gaussian copulas. Biometrics 2009; 65: 60-68.

[5] de Leon AR, Wu B. Copula-based regression models for a bivariate mixed discrete and continuous outcome. Stat Med 2011; 30: 175-185.

[6] Fitzmaurice G, Davidian M, VerbekeG, Molenberghs G. Longitudinal data analysis. London: Chapman & Hall; 2009.

[7] Fieuws S, Verbek G. Joint modeling of multivariate longitudinal profiles: pitfalls of the random-effects approach. Stat Med 2004; 23: 3093-3104.

[8] Pillai J, Sperling MR. Interictal EEG and the diagnosis of epilepsy. Epilepsia 2006; 47: 14-22.

[9] Narayanan JT, Labar DR, Schaul N. Latency to first spike in the EEG of epilepsy patients. Seizure 2008; 17: 34-41.

[10] Ribai P, Tugendhaft P, Legros B. Usefulness of prolonged video-EEG monitoring and provocative procedure with saline injection for the diagnosis of non epileptic seizures of psychogenic origin. J Neurol 2006; 253: 328-332.

[11] Molenberghs G, Verbeke G. Models for discrete longitudinal data. New York: Springer; 2005.

[12] Gotman J, Marciani MG. Electroencephalographic spiking activity, drug levels and seizure occurrence in epileptic patients. Ann Neurol 1985; 17: 597-603.

[13] Drury I, Beydoun A. Interictal epileptiform activity in elderly patients with epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1998; 106: 369-373.

[14] Sundaram M, Hogan T, Hiscock M, Pillay N. Factors affecting interictal spike discharges in adults with epilepsy. Electroencephalogr Clin Neurophysiol 1990; 75: 358-360.

[15] Desai B, Whitman S, Bouffard DA. The role of the EEG in epilepsy of long duration. Epilepsia 1988; 29: 601-606.

[16] Janszky J, Hoppe M, Clemens Z, Janszky I, Gyimesi C, Schulz R, Ebner A. Spike frequency is dependent on epilepsy duration and seizure frequency in temporal lobe epilepsy. Epileptic Disord 2005; 7: 355-359.

Archive of SID

www.SID.ir

Joint modeling factors affecting interictal epileptiform discharge and seizure occurrence among epileptic patients

Mahsa Saadati (Ph.D)1, Soghrat Faghihzadeh (Ph.D)[*1], Sohrab Hashemi Fesharaki (Ph.D)[2], Marzieh Gharakhani (M.D)[2]

1- Dept. of Biostatistics, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran

2- Khatam ol Anbia Hospital, Shafa Neuroscience Research Center, Tehran, Iran

(Received: 21 Aug 2011Accepted: 15 Apr 2012)

Introduction: Epilepsy is a common neurological disorder that may last a lifetime and will require regular medical care. To examine the factors affecting the occurrence of seizures and interictal epileptiform discharge (IED) in epileptic patients with considering the correlation between them and also because of the lack of similar studies in this field made the necessity of performing this research.

Material and Methods: Data were recorded from 97 epileptic patients referred to Shafa Neuroscience Center between 2007 and 2010. Data analysis was performed using shared random effect model. Software used for data analysis was SAS 9.2, and significance level was regarded as 0.05.

Results: Among the factors of gender, seizure type, war wounded and duration of epilepsy, only two factors had jointly statistically significant effect; Duration of epilepsy on IED ($p<.020$) and war wounded on seizure occurrence ($p<.002$). Odds of Seizures occurred for wars wounded are approximately 11 times more than the odds of other patient. One year increasing on duration of epilepsy resulted in 2.5% increase in IED mean.

Conclusion: Since there was a correlation between IED and seizure occurrence, analyzing these data with joint model is proposed. War wounded and duration of epilepsy affected on seizure occurrence and IED, respectively. These covariates should be considered for epilepsy treatment.

Keywords: Epilepsy, Seizure, Interictal epileptiform discharge, Joint model, Shared random effect model

* Corresponding author: Tel: +98 21 82884524; Fax: +98 21 82884524
faghihz@modares.ac.ir

Archive of SID

www.SID.ir