



**ΕΘΝΙΚΟ ΚΑΙ ΚΑΠΟΔΙΣΤΡΙΑΚΟ ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΑΘΗΝΩΝ**

**ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ**

**ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ**

**ΚΛΙΝΙΚΗ ΜΕΛΕΤΗ ΤΩΝ ΚΛΙΝΙΚΩΝ, ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΩΝ ΚΑΙ  
ΝΕΥΡΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΗΣ ΕΣΩ ΚΡΟΤΑΦΙΚΗΣ  
ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ ΣΤΟΥΣ ΕΝΗΛΙΚΕΣ**

**ΜΑΡΙΑ ΣΤΕΦΑΝΑΤΟΥ**

**ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ**

**ΑΘΗΝΑ**

**ΙΟΥΛΙΟΣ 2019**








### ***Τριμελής συμβουλευτική επιτροπή:***

1. **Μιχαήλ Κουτρομανίδης**, Professor of Neurology
2. **Στυλιανός Γκατζώνης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής (επιβλέπων Καθηγητής)
3. **Γεώργιος Παρασκευάς**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

### ***Επταμελής εξεταστική επιτροπή:***

1. **Μιχαήλ Κουτρομανίδης**, Professor of Neurology
2. **Στυλιανός Γκατζώνης**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευροχειρουργικής (επιβλέπων Καθηγητής)
3. **Γεώργιος Παρασκευάς**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
4. **Κωνσταντίνος Πόταγας**, Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας
5. **Σοφία Βασιλοπούλου**, Επίκουρη Καθηγήτρια Νευρολογίας
6. **Στέφανος Κορφιάς**, Επίκουρος Καθηγητής Νευροχειρουργικής
7. **Ανδρέας Κυρώζης**, Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας

**Πρόεδρος Ιατρικής Σχολής: Καθηγητής Πέτρος Σφηκάκης, Καθηγητής Παθολογίας**

 ΜΝΥΜΙ ΑΠΟΜΛΛΝΑ ΙΗΤΡΟΝ, ΚΑΙ ΑΣΚΛΗΠΙΟΝ  
 ΚΑΙ ΥΓΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΠΑΝΑΚΕΙΑΝ, ΚΑΙ ΘΕΟΥΣ ΠΑΝ  
 ΤΑΣ ΤΕ ΚΑΙ ΠΑΣΑΣ, ΙΣΤΟΡΑΣ ΠΟΙΕΥΜΕΝΟΣ, ΕΠΙ  
 ΤΕΛΕΑ ΠΟΙΗΣΕΙΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ  
 ΟΡΚΟΝ ΤΟΝΔΕ ΚΑΙ ΞΥΓΓΡΑΦΗΝ ΤΗΝΔΕ' ΗΓΗΣΑΣΘ  
 ΑΙ ΜΕΝ ΤΟΝ ΔΙΔΑΞΑΝΤΑ ΜΕ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗ  
 Ν ΙΣΑ ΓΕΝΕΤΗΣΙΝ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΟΙΝΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΧΡΕΩΝ ΧΡΗΖΟΝΤΙ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣΘΑΙ, Κ  
 ΑΙ ΓΕΝΟΣ ΤΟ ΕΞ ΕΥΤΕΡΟΥ ΑΔΕΛΦΟΙΣ ΙΣΟΝ ΕΠΙΚΡΙΝ  
 ΕΙΣΙΝ ΑΡΡΕΣΙ, ΚΑΙ ΔΙΔΑΞΕΙΝ ΤΗΝ ΤΕΧΝΗΝ ΤΑΥΤΗΝ,  
 ΗΝ ΧΡΗΖΟΥΣΙ ΜΑΝΘΑΝΕΙΝ, ΑΝΕΥ ΜΙΣΘΟΥ ΚΑΙ ΞΥ  
 ΓΓΡΑΦΗΣ, ΠΑΡΑΓΓΕΛΙΗΣ ΤΕ ΚΑΙ ΑΚΡΟΗΣΙΟΣ ΚΑΙ ΤΗΣ  
 ΛΟΙΠΗΣ ΑΠΑΣΗΣ ΜΑΘΗΣΙΟΣ ΜΕΤΑΔΟΣΙΝ ΠΟΙΗΣΑΣ  
 ΘΑΙ ΥΙΟΙΣΙ ΤΕ ΕΜΟΙΣΙ, ΚΑΙ ΤΟΙΣΙ ΤΟΥ ΕΜΕ ΔΙΔΑΞΑΝ  
 ΤΟΣ, ΚΑΙ ΜΑΘΗΤΑΙΣΙ ΣΥΓΓΕΓΡΑΜΜΕΝΟΙΣΙ ΤΕ ΚΑΙ ΛΟ  
 ΚΙΣΜΕΝΟΙΣ ΝΟΜΩ, ΙΗΤΡΙΚΩ, ΑΛΛΩ, ΔΕ ΟΥΔΕΝΙ  
 ΔΙΔΙΤΗΜΑΣΙ ΤΕ ΧΡΗΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟ  
 ΝΤΩΝ ΚΑΤΑ ΔΥΝΑΜΙΝ ΚΑΙ ΚΡΙΣΙΝ ΕΜΗΝ, ΕΠΙ ΔΗΛΗ  
 ΣΕΙ ΔΕ ΚΑΙ ΑΔΙΚΗ, ΕΙΡΞΕΙΝ.  ΟΥ ΔΟΣΩ ΔΕ ΟΥΔΕ  
 ΦΑΡΜΑΚΟΝ ΟΥΔΕΝΙ ΑΙΤΗΘΕΙΣ ΘΑΝΑΣΙΜΟΝ, ΟΥΔΕΥ  
 ΦΗΓΗΣΟΜΑΙ ΞΥΜΒΟΥΛΙΗΝ ΤΟΙΗΝΔΕ' ΟΜΟΙΩΣ ΔΕ ΟΥ  
 ΔΕ ΓΥΝΑΙΚΙ ΠΕΣΣΟΝ ΦΘΟΡΙΟΝ ΔΟΣΩ.  ΑΓΝΩΣ Δ  
 Ε ΚΑΙ ΟΣΙΩΣ ΔΙΑΤΗΡΗΣΩ ΒΙΟΝ ΤΟΝ ΕΜΟΝ ΚΑΙ ΤΕΧΝ  
 ΗΝ ΤΗΝ ΕΜΗΝ.  ΟΥ ΤΕΜΕΩ ΔΕ ΟΥΔΕ ΜΗΝ ΛΙΘ  
 ΙΛΗΝΤΑΣ, ΕΚΧΩΡΗΣΩ ΔΕ ΕΡΓΑΤΗΣΙΝ ΑΝΔΡΑΣΙ ΠΡ  
 ΗΞΙΟΣ ΤΗΣΔΕ.  ΕΣ ΟΙΚΙΑΣ ΔΕ ΟΚΟΣΑΣ ΑΝ ΕΣΩ  
 ΕΞΕΛΕΥΣΟΜΑΙ ΕΠ' ΟΦΕΛΕΙΗ, ΚΑΜΝΟΝΤΩΝ, ΕΚΤ  
 ΟΣ ΕΩΝ ΠΑΣΗΣ ΑΔΙΚΗΣ ΕΚΟΥΣΙΗΣ ΚΑΙ ΦΘΟΡΙΗΣ, Τ  
 ΗΣ ΤΕ ΑΛΛΗΣ ΚΑΙ ΑΦΡΟΔΙΣΙΩΝ ΕΡΓΩΝ ΕΠΙ ΤΕ ΓΥ  
 ΝΑΙΚΕΙΩΝ ΣΩΜΑΤΩΝ ΚΑΙ ΑΝΔΡΩΝ, ΕΛΕΥΘΕΡ  
 ΩΝ ΤΕ ΚΑΙ ΔΟΥΛΩΝ.  Α Δ' ΑΝ ΕΝ ΘΕΡΑΠΕΙΗ,  
 Η ΙΔΩ, Η ΔΚΟΥΣΩ, Η ΚΑΙ ΑΝΕΥ ΘΕΡΑΠΗΤΗΣ ΚΑΤΑ Β  
 ΙΟΝ ΑΝΘΡΩΠΩΝ, Α ΜΗ ΧΡΗ ΠΟΤΕ ΕΚΛΑΛΕΕΣΘΑΙ  
 ΕΞΩ, ΣΙΓΗΣΟΜΑΙ, ΑΡΡΗΤΑ ΗΓΕΥΜΕΝΟΣ ΕΙΝΑΙ ΤΑ ΤΟ  
 ΙΑΥΤΑ.  ΟΡΚΟΝ ΜΕΝ ΟΥΝ ΜΟΙ ΤΟΝΔΕ ΕΠΙΤΕΛΕ  
 Α ΠΟΙΕΟΝΤΙ, ΚΑΙ ΜΗ ΞΥΓΧΕΟΝΤΙ, ΕΙΗ ΕΠΑΥΡΑΣΘ  
 ΑΙ ΚΑΙ ΒΙΟΥ ΚΑΙ ΤΕΧΝΗΣ ΔΟΞΑΖΟΜΕΝΩ, ΠΑΡΑ Π  
 ΑΣΙΝ ΑΝΘΡΩΠΟΙΣ ΕΣ ΤΟΝ ΔΙΕΙ ΧΡΟΝΟΝ' ΠΑΡΑΒΑΙ  
 ΝΟΝΤΙ ΔΕ ΚΑΙ ΕΠΙΟΡΚΟΥΝΤΙ, ΤΑΝΑΝΤΙΑ ΤΟΥΤΕΩΝ.



***Στο γιο μου που με έμαθε τι  
σημαίνει αγάπη χωρίς όρια***

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Η επιληψία του κροταφικού λοβού - και ειδικότερα του έσω κροτάφου - είναι ο συχνότερος τύπος επιληψίας στους ενήλικες. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανάλυση των κλινικών, νευροφυσιολογικών και νευροαπεικονιστικών χαρακτηριστικών ενηλίκων ασθενών με έσω κροταφική επιληψία, στοχεύοντας στην εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου προϊόντος του χρόνου και τη διερεύνηση πιθανών προγνωστικών παραγόντων φαρμακοανθεκτικότητας.

**Μέθοδος:** Πρόκειται για μια μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών με έσω κροταφική επιληψία. Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στο Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies, στο Guy's and St' Thomas NHS Foundation, στο Λονδίνο, από το Σεπτέμβριο του 2013 έως το Δεκέμβριο του 2014. Όλοι οι συμμετέχοντες ασθενείς είχαν τουλάχιστον έναν χρόνο παρακολούθησης και- κατά τη διάρκεια της μελέτης - εκτιμήθηκαν τουλάχιστον δύο φορές.

Τα δεδομένα που συλλέχθηκαν κι αναλύθηκαν αφορούσαν σε δημογραφικά στοιχεία των ασθενών, ατομικό και οικογενειακό ιστορικό, κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων, νευροφυσιολογικά ευρήματα (video-HEG), νευροαπεικονιστικά δεδομένα και αναλυτική καταγραφή της παρελθούσης και τρέχουσας αγωγής.

Οι ασθενείς κατετάγησαν σε τέσσερις ομάδες ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων, όπως αυτή καταγράφηκε κατά την τελευταία επίσκεψη παρακολούθησης. Έγινε σύγκριση των τεσσάρων ομάδων με κάθε καταγεγραμμένη μεταβλητή.

**Αποτελέσματα:** Τελικά συμπεριελήφθησαν 83 ασθενείς. Η Ομάδα 1 (Ελεύθεροι κρίσεων) συμπεριέλαβε 7 ασθενείς (9%), η Ομάδα 2 (σπάνιες κρίσεις) συμπεριέλαβε 15 ασθενείς (18%), ενώ η Ομάδα 3 (συχνές κρίσεις) και η Ομάδα 4 (Πολύ συχνές κρίσεις) είχαν από 30 (36%) και 31 (37%) ασθενείς αντίστοιχα. Οι ομάδες δε διέφεραν αναφορικά στα δημογραφικά στοιχεία. Καταγράφηκε ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στη φαρμακοανθεκτικότητα και την ηλεκτροεγκεφαλογραφική ενεργοποίηση μετά από μερική στέρηση ύπνου ( $p=0.005$ ,  $\chi^2=7.6$ ), την αμφοτερόπλευρη επέκταση των κρίσεων ( $p=0.007$ ,  $\chi^2=26.9$ ), τους κρισικούς αυτοματισμούς ( $p=0.004$ ,  $\chi^2=8.3$ ), και τον αριθμό των χρησιμοποιηθέντων αντιεπιληπτικών φαρμάκων ( $p=0.002$ ,  $\chi^2=9.2$ ). Δεν προέκυψε καμία συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού των πυρετικών σπασμών και της απεικονιστικής σκλήρυνσης του ιπποκάμπου με τη συχνότητα των κρίσεων.

**Συμπέρασμα:** Η συγκεκριμένη μελέτη αναδεικνύει την ύπαρξη των κρίσιμων αυτοματισμών, την αμφοτερόπλευρη επέκταση των επιληπτικών κρίσεων, την ηλεκτροεγκεφαλογραφική ενεργοποίηση μετά από δοκιμασία μερικής στέρησης ύπνου και τον αριθμό των χρησιμοποιηθέντων αντιεπιληπτικών φαρμάκων ως αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες, μην τεκμηριώνοντας παράλληλα την απεικονιστική σκλήρυνση του ιπποκάμπτου και το ιστορικό των πυρετικών σπασμών ως μεταβλητές που συνδέονται με την καλοήθεια του συνδρόμου της επιληψίας του έσω κροταφικού λοβού. Άλλες μεταβλητές πλησίασαν το όριο στατιστικής σημαντικότητας, αλλά πιθανόν το μέγεθος του δείγματος δεν ήταν επαρκές για την ανάδειξή τους ως παράγοντες με κλινική σημασία. Μελέτες με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, ίσως, απαιτούνται για την επιβεβαίωση των ως άνω ευρημάτων.

## SUMMARY

**Objectives:** Temporal lobe epilepsy (TLE) is the most common form of adult localization-related epilepsy and mesial temporal lobe epilepsy (MTLE) is its most frequent epileptic type in adults. The purpose of this study was to evaluate clinical, electrophysiological, and neuroradiological factors which correlate with prognosis in patients with mesial temporal lobe epilepsy (MTLE), aiming to assess the evolution of the disease over time and investigate possible predictors of resistance to AED treatment that can complement official criteria and guidelines.

**Methods:** This was a single centre prospective outcome study in patients with MTLE. We evaluated patients diagnosed and medically treated at the Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies, of Guy's and St. Thomas' NHS Foundation Trust, London, UK, and actively followed up at the outpatient epilepsy clinic from September 2013 to December 2014.

Their family history, clinical characteristics, neurophysiological data (electroencephalography -EEG), neuroimaging, antiepileptic therapy and outcome, were collected and analyzed. All patients were clinically evaluated at least twice for the duration of the study. The population was divided into four groups depending on the frequency of the seizures at last follow up. All variables and outcome measures were compared between the four groups.

**Results:** Eighty three consecutive patients were included. Group 1 (seizure free) included 7 patients, (9 %), Group 2 (rare seizures) included 15 patients (18%), Group 3 (often seizures) comprised 30 patients (36%) and Group 4 (very often seizures) consisted of 31 patients (37%). Groups did not differ significantly in demographic characteristics. There was a strong positive correlation between resistance to therapy and sleep activation on EEG ( $p=0.005$ ,  $x^2=7.6$ ), occurrence of focal to bilateral seizures ( $p=0.007$ ,  $x^2=26.9$ ), ictal automatisms ( $p=0.004$ ,  $x^2=8.3$ ) and number of previously used antiepileptic drugs (AEDs) ( $p=0.002$ ,  $x^2=9.2$ ). No association between febrile convulsions (FC), hippocampal sclerosis (HS) and outcome was found.

**Conclusion:** MTLE is a heterogeneous syndrome. Establishing the factors responsible for and associated with drug resistance is important for optimal management and treatment, as early identification of drug resistance should lead to timely referral for surgical treatment. This prospective study shows that sleep activation on EEG, ictal

automatisms, occurrence of focal to bilateral tonic clonic seizures and increased number of tried AEDs are negative prognostic factors.



# ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ .....	1
ΠΡΟΛΟΓΟΣ .....	4
1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	7
Εισαγωγή.....	8
Σύντομη ιστορική αναδρομή.....	8
Επιδημιολογικά στοιχεία.....	10
Ορισμοί και ταξινομήσεις .....	11
Αιτιολογία της Επιληψίας.....	19
Διαφορική Διάγνωση της Επιληψίας.....	20
Πρόγνωση της Επιληψίας.....	21
Βασικές Θεραπευτικές Αρχές .....	23
Φαρμακοανθεκτική Επιληψία .....	24
Επιληψία του κροταφικού λοβού .....	25
Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του έσω κροταφικού λοβού.....	26
Προσέγγιση στην Αιτιολογία της Επιληψίας του Έσω Κροταφικού λοβού .....	33
Συμπτωματολογία και σημειολογία των επιληπτικών κρίσεων εκ του έσω κροτάφου.....	34
Διαγνωστική Προσπέλαση ασθενούς με Έσω Κροταφική Επιληψία .....	37
Νευρολογική εξέταση .....	37
Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα.....	37
Μεσοκρισικό ΗΕΓ .....	39
ΗΕΓ κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης.....	41
Απεικονιστικές εξετάσεις .....	42
Ιστοπαθολογικά ευρήματα .....	45
Μηχανισμοί επιληπτογένεσης.....	46
2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ .....	48
Σκοπός.....	49
Μέθοδος.....	49
Ερευνητικό κέντρο .....	49
Κριτήρια .....	49
Παρακολούθηση.....	51
Συλλογή δεδομένων.....	51
Ταξινόμηση συχνότητας επιληπτικών κρίσεων.....	58

Appendix .....	60
Στατιστική επεξεργασία .....	60
Αποτελέσματα .....	64
Δημογραφικά χαρακτηριστικά .....	65
Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό .....	66
Κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων .....	68
Νευροαπεικονιστικά δεδομένα.....	71
Ευρήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών.....	71
Αντιεπιληπτική αγωγή.....	74
Κρίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου.....	77
Συζήτηση.....	80
Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά .....	82
Οι πυρετικοί σπασμοί .....	82
Η ψυχιατρική συννοσηρότητα.....	84
Η κλινική σημειολογία των κρίσεων .....	85
Η αμφοτερόπλευρη εξέλιξη της κρίσης .....	86
Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά των κρίσεων .....	89
Τα απεικονιστικά ευρήματα.....	89
Η στέρηση ύπνου ως παράγοντας ενεργοποίησης.....	90
Νυχτερινές κρίσεις και ο ρόλος του ύπνου .....	92
Η υπέρπνοια .....	92
Οι επιληπτόμορφες εκφορτίσεις.....	93
Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα.....	93
Συμπέρασμα .....	94
Περιορισμοί της μελέτης.....	94
Επιμύθιο.....	95
<b>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ (REFERENCES) .....</b>	<b>96</b>

## ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΠΙΝΑΚΩΝ

Πίνακας 1. 1: Ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων (Fischer SR et al 2017) .....	14
Πίνακας 1. 2: Αποτελέσματα μετά τη χορήγηση ΑΕΠ αγωγής (ILAE Consensus 2010) ...	24
Πίνακας 2. 1: Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων.....	66
Πίνακας 2. 2: Η κατανομή των δεδομένων από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων .....	67
Πίνακας 2. 3: Κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων ανά ομάδα ασθενών ..	68
Πίνακας 2. 4: Αμφοτερόπλευρη διάδοση ανάλογα με την συχνότητα κρίσεων (ποσοτική συσχέτιση).....	70
Πίνακας 2. 5: Απεικονιστικά ευρήματα ανά συχνότητα κρίσεων.....	71
Πίνακας 2. 6: Ευρήματα στο video ΗΕΓ .....	72
Πίνακας 2. 7: Ευρήματα στο ΗΕΓ ανά ομάδα ασθενών .....	74
Πίνακας 2. 8: Κατανομή του αριθμού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ανά ομάδα ασθενών.....	76
Πίνακας 2. 9: Κατανομή της πολυεστιακότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε σχέση με την ύπαρξη ή μη νυχτερινών κρίσεων.....	78
Πίνακας 2. 10: Κατανομή ευρημάτων ΗΕΓ ανάλογα με την ύπαρξη ή μη νυχτερινών κρίσεων.....	79

# ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΙΚΟΝΩΝ

Εικόνα 1. 1: Οι πολλαπλοί και ποικίλοι παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη της επιληψίας σε ένα άτομο (Engel, 2008).....	20
Εικόνα 1. 2: Ο έσω κροταφικός λοβός .....	28
Εικόνα 1. 3: Ανατομική εντόπιση του ιπποκάμπου .....	29
Εικόνα 1. 4: Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός.....	29
Εικόνα 1. 5: Λειτουργικές συνδέσεις του ιπποκάμπου .....	30
Εικόνα 1. 6: Νευρωνικά δίκτυα σύνδεσης του έσω κροτάφου με άλλες εγκεφαλικές δομές .....	32
Εικόνα 1. 7: Το διεθνές σύστημα 10-20 τοποθέτησης ηλεκτροδίων.....	37
Εικόνα 1. 8: Κατανομή μεσοκρισικών αιχμών στην έσω κροταφική επιληψία .....	38
Εικόνα 1. 9: Στεφανιαίες T2W1 και FLAIR ακολουθίες (σκληρήυση ιπποκάμπου δεξιά)...	43
Εικόνα 2. 1: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των επιληπτικών κρίσεων .....	53
Εικόνα 2. 2: Θέσεις τοποθέτησης ηλεκτροδίων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20.	54
Εικόνα 2. 3: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής των νευροφυσιολογικών ευρημάτων .	55
Εικόνα 2. 4: St Thomas' Radiology Department .....	57
Εικόνα 2. 5: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής των νευροαπεικονιστικών δεδομένων .....	57
Εικόνα 2. 6: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής της φαρμακευτικής αγωγής .....	58
Εικόνα 2. 7: Καταγραφή του dataset .....	62
Εικόνα 2. 8: Έναρξη στατιστικής επεξεργασίας .....	63
Εικόνα 2. 9: Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων.....	64
Εικόνα 2. 10: Κατανομή του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φύλο.....	65
Εικόνα 2. 11: Αυτοματισμοί ανά ομάδα ασθενών .....	69
Εικόνα 2. 12: Αναλογική κατανομή των αμάδων σε σχέση με την ύπαρξη ή μη αυτοματισμών .....	69
Εικόνα 2. 13: Κατανομή των κρίσεων αμφοτερόπλευρης επέκτασης ανά συχνότητα κρίσεων. ....	70
Εικόνα 2. 14: Κατανομή των ΗΕΓ ευρημάτων στο σύνολο του πληθυσμού.....	73
Εικόνα 2. 15: Κατανομή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο σύνολο (παρελθούσα και τρέχουσα αγωγή) και κατά τη στιγμή της δεύτερης αξιολόγησης.....	75
Εικόνα 2. 16: Απόδοση της κατανομής του αριθμού των φαρμάκων στο σύνολο των ασθενών .....	76
Εικόνα 2. 17: Γράφημα κατανομής νυχτερινών κρίσεων στο σύνολο των ασθενών .....	77
Εικόνα 2. 18: Συσχέτιση των νυχτερινών κρίσεων με την πολυεστιακότητα στο ΗΕΓ .....	78

## ΒΙΟΓΡΑΦΙΚΟ ΣΗΜΕΙΩΜΑ

**ΟΝΟΜΑ:** ΜΑΡΙΑ ΣΤΕΦΑΝΑΤΟΥ

**ΕΠΑΓΓΕΛΜΑ:** ΝΕΥΡΟΛΟΓΟΣ

**ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ:** ΒΑΣΙΛΕΩΣ ΓΕΩΡΓΙΟΥ Β', 11634, ΑΘΗΝΑ, ΕΛΛΑΔΑ

**ΤΗΛΕΦΩΝΟ:** 211 111 2254, 6976786520

**EMAIL:** marwstef@gmail.com

**ΕΚΠΑΙΔΕΥΣΗ** Ειδικότητα Νευρολογίας, Αθήνα, Αιγινήτειο Νοσοκομείο 2016

Μετεκπαίδευση στην Ηλεκτροφυσιολογία και τις Επιληψίες, Guy 's and Saint Thomas' Foundation Trust, London, UK, 2013

Ιατρική Σχολή Αθηνών, 1996-2002

### ΕΡΓΑΣΙΑΚΗ

### ΕΜΠΕΙΡΙΑ

- 04/2016 ως σήμερα** Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης 1<sup>ης</sup> Νευρολογικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Τμήμα Ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
- 10/2014 – 04/2016** Εκπαίδευση στη Νευρολογία στην 1<sup>η</sup> Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
- 09/2013 – 09/2014** Επιστημονικός Συνεργάτης στο Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies, Guy's and Saint Thomas NHS Foundation Trust, London, UK
- 12/2011- 09/2013** Εκπαίδευση στη Νευρολογία στην 1<sup>η</sup> Νευρολογική Κλινική ΕΚΠΑ, Αιγινήτειο Νοσοκομείο, Αθήνα
- 02/2010 – 12/2011** Ιατρικός Σύμβουλος στη Φαρμακευτική Εταιρεία Pfizer Hellas, Αθήνα
- 04/2009 – 02/2010** Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης στη Φαρμακευτική Εταιρεία Wyeth Hellas, Αθήνα
- 04/2008 – 02/2009** Εκπαίδευση στην Ψυχιατρική στο Γενικό Νοσοκομείο Ελευσίνας «Θριάσιο»
- 01/2007 - 04/2008** Άμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης 1<sup>ης</sup> Νευροχειρουργικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα
- 05/2006 - 11/2006** Εκπαίδευση στην Παθολογία στο Γενικό Νοσοκομείο «Παμμακάριστος» Αθηνών
- 02/2004 - 04/2006** Έμισθος Επιστημονικός Συνεργάτης 1<sup>ης</sup> Νευροχειρουργικής Κλινικής ΕΚΠΑ, Νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», Αθήνα
- 05/2003 - 08/2004** Υπηρεσία Υπαίθρου στο Γενικό Νομαρχιακό Νοσοκομείο Μεσολογγίου «Χατζηκώστα»

**ΤΙΤΛΟΣ ΑΠΟΚΤΗΣΗΣ ΕΙΔΙΚΟΤΗΤΑΣ :** Απρίλιος 2016

**ΞΕΝΕΣ ΓΛΩΣΣΕΣ:** Αγγλικά (Άριστα), Γαλλικά (Άριστα)

### **ΜΕΛΟΣ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΩΝ ΕΤΑΙΡΕΙΩΝ**

- Ιατρικός Σύλλογος Αθηνών
- Ελληνική Νευρολογική Εταιρεία
- Ελληνική Εταιρεία Επιληψίας
- Ελληνική Εταιρεία Κλινικής Νευροφυσιολογίας
- Ιατρικός Σύλλογος Ηνωμένου Βασιλείου (GMC registration with license to practice -Ref No: 7454094)

### **ΔΗΜΟΣΙΕΥΣΕΙΣ ΣΕ ΞΕΝΟΓΛΩΣΣΑ ΚΑΙ ΕΛΛΗΝΙΚΑ ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΕΡΙΟΔΙΚΑ**

1. **M. Stefanatou**, S Gatzonis, A Peskostas, G Paraskevas, M Koutroumanidis. *Drug responsive versus drug refractory Mesial Temporal Lobe Epilepsy: A single centre prospective outcome study (in press)*
2. Katsaragakis S, Drimousis PG, Toutouzas K, **Stefanatou M**, Larentzakis A, Theodoraki ME, Stergiopoulos S, Theodorou D. *Traumatic brain injury in Greece: report of a countrywide registry.* Brain Inj. 2010;24(6):871-6.
3. Sakas DE, Panourias IG, Stranjalis G, **Stefanatou MP**, Maratheftis N, Bontozoglou N. *Paroxysmal otalgia due to compression of the intermediate nerve: a distinct syndrome of neurovascular conflict confirmed by neuroimaging.* Case report. J Neurosurg. 2007;107(6):1228-30.
4. Siatouni A, Mpouras T, Boviatsis EJ, Gatzonis S, **Stefanatou M**, Sakas D. *Brain abscess following intracerebral haemorrhage.* J Clin Neurosci. 2007;14(10):986-9.

### **ΕΚΠΑΙΔΕΥΤΙΚΟ ΕΡΓΟ**

- Διδάσκουσα στο μεταπτυχιακό πρόγραμμα Νευροφυσιολογίας του ΕΚΠΑ
- Διδάσκουσα στα ετήσια Προγράμματα Κλινικών Μελετών στο Κολέγιο Deree, Αθήνα, Ελλάδα

### **ΟΜΙΛΙΕΣ ΩΣ ΠΡΟΣΚΕΚΛΗΜΕΝΗ ΟΜΙΛΗΤΡΙΑ**

- «Φαρμακοανθεκτική έναντι μη φαρμακοανθεκτικής έσω κροταφικής επιληψίας», 33ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Αθήνα, Ελλάδα, Ιούνιος 2019
- «Οι σημαντικότερες ανακοινώσεις για την επιληψία στην 70η συνάντηση της AAN», Επιστημονική Συνάντηση: Από το Los Angeles στη Σύρο, Σύρος, Ελλάδα, Ιούνιος 2018

### **ΠΡΟΦΟΡΙΚΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ ΣΕ ΣΥΝΕΔΡΙΑ**

- «Νυσταγμοειδείς κινήσεις οφθαλμών ως επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις», 7ο Πανελλήνιο Συνέδριο Κλινικής Νευροφυσιολογίας, Ηράκλειο Κρήτης, Ελλάδα, Οκτώβριος 2018
- «Traumatic Brain Injury in Greece: report of a countrywide registry», Πανελλήνιο Συνέδριο Χειρουργικής, Αθήνα, Ελλάδα, Νοέμβριος 2010

## ΑΝΑΡΤΗΜΕΝΕΣ ΑΝΑΚΟΙΝΩΣΕΙΣ (POSTERS)

- «Η χρησιμότητα του ΗΕΓ στην παροδική επιληπτική αμνησία», 17ο Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Μάιος 2017
- «Utility of long term EEG in patients with transient epileptic amnesia», 31ο International Congress on Epilepsy, Istanbul, Turkey, September 2015
- «Cortical reflex Focal Motor Seizures in an Adult with Chronic Hemispheric Autoimmune Encephalitis», 11ο European Neurology Congress, Istanbul, Turkey, May 2014
- «Eyelid myoclonia with Absences: a longitudinal clinical video EEG», 11ο European Epilepsy Congress, Stockholm, Sweden, July 2014
- «Estimating the average amount of common information in scalp EEG recordings towards pre-ictal state discrimination», 3rd international workshop on seizure prediction, Freiburg Germany, 2007
- «Χρήση της μικροδιάλυσης σε ασθενείς με επιληψία που υποβάλλονται σε χειρουργική επέμβαση», Πανελλήνιο Συνέδριο Επιληψίας, Θεσσαλονίκη, Ελλάδα, Νοέμβριος 2006
- «Surgical treatment of epilepsy. Presentation of results», 7ο European Epilepsy Congress, Helsinki, Finland, July 2006, Epilepsia 47(S3), 208, 2006
- «Design and development of a Web-based Database System for the management and analysis of epileptic patients data – EPILDA», 7ο European Epilepsy Congress, Helsinki, Finland, July 2006 Epilepsia47(S3):67, 2006
- «Παρουσίαση του πρωτοκόλλου και των αποτελεσμάτων της μονάδας χειρουργικής θεραπείας της επιληψίας της νευροχειρουργικής κλινικής του Πανεπιστημίου Αθηνών στο νοσοκομείο «Ευαγγελισμός», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Λάρισα, Ελλάδα, Μάρτιος 2006
- «Παρουσίαση της δομής και της λειτουργίας ευρείας κλίμακας διαδικτυακής βάσης διαχείρισης και ανάλυσης δεδομένων ασθενών με επιληψία – epilida», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Λάρισα, Ελλάδα, Μάρτιος 2006
- «Περίπτωση ασθενούς με καμπτοκορμία άγνωστης αιτιολογίας», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Λάρισα, Ελλάδα, Μάρτιος 2006
- «Παρουσίαση ασθενούς με ανθεκτική στα φάρμακα μετωπιαία επιληψία χωρίς απεικονιστικά ευρήματα που υποβλήθηκε σε χειρουργική θεραπεία», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευρολογίας, Λάρισα, Ελλάδα, Μάρτιος 2006
- «Εκλεκτική αμυγδαλοϊπποκαμπεκτομή στη χειρουργική θεραπεία της ανθεκτικής στα φάρμακα εστιακής επιληψίας με έσω κροταφική σκλήρυνση. Σύγκριση με πρόσθια κροταφική λοβεκτομή», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευροχειρουργικής, Χαλκιδική, 2006
- «Εξωκροταφική επιληψία: Προεγχειρητική προσέγγιση, σχεδιασμός και πραγματοποίηση χειρουργικής θεραπείας σε 3 ιδιαίτερες περιπτώσεις», 20ο Πανελλήνιο Συνέδριο Νευροχειρουργικής, Χαλκιδική, 2006

## ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Ένα μοναδικό νόσημα έχει το προνόμιο να ονομάζεται «ιερά νόσος». Το νόσημα αυτό έχει ως αντικείμενο την παθολογική λειτουργία του ανθρώπινου εγκεφαλικού φλοιού, του πλέον πολύπλοκου και ανώτερου βιολογικού οργάνου τουλάχιστον απ' όσο γνωρίζουμε σήμερα.

Ως ιερά που είναι, η νόσος συνεχίζει να κρατά καλά κρυμμένα τα μυστικά της στο άβατο της πολύπλοκης παθοφυσιολογίας των νευρωνικών δικτύων.

Συνεχίζει να αντιστέκεται στην εξέλιξη της θεραπευτικής, αφού- τριάντα χρόνια μετά την κυκλοφορία της τρίτης και τέταρτης, πλέον, γενιάς αντιεπιληπτικών φαρμάκων -το ποσοστό των φαρμακοανθεκτικών επιληψιών δεν έχει μεταβληθεί σε σημαντικό βαθμό. Φυσικά, δε γίνεται λόγος για την αντιμετώπιση της διαδικασίας επιληπτογένεσης, της βασικής, δηλαδή, μακροχρόνιας διεργασίας που οδηγεί στην κλινική εμφάνιση της επιληψίας, αφού τα διαθέσιμα φάρμακα παραμένουν ανίσχυρα απέναντι σε ό,τι διαμορφώνει το υπόβαθρο της νόσου.

Η εξέλιξη των διαγνωστικών και τεχνολογικών μεθόδων της τελευταίας τριακονταετίας έχει αυξήσει σαφώς τον αριθμό των επιληπτικών ασθενών που θεωρούνται υποψήφιοι για χειρουργική θεραπεία - υπό την προϋπόθεση πάντα ότι η νόσος τους δεν ελέγχεται από τα φάρμακα.

Κλασικές χειρουργικές εκτομές, επεμβάσεις αποσύνδεσης, εμφυτευόμενες συσκευές διέγερσης περιφερικών νεύρων, συνεχής και κατ' επίκληση εν τω βάθει εγκεφαλικός ερεθισμός, αποτελούν επεμβατικές επιλογές για την αντιμετώπιση των φαρμακοανθεκτικών κρίσεων.

Ένα από τα πλέον κατάλληλα για χειρουργική αντιμετώπιση σύνδρομα είναι η επιληψία του έσω κροταφικού λοβού.

Είναι ίσως το συχνότερο επιληπτικό σύνδρομο και υποστηρίζεται ότι - ιδίως όταν συνοδεύεται από ιπποκάμπεια σκλήρυνση - είναι εξαιρετικά ανθεκτικό απέναντι στην αγωγή.

Τα αποτελέσματα της χειρουργικής αντιμετώπισης της φαρμακοανθεκτικής επιληψίας του έσω κροταφικού λοβού είναι εξαιρετικά, επιτυγχάνοντας μακροχρόνια ελευθερία κρίσεων, βελτίωση της ποιότητας ζωής και διακοπή των συνεπειών ενός εξελισσόμενου επιληπτικού συνδρόμου, σε ποσοστά μεγαλύτερα του 55% των πασχόντων.



Παρά την «κακή» του φήμη ως ανθεκτικό στα φάρμακα το σύνδρομο της επιληψίας του έσω κροταφικού λοβού δεν στερείται «καλοήθων», ανταποκρινόμενων στην αγωγή, μορφών. Οι ασθενείς όμως αυτοί - λόγω της καλής τους πορείας - συνήθως αντιμετωπίζονται στις πρωτοβάθμιες δομές υγείας και δεν καταφεύγουν σε ειδικά κέντρα ή τριτοβάθμια ιδρύματα, από τα οποία προέρχονται οι επιδημιολογικές και άλλες μελέτες.

Η μεγάλη συχνότητα του συνδρόμου, η προτυποποιημένη και καλής πρόγνωσης χειρουργική αντιμετώπισή του σε συνδυασμό με το γεγονός ότι η έγκαιρη χειρουργική παραπομπή οδηγεί σε καλύτερα χειρουργικά αποτελέσματα, καθιστούν αναγκαία την ανάδειξη κλινικών ή εργαστηριακών δεικτών που θα συμβάλλουν στο διαχωρισμό των ανταποκρινόμενων στην αγωγή μορφών του συνδρόμου από τις φαρμακοανθεκτικές .

Σε αυτή την προσπάθεια έχει την φιλοδοξία να συμβάλλει η παρούσα μελέτη.

Τα σχετικά δεδομένα στην διεθνή βιβλιογραφία είναι αμφιλεγόμενα και χωρίς σαφή συμπεράσματα - κυρίως λόγω μεθοδολογικών περιορισμών.

Πιστεύοντας ότι η εξέλιξη στην ιατρική είναι μια συλλογική προσπάθεια, καταθέτουμε μια σειρά στοιχείων, τα οποία αφορούν στην παρακολούθηση ασθενών με επιληψία του έσω κροταφικού λοβού στο Guy's and St. Thomas' Foundation Trust, στο Λονδίνο, στο Ηνωμένο Βασίλειο.

Προφανώς, η μελέτη αυτή δεν θα είχε ολοκληρωθεί ποτέ χωρίς την εποπτεία, τη βοήθεια και την υποστήριξη του Καθηγητή Νευρολογίας και Διευθυντή του Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies, κου Μιχάλη Κουτρομανίδη. Οι γνώσεις του, η προσωπικότητα του, η έμπνευση του, το ήθος και ο σεβασμός του απέναντι σε όλους – συνεργάτες κι ασθενείς - αποτέλεσαν για μένα ένα ουσιαστικό μάθημα γνώσεων κι επαγγελματικής στάσης, αλλά κυρίως στάσης ζωής. Η προστασία, η ευγένεια, η εμπιστοσύνη και η συναδελφικότητα που μου έδειξε με βοήθησαν, δίνοντάς μου την ευκαιρία να εκπαιδευτώ και να εργασθώ σε μια επιστημονική ομάδα υψηλών απαιτήσεων και στόχων.

Τον ευχαριστώ για αυτό που ήταν και συνεχίζει να είναι. Δάσκαλος.

Το προσωπικό του Saint Thomas' Hospital - και ειδικά του Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies - χρήζει ιδιαίτερης μνείας, αφού αποτέλεσε το στιβαρό υπόστρωμα αυτής της μελέτης με τον υψηλό επιπέδου επαγγελματισμό του, τη σοβαρότητα και την αξιοπρέπεια που το χαρακτηρίζει. Τους ευχαριστώ πολύ όλους.

Επίσης, θα ήθελα να ευχαριστήσω τον επιβλέποντα αναπληρωτή καθηγητή ΕΚΠΑ κo Στυλιανό Γκατζώνη για την καθοριστική βοήθεια, την καθοδήγηση και τις πολύτιμες συμβουλές του κατά τη διάρκεια της συγγραφής της μελέτης, καθώς και όλα τα μέλη της επταμελούς επιτροπής για τη θετική τους ανταπόκριση.

Ιδιαίτερη μνεία θα πρέπει να γίνει για τον κo Πεσκώστα Αντώνη, ο οποίος πραγματοποίησε τη στατιστική επεξεργασία κι ανάλυση των δεδομένων αυτής της μελέτης και υπήρξε πολύτιμος συνεργάτης.

Το ότι αφέθηκαν για το τέλος οι ευχαριστίες για όλους τους ασθενείς που δέχθηκαν να συμμετέχουν στην παρούσα μελέτη, είναι ακριβώς για να τονίσει τη βαθιά υποχρέωσή μου απέναντί τους. Ευχαριστίες και υποχρέωση που σηματοδοτούν πλέον την στάση μου απέναντι σε κάθε ασθενή.

## **1. ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## Εισαγωγή

Η επιληψία είναι μια παγκόσμια, διαχρονική ασθένεια και μία από τις πιο συχνές νευρολογικές νόσους. Υπολογίζεται ότι στη Β. Αμερική και την Ευρώπη το 0,7% έως 1,2% του πληθυσμού πάσχει από επιληψία (World Health Organization, 2005). Σε αναπτυσσόμενες ή υποανάπτυκτες χώρες το ποσοστό αυτό είναι πολύ υψηλότερο. Στην Ελλάδα το ποσοστό είναι περίπου 0,7% (Stranjalis et al 2009). Σύμφωνα με έρευνα της Παγκόσμιας Οργάνωσης Υγείας (ΠΟΥ), η επιληψία αντιστοιχεί περίπου στο 1% του συνόλου, ένα ποσοστό ισοδύναμο με τον καρκίνο του μαστού στις γυναίκες και τον καρκίνο του πνεύμονα στους άνδρες (Murray et al 1994).

## Σύντομη ιστορική αναδρομή

Η επιληψία είναι γνωστή από την αρχαιότητα. Ένα Ασσυριο-βαβυλωνιακό γραπτό κείμενο - που χρονολογείται πριν από τρεις χιλιετίες -παρέχει μίαν ακριβή κλινική περιγραφή της νόσου (Labat 1951, Shurlock 1953). Στην Ινδία, την ίδια περίπου εποχή, η επιληψία όχι μόνο είναι γνωστή, αλλά περιγράφεται με μεγάλη ακρίβεια ως «παροξυσμικού χαρακτήρα απώλεια της συνείδησης που συνοδεύεται πάντα από πτώση στο έδαφος». Στην αρχαία Κίνα, στον τόμο ενός συλλογικού ιατρικού συγγράμματος, βρίσκεται η περιγραφή ενός επεισοδίου σπασμών (Pirker 1929).

Στην αρχαία Ελλάδα, η επιληψία ως νοσολογική οντότητα είναι ευρέως γνωστή. Η λέξη «επιληψία», που επικράτησε παγκοσμίως, προέρχεται από το ελληνικό ρήμα «επιλαμβάνω», το οποίο επί νόσου σημαίνει «καταλαμβάνω, προσβάλλω». (Μπαμπινιώτης 2009). Η ορολογία αυτή προήλθε από την ιδέα της «κατάσχεσης» του πνεύματος από θεϊκά -κυρίως δαιμονικά- στοιχεία ως τιμωρία. Λόγω του ότι η επιληπτική κρίση αποτελούσε το πιο ζωηρό παράδειγμα «δαιμονικής κατοχής» ονομάστηκε «ιερά νόσος» κι έλαβε υπερφυσικές διαστάσεις.

Από τότε, η μάχη ανάμεσα στην προκατάληψη και την αποδοχή, την άγνοια και τη γνώση, το μύθο και την επιστήμη, το δαιμονισμό και την ορθολογική θεραπεία ήταν ιδιαίτερα δύσκολη, ενώ δεν έχει λήξει οριστικά μέχρι και σήμερα.

Ο πρώτος επιστημονικός και ορθολογικός λόγος, αρθρώνεται στα Ιπποκράτεια κείμενα περίπου το 400 π.Χ., όπου προσεγγίζεται λογικά και επιστημονικά η νόσος, αμφισβητείται το υπερφυσικό της στοιχείο κι αποδίδεται η προσωνυμία «ιερά νόσος» στην αδυναμία των ανθρώπων να ερμηνεύσουν το αίτιο και την κλινική της εικόνα. Υποστηρίχθηκε ότι η επιληψία είναι μια ασθένεια του εγκεφάλου – «αλλά γαρ αίτιος ο

*εγκέφαλος τούτου του πάθεος*»- που πρέπει να αντιμετωπίζεται με φάρμακα και δίαιτα κι όχι με θρησκευτικά ξόρκια (Ιπποκράτης, *Περί Ιεράς Νόσου-Hippocrates*, Harvard University Press 1967).

Στην Αρχαία Ρώμη τη θεωρούσαν επίσης «ιερή νόσο» (Forster et al 1991), ενώ στην Καινή Διαθήκη παρουσιάζεται ως δαιμονική κατάληψη, όπως στην περίπτωση που ο Ιησούς θεραπεύει τον - κατειλημμένο από τον διάβολο - νέο (Καινή Διαθήκη, Κατά Μάρκον Ευαγγέλιο).

Ο Κέλσος, ο Γαληνός, ο Αρεταίος και άλλοι ιατροί της αρχαιότητας (1ος-2ος αιώνας μ.Χ.) περιέγραψαν με ακρίβεια επιληπτικές κρίσεις, προσπάθησαν να ερμηνεύσουν τα αίτια της νόσου (όπως δημιουργία φλέγματος που βγαίνει από το στόμα) και πρότειναν διάφορες θεραπευτικές προσεγγίσεις (τρυπανισμός) (Galen. *Definitiones medicae* 1821, Aretaeus. *On Epilepsy* 1856)

Η δαιμονολογική αντίληψη, καθώς και το ότι η επιληψία είναι μεταδοτική νόσος, επικράτησαν και στα θεοκρατικά καθεστώτα της Ευρώπης στο Μεσαίωνα, με αποτέλεσμα χιλιάδες άνθρωποι, και κυρίως γυναίκες, να βασανιστούν και να οδηγηθούν στην πυρά (Mc Henry 1969, Beyerstein 1988).

Ενώ ο Διαφωτισμός οδήγησε σταδιακά την Ιατρική προς τον εξορθολογισμό και την έρευνα, η βασιζόμενη στη δεισιδαιμονία ερμηνεία της επιληψίας αποδείχθηκε ιδιαίτερα ανθεκτική. Ο Thomas Willis, ο Charles le Pois, ο William Harvey είναι από τους πρωτοπόρους που υποστήριξαν ότι η αιτία της επιληψίας εντοπίζεται στον εγκέφαλο και οι σπασμοί είναι αποτέλεσμα μηχανικών και χημικών διαταραχών (Willis 1682, Willis 1684, Le Pois 1733, Harvey 1957, Harvey 1959).

Το 19ο αιώνα, ο W. Cullen κάνει μια απόπειρα ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων, εισάγοντας τον όρο «εστιακή επιληψία» (Cullen 1805).

Έπρεπε να περάσουν 2000 χρόνια προκατάληψης έως ότου να επανέλθει η ιπποκράτειος λογική.

Σύγχρονες έννοιες της επιληψίας προέρχονται από το έργο ιατρών και ερευνητών του 19ου αιώνα, από τους οποίους ο σημαντικότερος είναι ο John Hughlings Jackson (1825-1911). Ο Jackson κατανοεί πραγματικά τη φύση της επιληψίας και προσεγγίζει με επιτυχία την παθογένεσή της. Είναι αυτός που – πρώτος - διατυπώνει την άποψη ότι η επιληψία αποτελεί κλινική έκφραση της αιφνίδιας, εκσεσημασμένης και παροδικής εκφόρτισης εγκεφαλικών νευρωνικών σχηματισμών, άρα είναι «σύμπτωμα, παρά νόσος αυτή καθ' εαυτή.» (Jackson JH, 1931).

Ο J.R. Reynolds κατηγοριοποιεί τις επιληπτικές κρίσεις ανάλογα με την αιτία τους και οι Caton και Beck διαπιστώνουν την ύπαρξη ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου σε πειραματόζωα (Shorvon and Sander 1996).

Στις αρχές του 20ού αιώνα, η ηλεκτρική αυτή δραστηριότητα καταγράφεται για πρώτη φορά σε χαρτί από τον H. Berger, και αποκαλείται ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (Gloor 1969). Η εξέταση αυτή αποτελεί ως σήμερα το βασικότερο εργαλείο στη διάγνωση, ταξινόμηση και θεραπεία της επιληψίας.

Σημαντικό σταθμό στην ιστορία της επιληψίας αποτελεί, επίσης, η χρήση των βαρβιτουρικών ως αντιεπιληπτικών σκευασμάτων το 1912 (Youngson 1997).

Σήμερα, ένας μεγάλος αριθμός κλινικών φαινομένων αναγνωρίζονται ως επιληπτικές κρίσεις, μερικές από τις οποίες (π.χ., μυοκλονικές και ατονικές κρίσεις) είναι επί του παρόντος μερικώς κατανοητές κι ενδέχεται να αντικατοπτρίζουν νευρωνικούς μηχανισμούς που είναι κάπως διαφορετικοί από τις παθοφυσιολογικές διεργασίες που παραδοσιακά θεωρούνται επιληπτογόνες.

Η επιληψία, φυσικά, δεν αποτελεί ενιαία νοσολογική οντότητα, ούτε ένα και μόνο σύνδρομο, αλλά ένα ευρύ σύνολο συμπτωμάτων που αναδύονται από δυσλειτουργία μέρους των εγκεφαλικών λειτουργιών, η οποία με τη σειρά της μπορεί να είναι δευτερογενής, απότοκος παθολογικών διεργασιών του νευρικού ιστού.

### **Επιδημιολογικά στοιχεία**

Η επιληψία είναι μία από τις συχνότερες νευρολογικές νόσους και επηρεάζει όλες τις ηλικίες, τις φυλές και τις κοινωνικές τάξεις. Υπολογίζεται ότι 50 εκατομμύρια άνθρωποι πάσχουν από επιληψία και περίπου το 80% αυτών κατοικεί στις υποανάπτυκτες ή αναπτυσσόμενες περιοχές του πλανήτη (Ngugi et al 2010, WHO 2012).

Στις αναπτυγμένες χώρες, 1-2% του γενικού πληθυσμού και 4% των παιδιών πάσχει από επιληψία (Jallon et al 2006). Η επίπτωση της επιληψίας στις αναπτυγμένες χώρες είναι περίπου 50 ανά 100.000 (εύρος 40-70/100.000)(Hauser et al 1993, Annegers et al 1999, McDonald et al 2000, Sander 2003, Folsgren et al 2005), ενώ στις αναπτυσσόμενες χώρες- και σε χαμηλά κοινωνικά και οικονομικά στρώματα- είναι υψηλότερη και κυμαίνεται μεταξύ 100 - 190/100.000 (Sander et al 1996, Heaney et al 2008). Οι τιμές αυτές ποικίλλουν ανάλογα με την ηλικία, το φύλο και τον τύπο των κρίσεων.

Όσον αφορά την ηλικία, το υψηλότερο ποσοστό (100-233/100.000) παρατηρείται σε παιδιά μικρότερα του ενός έτους. Το ποσοστό αυτό μειώνεται σε 60/100.000 στην παιδική ηλικία και κυμαίνεται σε 30-40/100.000 στους εφήβους και τους ενήλικες. Αυξάνεται εκ νέου σε ηλικίες άνω των 65 ετών (100-170/100.000) (Hauser et al 1993, Folsgren et al 2005, Panayotopoulos 2010).

Στις περισσότερες επιδημιολογικές μελέτες φαίνεται ότι η επιληψία είναι συχνότερη στους άνδρες, αλλά σπάνια αυτή η διαφορά είναι στατιστικά σημαντική (Kotsopoulos et al 2002).

Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις είναι συχνότερες στις αναπτυγμένες χώρες, σε ποσοστά 46-68% σε σχέση με τις γενικευμένες που εμφανίζονται σε ποσοστό 16- 39% (Sander et al 1990, Hauser et al 1993, Folsgren et al 1997).

Ο επιπολασμός της επιληψίας είναι 4-10 περιστατικά ανά 1.000 άτομα, σε οποιαδήποτε χρονική στιγμή στις αναπτυγμένες χώρες, ενώ φαίνεται να διπλασιάζεται σχεδόν στις αναπτυσσόμενες (Hauser et al 1993, Sander et al 1996, Picot et al 2008). Η τιμή αυτή είναι υψηλότερη στους άνδρες (ως 1,5/1) (Hauser et al 1993, Folsgren et al 2005).

Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα σε σχέση με τις γενικευμένες σε ποσοστό έως 65% σε όλες τις ηλικίες, 55-83% στους ενήλικες και 42-60% στα παιδιά (Keränen et al 1989, Gioulliani et al 1992, Hauser et al 1993)) Ειδικά για την Ελλάδα, οι δημοσιευμένες μελέτες διαπιστώνουν σχετικά χαμηλή επίπτωση στις νεοδιαγνωσθείσες επιληπτικές κρίσεις (58 ασθενείς ανά 100.000 κατοίκους) (Παπούλιας 1973, Stranjalis et al 2009, Verentzioti et al 2017).

## **Ορισμοί και ταξινομήσεις**

Ο όρος «επιληψία» συμπεριλαμβάνει προφανώς μια ετερογενή νοσολογική οντότητα που, λόγω της ιδιαίτερης ανομοιογένειάς της, έχει κατηγοριοποιηθεί και οριστεί όχι μόνο από τους τύπους των επιληπτικών κρίσεων που εκδηλώνονται, αλλά και από άλλα συναφή κλινικά χαρακτηριστικά.

Συγκεκριμένα επιληπτικά σύνδρομα έχουν ταυτοποιηθεί με βάση τις στερεότυπες χαρακτηριστικές επιληπτικές κρίσεις, το πρότυπο επανεμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων, την ηλικία εμφάνισης, τη συσχέτιση με νευρολογικές και άλλες κλινικές ενδείξεις, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα, το οικογενειακό ιστορικό και την πρόγνωση.

Τα επιληπτικά σύνδρομα κατανέμονται ευρέως σε ιδιοπαθή και συμπτωματικά.

Η επιληψία, η οποία είναι σύμφωνη με την αρχική ελληνική έννοια του όρου «ιδιοπαθής», είναι γενικά καλοήθης, υπό την έννοια ότι δεν συνδέεται με νοητική υστέρηση ή δομικές εγκεφαλικές αλλοιώσεις και άλλες νευρολογικές ανωμαλίες εκτός από επιληπτικές κρίσεις. Γενικά τείνει να αυτοπεριορίζεται ή να ανταποκρίνεται αποτελεσματικά στα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ο γενετικός παράγοντας είναι σημαντικός κι οι εκδηλώσεις, συνήθως, σχετίζονται με την ηλικία (Engel and Pedley 2008).

Οι συμπτωματικές επιληψίες είναι εκείνες στις οποίες οι επιληπτικές κρίσεις είναι συνέπεια μιας αναγνωρίσιμης βλάβης (δομικής ή μεταβολικής) αιτιολογίας. Όταν είναι πιθανόν να υφίσταται υποκείμενη βλάβη, η οποία όμως δεν είναι δυνατόν να ανιχνευθεί με τα διαθέσιμα μη επεμβατικά διαγνωστικά εργαλεία, χαρακτηρίζονται ως κρυπτογενείς ή άγνωστης αιτιολογίας (Engel et al 1991). Ο όρος «κρυπτογενής» απαντάται συχνά στη βιβλιογραφία, αφού παρέμεινε επί μακρόν στην επίσημη κατάταξη της επιληψίας, έως την κατάργηση του στην τελευταία αναθεώρηση της κατάταξης των επιληψιών το 2017 (Fischer et al 2017). Ο όρος χρησιμοποιείται επίσης επιδημιολογικά κυρίως, χωρίς αυτό να αντικατοπτρίζει απόλυτα την παθοφυσιολογία.

Έχουν γίνει επανειλημμένες προσπάθειες ορισμών και ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων και των επιληψιών στο παρελθόν. Η κατάταξη των επιληπτικών κρίσεων όπως προτείνεται από την Διεθνή Λίγκα κατά της επιληψίας (ILAE) έχει αναθεωρηθεί και τροποποιηθεί με το πέρασμα των ετών. Η κατάταξη των επιληπτικών κρίσεων το 1981 (Angeles et al 1981) και των επιληψιών και επιληπτικών συνδρόμων το 1989 (Roger et al 1989) βασιζόταν σε γνώσεις και δεδομένα περασμένων δεκαετιών. Το 2010 και υπό το βάρος των αποκτηθέντων γνώσεων δημιουργήθηκε η ανάγκη να τροποποιηθεί αυτή η κατάταξη (Berg 2010, Berg et al 2011).

Ως επιληπτική κρίση πλέον ορίζεται ένα σύμπτωμα ή μια ομάδα συμπτωμάτων (μεταβολή επιπέδου συνείδησης, κινητικές, αισθητικές, ψυχικές εκδηλώσεις ή σημεία από το αυτόνομο νευρικό σύστημα) με παροδικό χαρακτήρα, που αντανακλά μια μη φυσιολογική παροξυσμική, συγχρονισμένη νευρωνική δραστηριότητα που σχετίζεται με ηλεκτροεγκεφαλογραφικές διαταραχές (Berg et al 2011).

Ο ορισμός αναγνωρίζει ότι προηγούμενες προσεγγίσεις περί μειωμένης ανασταλτικής δράσης των νευρώνων και αυξημένης διεγερσιμότητάς τους αποτελούσαν υπεραπλουστεύσεις, καθώς νεότερα δεδομένα αποδεικνύουν πολύπλοκες λειτουργικές διαταραχές στο δίκτυο επιληπτογένεσης.



Σύμφωνα με τις σύγχρονες απόψεις, η Διεθνής Λίγκα κατά της Επιληψίας κατέληξε το 2014 σε έναν νέο, πρακτικό και κλινικό ορισμό της επιληψίας.

Ως επιληψία ορίζεται «η διαταραχή του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από τη διαρκή προδιάθεση δημιουργίας επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της συγκεκριμένης συνθήκης» (Fischer et al 2014).

Για να χαρακτηριστεί ως επιληψία μια διαταραχή θα πρέπει να ισχύουν τα παρακάτω (Fischer et al 2014):

- 1. Τουλάχιστον δύο απρόκλητες (ή αντανακλαστικές) επιληπτικές κρίσεις που απέχουν μεταξύ τους περισσότερες από 24 ώρες.*
- 2. Μία απρόκλητη (ή αντανακλαστική) επιληπτική κρίση και η πιθανότητα περαιτέρω κρίσεων για την επόμενη δεκαετία σε ποσοστό τουλάχιστον 60%- ανάλογη με το γενικό κίνδυνο υποτροπής μετά από δύο απρόκλητες κρίσεις.*
- 3. Διάγνωση επιληπτικού συνδρόμου*

*Η επιληψία θεωρείται ως «ιαθείσα»*

*A. σε άτομα που έχουν επιληπτικό σύνδρομο εξαρτώμενο από την ηλικία και βρίσκονται πλέον εκτός της αντίστοιχης ηλικίας και*

*B. σε ασθενείς που είναι ελεύθεροι κρίσεων για 10 χρόνια με τα τελευταία 5 έτη χωρίς αντιεπιληπτική αγωγή.*

Σύμφωνα με τα νεότερα δεδομένα (απεικονιστικά, τεχνολογικά, γενετικά), η τελική κατάταξη των επιληπτικών κρίσεων διαμορφώθηκε όπως εκτίθεται στον πίνακα 1.1.

Πίνακας 1. 1: Ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων (Fischer SR et al 2017)

ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ ΤΩΝ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ			
Εστιακής έναρξης		Γενικευμένης έναρξης	Άγνωστης έναρξης
Με διατήρηση συνείδησης	Με προσβολή συνείδησης		
<b>Κινητικές εκδηλώσεις κατά την έναρξη</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Με Αυτοματισμούς</li> <li>• Ατονική</li> <li>• Κλονική</li> <li>• Επιληπτικός σπασμός</li> <li>• Υπερκινητική</li> <li>• Μυοκλονική</li> <li>• Τονική</li> </ul>		<b>Κινητικές</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τονικοκλονική</li> <li>• Τονική</li> <li>• Κλονική</li> <li>• Μυοκλονική</li> <li>• Μυοκλονική-τονική-κλονική</li> <li>• Μυοκλονική-ατονική</li> <li>• Ατονική</li> <li>• Επιληπτικοί σπασμοί</li> </ul> <b>Μη κινητικές (αφαιρέσεις)</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τυπικές</li> <li>• Άτυπες</li> <li>• Μυοκλονικές</li> <li>• Μυοκλονία βλεφάρων</li> </ul>	<b>Κινητικές</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Τονικοκλονικές</li> <li>• Επιληπτικοί σπασμοί</li> <li>• Μη κινητικές</li> <li>• Συμπεριφορική ανάσχεση</li> </ul>
Εστιακής έναρξης και εξελισσόμενη σε αμφοτερόπλευρη τονικοκλονική			Μη κατατάξιμες

Παρατηρείται ότι δε χρησιμοποιούνται πλέον οι όροι «απλή» και «σύνθετη» εστιακή κρίση κι έχουν αντικατασταθεί από τον όρο «εστιακή» με αναλυτική περιγραφή της συμπτωματολογίας. Επίσης ο όρος «δευτεροπαθώς γενικευόμενη κρίση» αντικαταστάθηκε από τον όρο «εξελισσόμενη σε αμφοτερόπλευρη κρίση με σπασμούς».

Όσον αφορά στα επιληπτικά σύνδρομα, η κατάταξή τους διαμορφώνεται ως εξής:

A. Ηλεκτροκλινικά σύνδρομα ανάλογα με την τυπική ηλικία εμφάνισής τους.

B. Διακριτές ομάδες / Χειρουργικά αντιμετωπίσιμα σύνδρομα

Γ. Σύνδρομα που δεν πληρούν τα κριτήρια ένταξης στις δύο προηγούμενες κατηγορίες.

Τα ηλεκτροκλινικά σύνδρομα της νεογνικής ηλικίας περιλαμβάνουν:

- Καλοήθεις νεογνικές κρίσεις
- Καλοήθη οικογενή νεογνική επιληψία (BFNE)
- Σύνδρομο Ohtahara
- Πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια (EME)

Τα ηλεκτροκλινικά σύνδρομα της βρεφικής ηλικίας περιλαμβάνουν:

- Πυρετικούς σπασμούς, επιπεπλεγμένους πυρετικούς σπασμούς (FS+)
- Καλοήθη βρεφική επιληψία
- Καλοήθη οικογενή βρεφική επιληψία
- Σύνδρομο West
- Σύνδρομο Dravet
- Μυοκλονική επιληψία στη βρεφική ηλικία (MEI)
- Μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια σε μη εξελισσόμενες διαταραχές
- Επιληψία της βρεφικής ηλικίας με μεταναστευτικές εστιακές κρίσεις

Τα ηλεκτροκλινικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας περιλαμβάνουν:

- Πυρετικούς σπασμούς, επιπεπλεγμένους πυρετικούς σπασμούς (FS+)
- Πρώιμης έναρξης ινιακή επιληψία της παιδικής ηλικίας (σύνδρομο Παναγιωτόπουλου)
- Επιληψία με μυοκλονικές ατονικές (πρώην αστατικές) κρίσεις
- Αφαιρετική επιληψία της παιδικής ηλικίας (CAE)

- Καλοήθη επιληψία με κεντρικές-κροταφικές αιχμές (BECTS)
- Αυτοσωματική επικρατητική νυχτερινή επιληψία μετωπιαίου λοβού (ADNFLE)
- Όψιμης έναρξης ινιακή επιληψία της παιδικής ηλικίας (Gastaut Type)
- Επιληψία με μυοκλονικές αφαιρέσεις
- Σύνδρομο Lennox-Gastaut (LGS)
- Επιληπτική εγκεφαλοπάθεια με συνεχείς εκφορτίσεις αιχμής – κύματος κατά τη διάρκεια του ύπνου (CSWS)
- Σύνδρομο Landau - Kleffner (LKS)

Τα ηλεκτροκλινικά σύνδρομα της εφηβικής/ενήλικης περιόδου περιλαμβάνουν:

- Εφηβική επιληψία με αφαιρέσεις (JAE)
- Εφηβική μυοκλονική επιληψία (JME)
- Επιληψία με γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις μόνο
- Αυτοσωματική επικρατητική επιληψία με ακοολογικά χαρακτηριστικά (ADEF)
- Άλλες οικογενείς επιληψίες του κροταφικού λοβού

Τα ηλεκτροκλινικά σύνδρομα με ποικίλη ηλικία έναρξης περιλαμβάνουν:

- Οικογενή εστιακή επιληψία με ποικίλες εστίες (παιδική ηλικία ως ενήλικες)
- Προοδευτικές μυοκλονικές επιληψίες (PME)
- Αντανακλαστικές επιληψίες

Οι Διακριτές ομάδες / χειρουργικά αντιμετωπίσιμα σύνδρομα περιλαμβάνουν:

- Επιληψία του έσω κροταφικού λοβού με σκλήρυνση του ιπποκάμπου (MTLE με HS)
- Σύνδρομο Rasmussen
- Γελαστικές κρίσεις με υποθαλαμικό αμάρτωμα
- Ημισπασμώδη – Ημιπληγική επιληψία

Τα σύνδρομα που δεν πληρούν τα κριτήρια ένταξης στις προηγούμενες κατηγορίες περιλαμβάνουν:

- Επιληψίες οφειλόμενες ή οργανωμένες από δομικές-μεταβολικές αιτίες.
- Δυσπλασίες φλοιώδους ανάπτυξης (ημιμεγαλεγκεφαλία, ετεροτοπίες, κλπ)
- Νευροεπιδερμικά σύνδρομα (Οζώδης Σκλήρυνση, Sturge-Weber syndrome, κτλ)
- Όγκους, λοιμώξεις, τραύμα, αγγειώματα, περιγεννητικά συμβάματα, εγκεφαλικά επεισόδια
- Επιληψίες αγνώστου αιτιολογίας

Τέλος, προτείνεται η κατάταξη των επιληψιών ανάλογα με την αιτιολογία τους ως εξής:

- ✦ Γενετικές
- ✦ Δομικές
- ✦ Μεταβολικές
- ✦ Ανοσολογικές
- ✦ Λοιμώδεις
- ✦ Άγνωστες
- ✦ Αταξινόμητες

Οι *γενετικής αιτιολογίας επιληψίες* περιλαμβάνουν χρωμοσωμικές και γονιδιακές ανωμαλίες, χωρίς να είναι απαραίτητα κληρονομούμενες, καθώς συμβαίνουν και de novo μεταλλάξεις.

Οι *δομικής αιτιολογίας επιληψίες* περιλαμβάνουν καταστάσεις, είτε αναπτυξιακές είτε επίκτητες, ως εξής:

- Δυσπλασίες της φλοιώδους ανάπτυξης
- Εστιακή φλοιϊκή δυσπλασία
- Υποθαλαμικό αμάρτωμα
- Οζώδης σκλήρυνση
- Αγγειακές δυσπλασίες
- Σκλήρυνση ιπποκάμπου

- Αγγειακά εγκεφαλικά συμβάντα
- Όγκοι
- Άλλη επίκτητη εγκεφαλική ανωμαλία

Οι *μεταβολικής αιτιολογίας επιληψίες* περιλαμβάνουν συγκεκριμένες μεταβολικές διαταραχές κι ανεπάρκειες όπως:

- Ανεπάρκεια βιοτινιδάσης και διαταραχή στη σύνθεση ολοκαρβοξυλάσης
- Ανεπάρκεια Β9 στον εγκέφαλο
- Διαταραχές της κρεατίνης
- Ανεπάρκεια του μεταφορέα 1 της γλυκόζης (GLUT1)
- Μιτοχονδριακές διαταραχές
- Ανεπάρκεια PNPO/ επιληψία εξαρτώμενη από την πυριδοξίνη.

Οι *ανοσολογικής αιτιολογίας επιληψίες* περιλαμβάνουν τα εξής:

- Σύνδρομο Rasmussen
- Εγκεφαλίτιδα με αντισώματα έναντι του υποδοχέας NMDA
- Αντισώματα έναντι του GAD65/έναντι του υποδοχέα GABA-B/ έναντι του υποδοχέα AMPA
- Αντισώματα έναντι των διαύλων καλίου
- Εγκεφαλοπάθεια αντιδρώσα στα στεροειδή σχετιζόμενη με θυρεοειδοπάθεια
- Σύνδρομο κοιλιόκακης-επιληψίας-εγκεφαλικών επασβεστώσεων

Οι *λοιμώδους αιτιολογίας επιληψίες* οφείλονται στους εξής κυριότερους λόγους:

- Βακτηριακή μηνιγγίτιδα/μηνιγγοεγκεφαλίτιδα
- Ιογενή εγκεφαλίτιδα
- Ελονοσία, τοξοπλάσμωση, νόσο Lyme, σχιστοσωμίαση
- Φυματίωση
- HIV
- Νευροκυστικέρκωση

Οι αγνώστου αιτιολογίας επιληψίες θεωρούνται οι σχετιζόμενες με άλλη λοίμωξη (αναπνευστική ή γαστρεντερική) με πυρετό.

Είναι σημαντικό να επισημανθεί ότι σύμφωνα με την ανωτέρω κατάταξη, ο ευρέως χρησιμοποιούμενος όρος «ιδιοπαθής» αντικαθίσταται από τον «γενετικής αιτιολογίας», η «συμπτωματική επιληψία» από τη «δομικής / μεταβολικής αιτιολογίας» και η «κρυπτογενής» από την «αγνώστου αιτιολογίας».

## **Αιτιολογία της Επιληψίας**

Η προηγούμενη παράγραφος ανέδειξε τα βασικά αίτια επιληψίας όπως αυτά κατατάσσονται από την ILAE.

Τα αίτια όμως των επιληπτικών κρίσεων διαφοροποιούνται σαφώς ανάλογα με την ηλικία.

Στα νεογνά συχνότερα αίτια αποτελούν η ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ, οι μεταβολικές και αναπτυξιακές διαταραχές, ενώ στους εφήβους οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις. Στους ενήλικες, τα συχνότερα αίτια είναι οι όγκοι του εγκεφάλου, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις και η κατάχρηση αλκοόλ, ενώ στα άτομα ηλικίας μεγαλύτερης των 65 ετών τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και τα εκφυλιστικά νοσήματα (Τριανταφύλλου 2012).

Εκλυτικοί παράγοντες των επιληπτικών κρίσεων είναι η στέρηση ή η κακή ποιότητα ύπνου, το αλκοόλ, η μη συμμόρφωση στην αγωγή, η απότομη διακοπή φαρμάκων και η λήψη φαρμάκων δυνητικά επιληπτογόνων (Shorvon et al 2000).

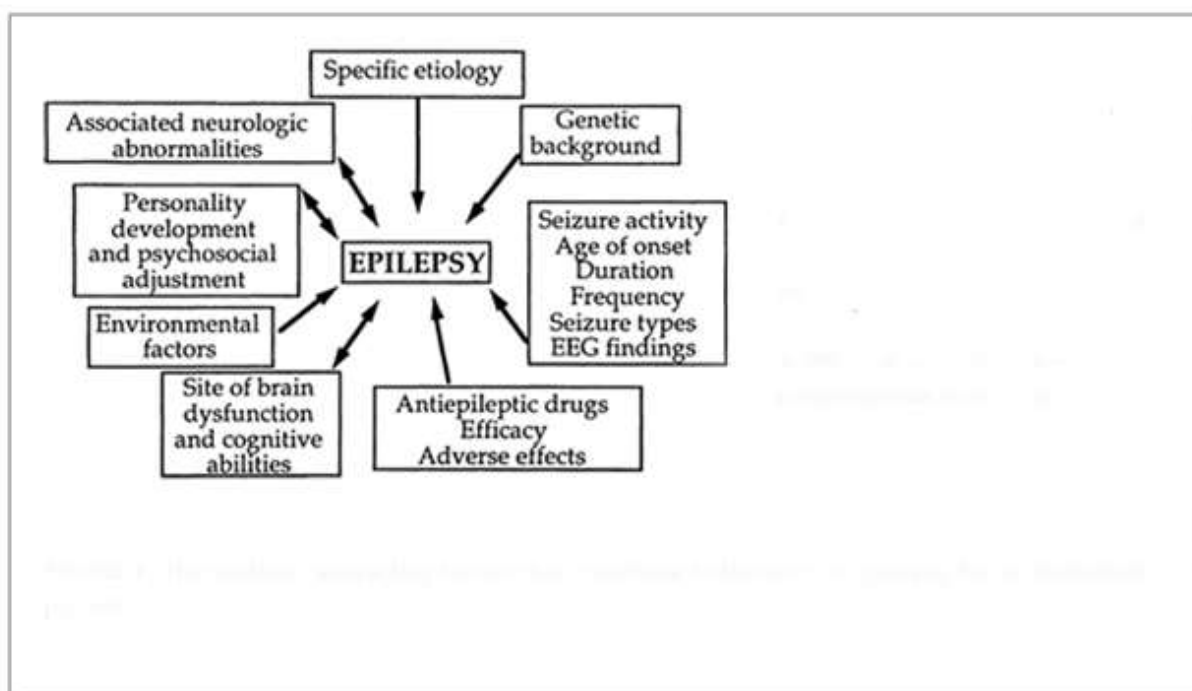
Η κληρονομικότητα της επιληψίας δεν είναι εύκολο να εκτιμηθεί για δύο κυρίως λόγους: α. πρόκειται για μια ετερογενή ομάδα και β. τα περισσότερα δεδομένα βασίζονται σε αναδρομικές μελέτες.

Οι μελέτες έχουν δείξει ότι σε μονοζυγωτικούς διδύμους αν ο ένας πάσχει από επιληψία, ο άλλος έχει 62% πιθανότητα να νοσήσει, σε αντίθεση με τους διζυγωτικούς διδύμους που το ποσοστό ανέρχεται σε 18%. Οι μονοζυγωτικοί δίδυμοι εμφανίζουν σημαντικά αυξημένο κίνδυνο για γενικευμένες επιληψίες (Gram et al 1995).

Όταν ο πατέρας πάσχει από επιληψία, η πιθανότητα το τέκνο του να εμφανίσει επιληψία είναι 1,6%, ενώ όταν η μητέρα πάσχει η πιθανότητα αυξάνεται στο 4,4%. Αν πάσχουν και οι δύο γονείς, η πιθανότητα να νοσήσει το παιδί ανέρχεται στο 20% (Ottman et al 1988).

Ορισμένοι τύποι επιληψίας είναι γενετικά καθορισμένοι και, συνήθως, συνοδεύονται και από άλλες νευρολογικές και συστηματικές διαταραχές. Γενικά, οι κληρονομικές επιληψίες οφείλονται σε χρωμοσωμικές ανωμαλίες ή γονιδιακές μεταλλάξεις και κληρονομούνται ή με απλό μενδελιανό τρόπο μεταβίβασης ή στην πλειοψηφία τους με ποιο σύνθετο και εν πολλοίς άγνωστο τρόπο. Επιληπτικές κρίσεις παρατηρούνται και σε πολυοργανικές διαταραχές (Beghi et al 2004).

Η σύγχρονη προσέγγιση στην ατιοπαθογένεια της επιληψίας εισάγει την έννοια του διπλού χτυπήματος (double hitting). Απαιτείται η επίδραση ενός περιβαλλοντικού παράγοντα σε ένα γενετικά καθορισμένο υπόβαθρο (Love 2005).



**Εικόνα 1. 1: Οι πολλαπλοί και ποικίλοι παράγοντες που επιδρούν στην ανάπτυξη της επιληψίας σε ένα άτομο (Engel, 2008)**

### **Διαφορική Διάγνωση της Επιληψίας**

Αρκετές φορές η διάγνωση της επιληψίας είναι προφανής. Υπάρχουν όμως περιπτώσεις κατά τις οποίες ο ασθενής δεν είναι σε θέση να παρέχει πληροφορίες, δεν υπάρχουν μάρτυρες του επεισοδίου ή τα συμπτώματα και τα ευρήματα του εργαστηριακού ελέγχου είναι ασαφή.

Η λανθασμένη διάγνωση της επιληψίας δεν είναι σπάνια. Υπολογίζεται ότι 20-30% των ασθενών που έχουν διαγνωσθεί με επιληψία σε εξειδικευμένα κέντρα, στην



πραγματικότητα δεν πάσχουν από επιληψία (Γκατζώνης 1995, Chadwick et al 2002, Beghi et al 2004, Bendadis et al 2007).

Η διαγνωστική προσπέλαση των παροξυσμικών διαταραχών είναι ένα από τα δυσκολότερα προβλήματα στην κλινική πράξη. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να κυμαίνονται από μικρής διάρκειας και στοιχειώδη διαταραχή της συνείδησης ως την πλήρη και παρατεταμένη απώλεια συνείδησης με κινητικές εκδηλώσεις, με όλο το ενδιάμεσο φάσμα συμπτωμάτων και κλινικών σημείων από το νευρικό σύστημα.

Προκειμένου να αξιολογηθεί και να χαρακτηριστεί ένα επεισόδιο ως επιληπτικό ή μη, απαιτείται κατά πρώτο και κύριο λόγο η λήψη ενός λεπτομερούς ιστορικού και εν συνεχεία η κλινική εξέταση και ο εργαστηριακός έλεγχος.

### **Πρόγνωση της Επιληψίας**

Σε ένα ποσοστό 75-80% των ασθενών με επιληψία, οι κρίσεις θα ελεγχθούν πλήρως ή ικανοποιητικά με τη διαθέσιμη φαρμακευτική αγωγή (Engel and Pedley 2008). Στο 50% εξ αυτών, οι κρίσεις θα ελεγχθούν σε διάστημα μικρότερο των δύο ετών (Brondie 1997). Σε ένα ποσοστό 20-25% των ασθενών η επιληψία δεν θα ελεγχθεί ποτέ σε ικανοποιητικό βαθμό. Οι ασθενείς αυτοί χαρακτηρίζονται ως πάσχοντες από ανθεκτική επιληψία, η οποία θα συζητηθεί περαιτέρω στα επόμενα κεφάλαια (Engel and Pedley 2008).

Για τη βαρύτητα της νόσου ισχύει σε γενικές γραμμές ότι το 1/3 των ασθενών με ανθεκτική επιληψία κάνει σπάνιες κρίσεις ( $\leq 1$  έτος), το 1/3 κάνει λιγότερες από 1 κρίση/μήνα και το 1/3 κάνει περισσότερες από 1 κρίση/μήνα (Annegers et al 1979).

Όσο ταχύτερα ελεγχθούν οι επιληπτικές κρίσεις, τόσο αυξάνεται η πιθανότητα πλήρους ελέγχου (Annegers et al 1979).

Χειρότερη πρόγνωση φαίνεται να έχουν οι ασθενείς με εστιακή επιληψία και όσοι εμφανίζουν περισσότερους του ενός τύπους κρίσεων (Elves et al 1984).

Καλή πρόγνωση έχουν η ρολάνδειος επιληψία, οι τυπικές αφαιρέσεις και η αντανάκλαστική επιληψία. Κακή πρόγνωση έχουν σύνδρομο της παιδικής ηλικίας, όπως το σύνδρομο Lennox-Gastaut, το σύνδρομο West και σύνδρομο με προϊούσα μυοκλονική επιληψία, η επιληψία που σχετίζεται με οργανικά αίτια, όπως εγκεφαλίτιδες, βαρείες κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, απόστημα, εκφυλιστικές παθήσεις του εγκεφάλου

και κληρονομικές μεταβολικές παθήσεις και, τέλος, η επιληψία σε άτομα με νοητική υστέρηση ή άλλα νευρολογικά νοσήματα (Shorvon 1996).

Ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών (περίπου 30%) με επιληψία εμφανίζει συννοσηρότητα με αρκετές ψυχιατρικές παθήσεις και οργανικά νοσήματα (Gilliam et al 2005). Οι πιο συχνές ψυχιατρικές καταστάσεις που εμφανίζονται σε επιληπτικούς ασθενείς είναι η κατάθλιψη (18-55%), οι αγχώδεις διαταραχές (20%) και οι ψυχώσεις (9%) (Beghi et al 2002).

Οι ασθενείς με επιληψία εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο για καρδιαγγειακές νόσους, υπέρταση, ημικρανία, άνοια, κατάγματα και όγκους εγκεφάλου (Li et al 1997). Η θνησιμότητα των ασθενών με επιληψία υπολογίζεται ότι είναι 2-3 φορές μεγαλύτερη από αυτήν του γενικού πληθυσμού, ανεξαρτήτως αιτίου (Lhatoo et al 2001, Neligan et al 2001). Συγκριτικά, οι δομικές / μεταβολικές επιληψίες (συμπτωματικές) εμφανίζουν υψηλότερο κίνδυνο πρώιμου θανάτου σε σχέση με τις γενετικές (ιδιοπαθείς), ιδίως εκείνες που δεν ελέγχονται επαρκώς με τη φαρμακευτική αγωγή (Lhatoo et al 2005).

Όσον αφορά στα αίτια θανάτου των ασθενών με επιληψία, τα συχνότερα είναι η πνευμονία, οι καρδιακές νόσοι και οι νεοπλασίες (Neligan et al 2010).

Μείζονος σημασίας είναι ότι ποσοστό 1-16% των θανάτων οφείλεται σε ατυχήματα, συνήθως σε πνιγμό και σοβαρά εγκαύματα, ενώ το 10% περίπου συμβαίνει κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης ή status epilepticus (Zielinski et al 1974). Οι ασθενείς με επιληψία, και κυρίως εκείνοι με ανθεκτική επιληψία, εμφανίζουν αυξημένα ποσοστά αιφνιδίου θανάτου (Zielinski et al 1974, Lhatoo et al 2001, Lhatoo et al 2005, Neligan et al 2010).

Ο αιφνίδιος, απρόβλεπτος θάνατος στην επιληψία (Sudden Unexpected Death in Epilepsy, SUDEP) ορίζεται ως ένας «αιφνίδιος, απρόβλεπτος θάνατος σε ασθενή με επιληψία με ή χωρίς ένδειξη προηγούμενης επιληπτικής κρίσης, και αποκλείοντας το status epilepticus, στη νεκροψία του οποίου δεν αποκαλύπτεται ανατομική ή τοξικολογική αιτία» (Zehi et al 2008). Θεωρείται ότι είναι ένα συμβάν που σχετίζεται με τις κρίσεις, αλλά οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί παραμένουν άγνωστοι. Εκτιμάται ότι η επίπτωση του SUDEP είναι 0,35-1,3 θάνατοι /1.000 ασθενείς/έτος σε μεγάλες σειρές ασθενών με επιληψία, αριθμός που αυξάνεται σε 3,5-9,3 ασθενείς/1.000/έτος, σε μελέτες από κέντρα χειρουργικής της επιληψίας (Ficker et al 1998).

Ως παράγοντες κινδύνου προτείνονται η νεαρή ηλικία, η έναρξη των κρίσεων σε μικρή ηλικία, η ανθεκτική επιληψία, η παρουσία γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, το φύλο (άνδρες) και η κατακεκλιμένη θέση την ώρα του θανάτου (Jehi et al 2008).

Δύο είναι οι επικρατέστεροι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που έχουν προταθεί:

- ✓ Η κεντρικού τύπου άπνοια και το οξύ νευρογενές πνευμονικό οίδημα και
- ✓ Η καρδιακή αρρυθμία που προκαλείται από διαταραχές του αυτονόμου κατά τη διάρκεια της κρίσης (Terrence et al 1995).

Στα παιδιά ο αιφνίδιος θάνατος είναι σπάνιος, όταν δεν συνυπάρχει σοβαρή συνοδός νευρολογική πάθηση (Camfield et al 2005).

Ο έλεγχος των κρίσεων μειώνει σημαντικά τη θνησιμότητα στην επιληψία (Jehi et al 2008).

### **Βασικές Θεραπευτικές Αρχές**

Η βασική και πρωταρχική αντιμετώπιση της επιληψίας είναι η χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Σε κάθε περίπτωση, η επιλογή του φαρμάκου γίνεται με βάση το διαγνωσθέντα τύπο των επιληπτικών κρίσεων και το επιληπτικό σύνδρομο. Εν συνεχεία, λαμβάνονται υπόψιν μια σειρά από παράγοντες όπως το φύλο, η ηλικία, τα συνυπάρχοντα νοσήματα, ο τρόπος ζωής του ασθενούς, κ.λπ.

Στόχος της θεραπευτικής αγωγής στην επιληψία οφείλει να είναι η βελτίωση της ποιότητας ζωής των ασθενών, η οποία θα επιτευχθεί με τη μείωση των κρίσεων και την ελαχιστοποίηση των παρενεργειών (Berg and Kelly 2006).

Ως κανόνας, η αντιμετώπιση της επιληψίας θα πρέπει να γίνεται με τη χορήγηση ενός φαρμάκου και σε περίπτωση αδυναμίας ελέγχου των κρίσεων με μονοθεραπεία, να επιχειρείται η αγωγή με συνδυασμό αντιεπιληπτικών σκευασμάτων.

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας αναδεικνύεται το γεγονός ότι ο ένας στους τρεις ασθενείς με επιληψία θα συνεχίσει να εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις παρά τη χορήγηση αντιεπιληπτικών φαρμάκων (Engel 2003). Στην περίπτωση αυτή η επιληψία χαρακτηρίζεται ως φαρμακοανθεκτική.

## Φαρμακοανθεκτική Επιληψία

Η Ομάδα Εργασίας Θεραπευτικού Σχεδιασμού της Διεθνούς Λίγκας κατά της Επιληψίας (Task Force Commission on Therapeutic Strategy of ILAE) προσπάθησε να αποσαφηνίσει τον όρο της φαρμακοανθεκτικότητας. Στόχος ήταν η έγκαιρη αναγνώριση της ανθεκτικότητας στα φάρμακα μέσω της χρήσης αλγορίθμων. Ως φαρμακοανθεκτική χαρακτηρίζεται η επιληψία για την οποία υπήρξε «αποτυχία της θεραπείας να οδηγήσει σε παρατεταμένη ελευθερία από κρίσεις, παρά τη χορήγηση δύο καλά ανεκτών και ορθά επιλεγμένων αντιεπιληπτικών θεραπευτικών σχημάτων» (Kwan et al 2010).

Προτάθηκε ένα απλό σχήμα ταξινόμησης των αποτελεσμάτων μετά τη χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής προκειμένου να διευκρινισθεί και να ποσοτικοποιηθεί ο όρος «αποτυχία της θεραπείας». (Πίνακας 1.2)

**Πίνακας 1. 2: Αποτελέσματα μετά τη χορήγηση ΑΕΠ αγωγής (ILAE Consensus 2010)**

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ		
ΕΛΕΓΧΟΣ ΚΡΙΣΕΩΝ	ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ	ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ
1. ΕΛΕΥΘΕΡΟΣ ΚΡΙΣΕΩΝ	A. ΟΧΙ	1Α
	B. ΝΑΙ	1B
	Γ. ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΟ	1Γ
2. ΑΠΟΤΥΧΙΑ ΑΓΩΓΗΣ	A. ΟΧΙ	2Α
	B. ΝΑΙ	2B
	Γ. ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΟ	2Γ
3. ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΟ	A. ΟΧΙ	3Α
	B. ΝΑΙ	3B
	Γ. ΑΠΡΟΣΔΙΟΡΙΣΤΟ	3Γ

Για τους ασθενείς αυτούς οι προοπτικές που υπάρχουν είναι:

- 1) Η συνέχιση της αγωγής ως έχει με αποδοχή της αναπηρίας λόγω κρίσεων
- 2) Η αναμονή ενός νέου αντιεπιληπτικού φαρμάκου και αλλαγή του δοσολογικού σχήματος
- 3) Η χειρουργική θεραπεία της επιληψίας

Ο όρος «ελεύθερος κρίσεων» απευθύνεται σε εκείνους τους ασθενείς που δεν εμφανίζουν καμία κρίση, συμπεριλαμβανομένης και της αύρας. Κρίσεις που συνδέονται αιτιολογικά με εξωτερικούς παράγοντες (στέρση ύπνου, έμμηνος ρύση, κατανάλωση αλκοόλ κ.ά.) θεωρούνται απόδειξη ανεπαρκούς ελέγχου και αποτυχίας της αγωγής. Αντίθετα, κρίσεις που οφείλονται σε κακή συμμόρφωση του ασθενούς δε λαμβάνονται υπόψιν (Kwan et al 2010).

Ο χαρακτηρισμός της ελευθερίας κρίσεων γίνεται σε συνάρτηση με το χρονικό διάστημα αυτής. Προκειμένου να χαρακτηριστεί ένας ασθενής ελεύθερος κρίσεων ακολουθείται ο «κανόνας των τριών». Ο ασθενής θα πρέπει να παραμείνει ελεύθερος κρίσεων τουλάχιστον για χρονικό διάστημα 3 φορές περισσότερο από το μεγαλύτερο διάστημα που ήταν ελεύθερος κρίσεων πριν από την αγωγή, ή για χρονικό διάστημα μεγαλύτερου του ενός έτους (Kwan et al 2010).

Τονίζεται ότι η ανταπόκριση του ασθενούς στην αγωγή είναι μία δυναμική διαδικασία και όχι μια παγιωμένη κατάσταση. Ο χαρακτηρισμός των κρίσεων ως φαρμακοανθεκτικές, σε ένα συγκεκριμένο χρονικό διάστημα, ισχύει μόνο κατά τη διάρκεια της εκτίμησης και δε συνεπάγεται ότι ο ασθενής δε θα είναι ποτέ ελεύθερος κρίσεων.

### **Επιληψία του κροταφικού λοβού**

Η επιληψία του κροταφικού λοβού είναι ο πιο συχνός τύπος εστιακής επιληψίας στους ενήλικες. Υπολογίζεται ότι η κροταφική επιληψία αποτελεί το 30-35% του συνόλου των επιληψιών (Panayotopoulos 2007). Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν κρίσεις ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή και η χειρουργική της επιληψίας αποτελεί θεραπεία εκλογής (Wiebe et al 2001).

Ο όρος επιληψία του κροταφικού λοβού (TLE) χρησιμοποιήθηκε ευρέως στο παρελθόν για να περιγράψει ένα σύνολο συμπτωμάτων σχετιζομένων με εστιακές κρίσεις με προσβολή της συνείδησης, πιθανής προέλευσης από τον κροταφικό λοβό του εγκεφάλου.

Το 1985 η Διεθνής Κατάταξη των Επιληψιών και των Επιληπτικών Συνδρόμων (Commission on Classification and Terminology of ILAE, 1985) διαχώρισε τις επιληψίες ανάλογα με την πιθανή εντόπιση του λοβού έναρξης και αναγνώρισε ένα σύνδρομο ανατομικά καθοριζόμενο. Εντούτοις, υπήρχε ο κίνδυνος λανθασμένης διάγνωσης, καθώς η τοπογραφική εντόπιση προσδιοριζόταν μόνο από ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα (Engel et al 1984).

Επιπλέον, υπήρχε η κοινή παραδοχή ότι το συχνότερο παθολογικό υπόστρωμα της έσω κροταφικής επιληψίας (mesial TLE-MTLE) είναι η σκλήρυνση του ιπποκάμπου (Hippocampal sclerosis-HS) (Babb et al 1987).

Όλα τα δεδομένα των πρόσφατων ετών, συνηγορούσαν υπέρ της ύπαρξης της έσω κροταφικής επιληψίας με σκλήρυνση ιπποκάμπου (MTLE-HS) ως μια διακριτή νοσολογική οντότητα. (Engel 1992, French et al 1993, Thadani et al 1995, Wieser et al 1993, Williamson et al 1993).

Μια δεκαετία περίπου αργότερα, η Διεθνής Λίγκα κατά της Επιληψίας (ILAE) συγκέντρωσε όλα τα ως τότε διαθέσιμα δεδομένα των μελετών και πραγματοποίησε ένα συμπόσιο ειδικών. Ο σκοπός ήταν η συζήτηση της φυσικής πορείας, της παθογένεσης, των κλινικών συμπτωμάτων, των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών, των νευροψυχολογικών αποτελεσμάτων και των ανατομικών και λειτουργικών απεικονίσεων του εγκεφάλου στην έσω κροταφική επιληψία (Wieser et al 2004).

Τότε, η επιληψία του κροταφικού λοβού σύμφωνα με την ILAE (Kinoshita et al 2008) κατηγοριοποιήθηκε ως:

1. Έσω κροταφική επιληψία (MTLE) που διαχωρίζεται σε:

α. Έσω κροταφική επιληψία με ιπποκάμπειας σκλήρυνσης (MTLE-HS)

β. Έσω κροταφική επιληψία άλλης αιτιολογίας

2. Νεοφλοιώδης κροταφική επιληψία.

Το συμπέρασμα ήταν ότι η MTLE-HS ταξινομήθηκε ως υποκατηγορία του διακριτού συνδρόμου της MTLE, το οποίο μπορεί να οφείλεται σε διάφορα αίτια. Η πρώιμη διάγνωση της MTLE, και ειδικότερα του MTLE-HS, καταγράφεται πια πρωταρχικής σημασίας, καθώς η έγκαιρη χειρουργική αντιμετώπιση προσφέρει τη δυνατότητα ελευθερίας κρίσεων και ψυχοκοινωνικής αποκατάστασης (Wieser et al 1993, Thadani et al 1995, Engel 1996, Wiebe et al 2001, Lee et al 2019).

### **Στοιχεία ανατομίας και φυσιολογίας του έσω κροταφικού λοβού**

Ο έσω κροταφικός λοβός αποτελείται από την αμυγδαλή, τον ιπποκάμπειο σχηματισμό, την αγκιστρωτή έλικα και την παραϊπποκάμπεια έλικα που τα περιβάλλει.

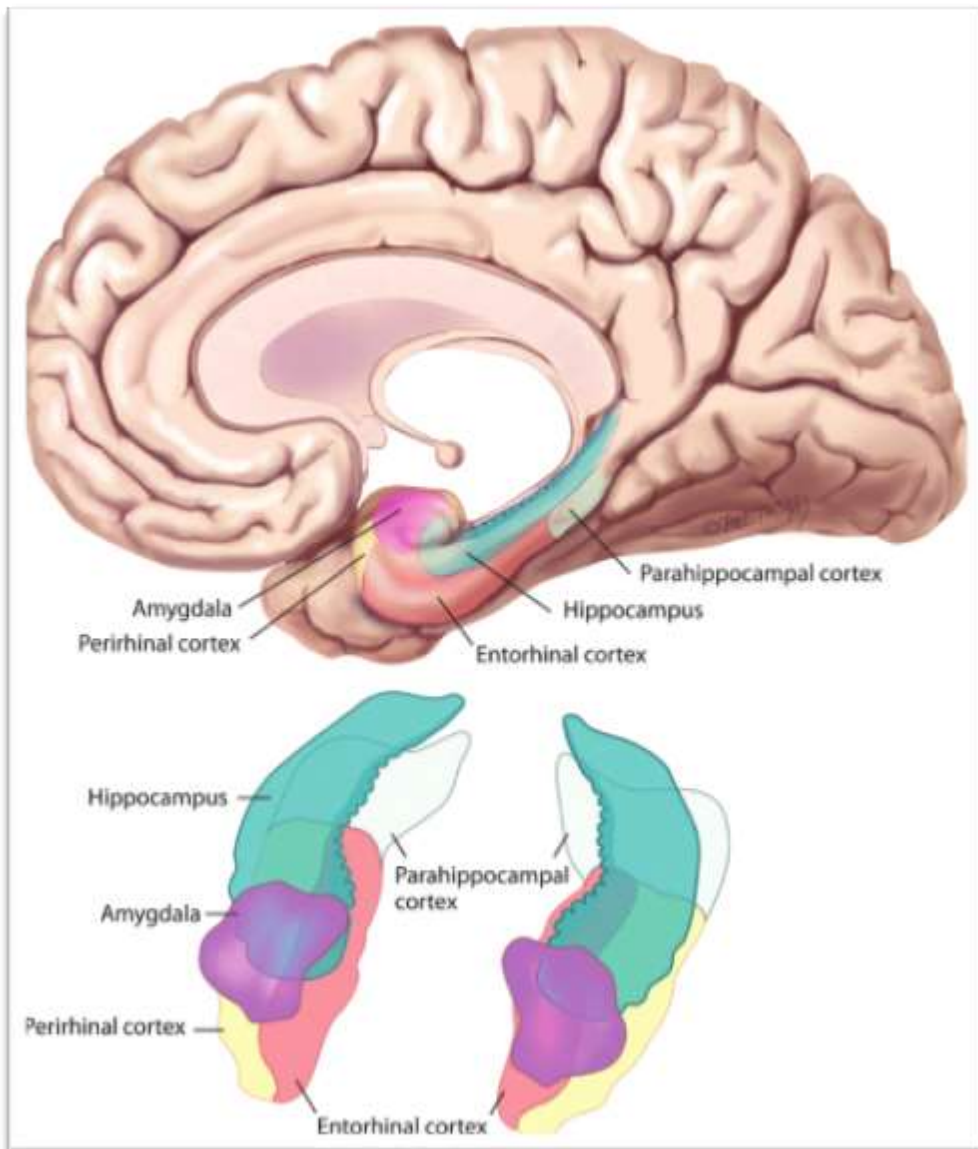
Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός αποτελείται από τον ιππόκαμπο, την οδοντωτή έλικα που αντιπροσωπεύει το ελεύθερο άκρο του εγκεφαλικού χιτώνα, τη σκάφη, το φαιό ταινίδιο και την ψαλίδα. Ο παρακείμενος φλοιός είναι ο ενδορρινικός φλοιός (Broadmann's area

28), που αποτελεί το μεγαλύτερο μέρος της παραϊπποκάμπειας έλικας και εκτείνεται προς τα έσω μαζί με την αγκιστρωτή έλικα.

Το πρόσθιο τμήμα της παραϊπποκάμπειας έλικας σχηματίζεται από τον πρωτογενή οσφρητικό φλοιό. Το πρόσθιο και έσω τμήμα του έσω κροταφικού λοβού σχηματίζεται από τον αμυγδαλοειδή πυρήνα και το πλάγιο όριο της παραϊπποκάμπειας έλικας (Broadmann's area 35) (Armstrong 1993, Van Hoesen 1995). Το υπόθεμα είναι η μεταβατική ζώνη ανάμεσα στον ενδορρινικό φλοιό και τον ιππόκαμπο **(Εικόνα 1.2)**.

Ο ιππόκαμπος έχει επίμηκες σχήμα με δακτυλιοειδή επάρματα. Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός εκτείνεται μέχρι το ουραίο τμήμα του μεσολοβίου. Σε αυτή τη θέση λεπτύνεται και αποτελεί ένα λεπτό πέταλο φαιάς ουσίας, το φαιό ένδυμα του μεσολοβίου, το οποίο επεκτείνεται στην άνω επιφάνεια του μεσολοβίου ως το πρόσθιο άκρο του.

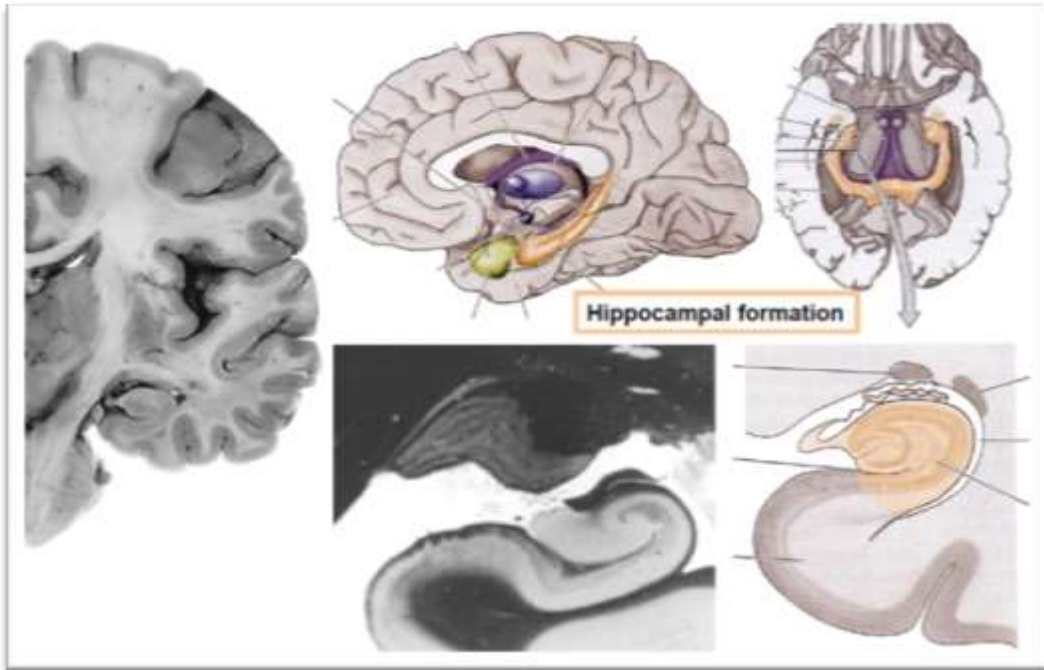
Εκατέρωθεν υπάρχουν δύο λεπτές δεσμίδες: η έσω και η έξω επιμήκης χορδή. Στη ραχιαία επιφάνεια του ιπποκάμπου υπάρχει μια μυέλινη ταινία, η παρυφή του ιπποκάμπου, η οποία κάτω από το μεσολόβιο μεταβαίνει στην ψαλίδα. Η ψαλίδα πορευόμενη τοξοειδώς καταλήγει στα μαστία.



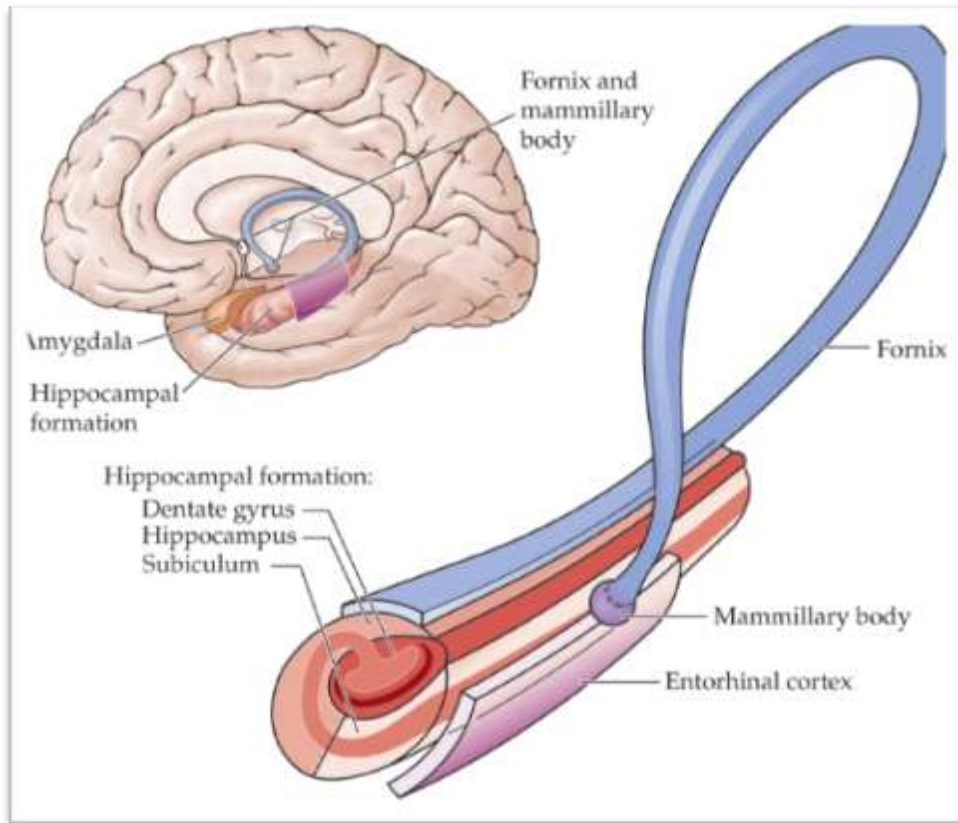
**Εικόνα 1. 2: Ο έσω κροταφικός λοβός**

Σε μετωπιαία διατομή, ο φλοιός του ιπποκάμπου σχηματίζει μια ενδιπλωμένη ταινία, το αμμώνειο κέρας, το οποίο προβάλλει προς την κοιλία. Η οριζόντια διατομή διά του κροταφικού λοβού αποκαλύπτει το κροταφικό και ινιακό κέρας της πλάγιας κοιλίας. Προς τα έσω βρίσκεται η παρυφή του ιπποκάμπου και, κάτωθεν αυτής, η οδοντωτή έλικα που χωρίζεται από την παραίπποκάμπεια έλικα με την ιπποκάμπεια σχισμή. **(Εικόνα 1.3, Εικόνα 1.4)**





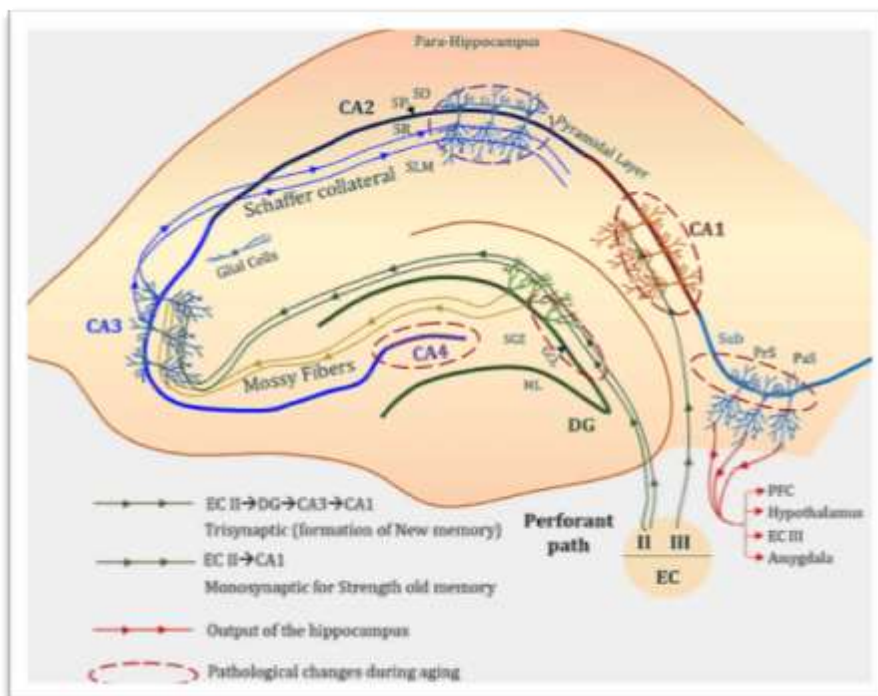
Εικόνα 1. 3: Ανατομική εντόπιση του ιπποκάμπου



Εικόνα 1. 4: Ο ιπποκάμπειος σχηματισμός

Ο φλοιός του ιπποκάμπου διαιρείται σε τέσσερα μέρη: το CA1, που περιέχει δύο στοιβάδες μικρών πυραμοειδών κυττάρων, το CA2 που αποτελεί μια στενή στοιβάδα μεγάλων πυραμοειδών κυττάρων, το CA3 που αποτελεί μια ευρεία χαλαρή στοιβάδα μεγαλύτερων πυραμοειδών κυττάρων και το CA4 που περιέχει την πολύμορφη κυτταρική στοιβάδα της οδοντωτής έλικας και μεγάλα πυραμοειδή κύτταρα (Insausti 1993).

Το βασικό κύκλωμα λειτουργίας του ιπποκάμπου είναι το τρισυναπτικό κύκλωμα, το οποίο επαναλαμβάνεται σε όλο τον επιμήκη άξονα του ιπποκάμπου. Ο εγκεφαλικός φλοιός προβάλλει στη δεύτερη στιβάδα του ενδορρινικού φλοιού και από εκεί μέσω της διαπιτραίνουσας οδού στα κοκκώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας. Από τα κοκκώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας - μέσω των βρυωδών ινών τους (mossy fibers)- η πληροφορία μεταφέρεται στα πυραμιδικά κύτταρα της CA3 περιοχής και τα τελευταία - μέσω των παράλληλων ινών του Schaffer-προβάλλουν στα πυραμιδικά κύτταρα της CA1 περιοχής. Τέλος, τα πυραμιδικά κύτταρα της CA1 περιοχής προβάλλουν άμεσα στον ενδορρινικό φλοιό, διατηρώντας έτσι το κύκλωμα κλειστό. Όλες οι παραπάνω συνδέσεις είναι διεγερτικές (Chang et al 1994, Burwell et al 1995). **(Εικόνα 1.5)**



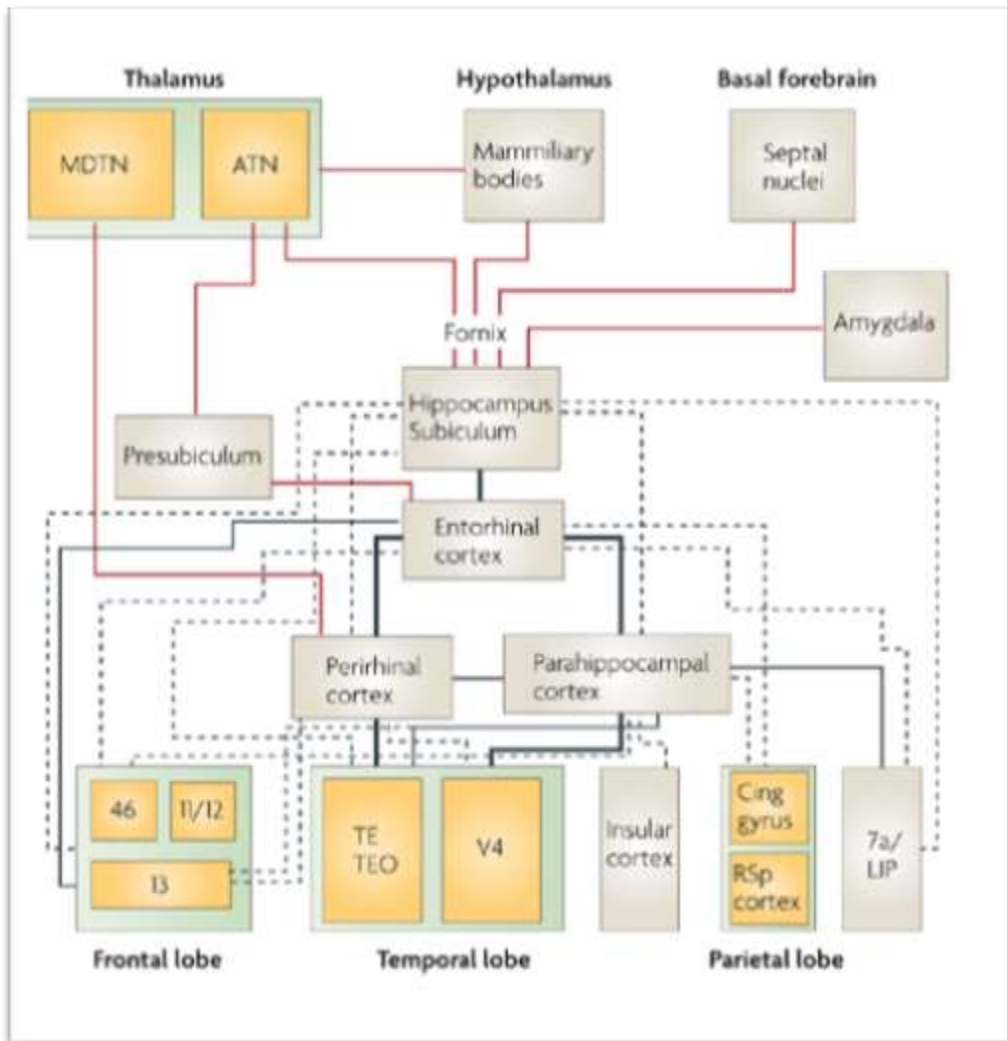
**Εικόνα 1. 5: Λειτουργικές συνδέσεις του ιπποκάμπου**

Η κάθε περιοχή του ιπποκάμπτου δε μεταφέρει πληροφορία μόνο στην αμέσως επόμενη, αλλά και στις παρακείμενες περιοχές του, ενώ έχουν παρατηρηθεί και αλληλεπιδράσεις με νευρώνες της ίδιας περιοχής.

Ο ιππόκαμπος συνδέεται με υποφλοιώδεις δομές, ιδιαίτερα με την περιοχή του διαφράγματος, τον υποθάλαμο, την αμυγδαλή και τον ταινιοειδή πυρήνα. Μέσω των περιοχών αυτών δέχεται προσαγωγές ίνες από το θάλαμο, τον υπομέλανα τόπο, τους πυρήνες της ραφής, την κοιλιακή καλυπτρική περιοχή και το φλοιό (προμετωπιαίο, άνω κροταφική έλικα, νήσο, έλικα του προσαγωγίου, απιοειδή λοβό). Απαγωγές ίνες από τον ιππόκαμπο καταλήγουν στις οσφρητικές περιοχές, το διάφραγμα, την αμυγδαλή, τον επικλινή πυρήνα, τον ταινιοειδή πυρήνα, το κέλυφος του φακοειδούς πυρήνα, το θάλαμο, τον υποθάλαμο και τα μαστία. Διαμέσου του συνδέσμου του ιπποκάμπτου (ή ψαλίδας) οι ιππόκαμποι συνδέονται μεταξύ τους (Sagar and Oxbury 1987, Andersen et al 2007). **(Εικόνα 1.6)**

Η αμυγδαλή ή αμυγδαλοειδής πυρήνας θεωρείται ένας μεταβατικός σχηματισμός μεταξύ φλοιού και πυρήνα και αποτελεί σύμπλεγμα μικρότερων πυρήνων. Βρίσκεται εμπρός, και εν μέρει καλύπτει την κεφαλή του ιπποκάμπτου. Λαμβάνει άμεσα ή έμμεσα ίνες από όλο σχεδόν τον εγκεφαλικό φλοιό, ενώ απαγωγές ίνες συνδέονται με το θάλαμο, τον υποθάλαμο και όλα τα επίπεδα του στελέχους (Andersen et al 2007).

Η κύρια λειτουργία του ιπποκάμπτου αφορά στην έκδηλη μνήμη (σημασιολογική, επεισοδιακή, χωρική). Κατά κύριο λόγο αποτελεί το βασικό σημείο παροδικής αποθήκευσης της μακροχρόνιας μνήμης. Μεταβιβάζει τις πληροφορίες σε άλλες περιοχές του φλοιού για μόνιμη αποθήκευση, μέσω του ενδορρινικού φλοιού (Andersen et al 2007).



**Εικόνα 1. 6: Νευρωνικά δίκτυα σύνδεσης του έσω κροτάφου με άλλες εγκεφαλικές δομές**

MDTN: medial dorsal thalamic nuclei, ATN: anterior thalamic nuclei, LIP: lateral intraparietal area, RSp: retrosplenial.

Οι κόκκινες γραμμές αντιπροσωπεύουν υποφλοιώδεις συνδέσεις, ενώ οι μαύρες φλοιώδεις. Το πάχος των μαύρων γραμμών αντικατοπτρίζει την ισχύ της σύνδεσης (Bird and Burgess 2008)

## Προσέγγιση στην Αιτιολογία της Επιληψίας του Έσω Κροταφικού Λοβού

Αναδρομικές μελέτες από κέντρα χειρουργικής θεραπείας της επιληψίας καταδεικνύουν υψηλό ποσοστό ενός «αρχικού καθοριστικού παράγοντα» (initial precipitating incident) για την ανάπτυξη έσω κροταφικής επιληψίας (Engel and Pedley 2008). Σε αυτούς τους παράγοντες περιλαμβάνονται οι πυρετικοί σπασμοί, το status epilepticus, οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, η περιγεννητική υποξία, οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος και οι όγκοι, συνήθως πριν από την ηλικία των 5 ετών (Engel and Pedley 2008).

Προτάθηκε η άποψη ότι το ιστορικό των πυρετικών σπασμών, ειδικά των επιπεπλεγμένων είναι ο πιο σημαντικός αρχικός παράγοντας εκδήλωσης ανθεκτικής έσω κροταφικής επιληψίας (Rocca et al 1987, Maher et al 1995). Εν τούτοις, σε ένα μεγάλο ποσοστό ασθενών με έσω κροταφική επιληψία δεν αναφέρονται πυρετικοί σπασμοί (Tarkka et al 2003).

Η ηλικία έναρξης των κρίσεων φαίνεται να ενισχύει την υπόθεση ότι η έσω κροταφική επιληψία είναι μία νόσος με αιτιολογικούς παράγοντες. Ο ταχέως αναπτυσσόμενος ιππόκαμπος είναι ιδιαίτερα ευάλωτος στην «τοξικότητα» των κρίσεων στις ηλικίες κάτω των πέντε ετών (Mathern et al 1995). Αυτή η ευπάθεια του ανώριμου εγκεφάλου έχει αποδειχθεί και πειραματικά (Hattori et al 1990).

Αντίθετα, υπάρχει η θεωρία που υποστηρίζει ότι οι πυρετικοί σπασμοί είναι το αποτέλεσμα ενός ήδη διαταραγμένου νευρωνικού δικτύου, το οποίο βρίσκεται στη διαδικασία της επιληπτογένεσης (Fernández et al 1998). Καθώς και οι δύο υποθέσεις έχουν υποστηρικτικές βιβλιογραφικές αναφορές, ο ρόλος του ιστορικού των πυρετικών σπασμών στην έσω κροταφική επιληψία παραμένει αμφιλεγόμενος.

Η έσω κροταφική σκλήρυνση είναι ετερόπλευρη στο 80% περίπου των ασθενών οι οποίοι παραπέμπονται για χειρουργική θεραπεία. Στο υπόλοιπο 20% αναδεικνύεται αμφοτερόπλευρη ιπποκάμπεια σκλήρυνση. Στο 1/3 περίπου των ασθενών με ιπποκάμπεια σκλήρυνση εντοπίζονται δομικές και λειτουργικές διαταραχές εκτός ιπποκάμπου (Wieser et al 2000). Η κατάσταση αυτή χαρακτηρίζεται ως «διπλή παθολογία» (dual pathology). Η επιπλέον βλάβη συνήθως είναι φλοιική δυσπλασία, μικροδυσγενεσία ή όγκος, όπως DNET. Επισημαίνεται ότι οι ασθενείς με «διπλή παθολογία» εμφανίζουν σε μεγαλύτερη συχνότητα αμφοτερόπλευρη ιπποκάμπεια σκλήρυνση (Kuzniecky et al 1999).

Συνήθως, δεν υπάρχει οικογενειακό ιστορικό επιληψίας στις κρίσεις του έσω κροτάφου (Berkovic and Jackson 2000).

Σε μια σειρά 11 οικογενειών με οικογενή έσω κροταφική επιληψία (familial mesial temporal lobe epilepsy), βρέθηκε ότι 18 από 52 ασυμπτωματικά άτομα είχαν αριστερή ή αμφοτερόπλευρη έσω κροταφική σκλήρυνση. Σε 14 εξ αυτών απεικονίστηκε ιπποκάμπεια σκλήρυνση σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου. Σε αυτήν την περίπτωση, η υπόθεση εργασίας είναι η ύπαρξη κάποιου γενετικού παράγοντα που προκαλεί έσω κροταφική επιληψία και εν συνεχεία έσω κροταφική σκλήρυνση, με ή χωρίς πυρετικούς σπασμούς (Engel and Pedley 2008).

Σε νεότερα δεδομένα παρουσιάζεται η ισχυρή θεωρία της πολυγονιδιακής κληρονομικότητας στην οικογενή έσω κροταφική επιληψία (Crompton et al 2010). Η μονογονιδιακή κληρονομικότητα θεωρείται μάλλον σπάνια. Η θεωρία αυτή αναφέρεται στην οικογενή μορφή της νόσου ως ένα μάλλον «καλόηθες» σύνδρομο, σε αντίθεση με την προηγούμενη εντύπωση που την περιέγραφε ως φαρμακοανθεκτική σχετιζόμενη με ιπποκάμπεια σκλήρυνση (Knowlton 2000).

Οι υπόλοιποι ασθενείς με έσω κροταφική επιληψία εμφανίζουν καλοήθεις ή κακοήθεις όγκους (γαγγλιογλοιώματα, DNET, αστροκυτώματα), αγγειακές δυσπλασίες (σηραγγώδη και φλεβικά αγγειώματα, αρτηριοφλεβώδεις δυσπλασίες), φλοιικές δυσπλασίες, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, λοιμώξεις του ΚΝΣ και αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (Engel and Pedley 2008).

### **Συμπτωματολογία και σημειολογία των επιληπτικών κρίσεων εκ του έσω κροτάφου**

Οι ασθενείς με επιληψία του έσω κροταφικού λοβού, ανεξαρτήτως αιτιολογίας, εμφανίζουν:

#### **➤ *Εστιακής έναρξης κρίσεις χωρίς επισκόπηση της συνείδησης-Focal seizures with retained awareness* (απλές εστιακές κρίσεις)**

Είναι η παρουσία κρισικών σημείων και συμπτωμάτων χωρίς προσβολή της συνείδησης. Είναι οι συχνότερες και συμβαίνουν στο 90% των ασθενών (Panayotopoulos 2010).

Πρόκειται συνήθως για σημειολογία προερχόμενη από την περιοχή έναρξης της επιληπτικής δραστηριότητας ή την κοντινότερη σε αυτήν κλινικά εκφραζόμενη φλοιική περιοχή.

Αναφέρεται συχνότερα ένα αιφνίδιο δυσάρεστο αίσθημα στο επιγάστριο, επεκτεινόμενο προς τον τράχηλο (η πλέον χαρακτηριστική αύρα για την έσω κροταφική σκλήρυνση) ή ένα αίσθημα απροσδιόριστου φόβου. Ενδέχεται να εμφανιστούν, επίσης, οσφρητικές και γευστικές ψευδαισθητώσεις, παραισθήσεις και παραμνησίες (*déjà vu/ déjà vécu*). Συχνά εμφανίζονται συμπτώματα από την ψυχική/γνωσιακή σφαίρα (διαταραχή στην αντίληψη του περιβάλλοντος και του σώματος, διαταραχή αντίληψης του χρόνου και ονειρική κατάσταση -«dreamy state») (Panayotopoulos 2007).

Το αίσθημα φόβου και οι οσφρητικές ψευδαισθήσεις προέρχονται κυρίως από την αμυγδαλή (Panayotopoulos 2007).

Οι εστιακές κρίσεις με διατήρηση της συνείδησης ενδέχεται να είναι το μόνο είδος κρίσης αρχικά (κάποιες φορές για αρκετά χρόνια). Διαρκούν από λίγα δευτερόλεπτα ως 1-2 λεπτά.

Το πρώτο σύμπτωμα το οποίο βιώνει ο ασθενής κατά την επέλευση της επιληπτικής κρίσης ονομάζεται αύρα και αποτελεί μίαν εστιακή κρίση χωρίς διαταραχή της συνείδησης. Ενίοτε εμφανίζεται αυτόνομα, ειδάλλως εξελίσσεται στον επόμενο τύπο κρίσης.

➤ **Εστιακής έναρξης κρίσεις με επισκόπιση συνείδησης – focal seizures with impaired awareness** (σύνθετες εστιακές κρίσεις)

Συνήθως εμφανίζονται ως εξέλιξη των προαναφερθέντων με απαραίτητο στοιχείο τη σταδιακή ή αιφνίδια διαταραχή της συνείδησης (Loddenkemper et al 2005).

Η διάρκεια είναι συνήθως 1-3 λεπτά.

Ενδέχεται να εμφανίζονται κατά τη διάρκεια του ύπνου, ενώ σε πάσχουσες γυναίκες ενίοτε σχετίζονται με την έμμηνο ρύση (καταμήνιες κρίσεις).

Τα πρωταρχικά συμπτώματα είναι η ανίχνευση του χώρου με το βλέμμα ή η καθήλωση του βλέμματος, συνεχείς κινήσεις ή – αντίθετα - αναστολή της κινητικότητας και περιστοματικοί αυτοματισμοί. Επίσης, εμφανίζονται στροφή της κεφαλής, αυτοματισμοί των άκρων, δυστονικές θέσεις άκρων, σημεία και συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και εκφορά ήχων ή λόγου.

Οι κρισικοί περιστοματικοί αυτοματισμοί είναι στερεότυποι και περιλαμβάνουν πλατάγιασμα των χειλέων, μασητικές ή καταποτικές κινήσεις και τριγμό των οδόντων.

Η βραδεία στροφή του βλέμματος και της κεφαλής στην αρχή της κρίσης γίνεται ομόπλευρα της ζώνης επιληπτογένεσης, αλλά αντίπλευρα, όταν γίνεται βίαια και κατά την εξέλιξή της και συνήθως σηματοδοτεί επέκταση της επιληπτικής δραστηριότητας στο μετωπιαίο λοβό και εξέλιξη της κρίσης σε αμφοτερόπλευρη (δευτεροπαθής γενίκευση) (Panayotopoulos 2007).

Οι αυτοματικές κινήσεις άκρων περιλαμβάνουν κινήσεις ψαύσης, ελαφρά επαναλαμβανόμενα χτυπήματα των δακτύλων, θωπεία, τριβή ή στερεότυπες άσκοπες κινήσεις και είναι ομόπλευρα της βλάβης.

Οι δυστονικές θέσεις του άνω άκρου εκφράζονται αντίπλευρα της ζώνης επιληπτογένεσης (Loddenkemper et al 2005).

Διαταραχές του αυτονόμου εμφανίζονται πολύ συχνά κατά τη διάρκεια κρίσεων από τον έσω κροταφικό λοβό. Μυδρίαση (συνήθως αμφοτερόπλευρα), ταχυκαρδία και διαταραχές της αναπνοής εμφανίζονται συχνά, ενώ σπανιότερες είναι η βραδυκαρδία, η υπέρταση, η ωχρότητα και η ερυθρότητα (Panayotopoulos 2007).

Διαταραχές λόγου, με κυρίαρχη την αφασία, κατά ή μετά την κρίση, και καθυστερημένη ανάκτηση των αισθήσεων παρατηρούνται σε κρίσεις με έναρξη στο επικρατούν ημισφαίριο, ενώ κανονικός λόγος και ταχύτερη ανάκτηση συνείδησης στο μη επικρατούν (Panayotopoulos 2007).

Σκόπιμη και οργανωμένη κίνηση με το άνω άκρο για ψαύση της ρινός παρατηρείται προς το τέλος της κρίσης και εμφανίζεται στο 50-85% των κρίσεων. Στην πλειοψηφία των ασθενών εκτελείται με το χέρι που είναι ομόπλευρα της εστίας επιληπτογένεσης (Foldvary et al 2001).

Τέλος, ήπια μετακρισική ημιπάρεση ή ασυμμετρία του προσώπου παρατηρείται στο 10% και 70% αντίστοιχα των ασθενών, αντίπλευρα της ζώνης έναρξης (Foldvary et al 2001).

➤ **Εξέλιξη της εστιακής κρίσης σε αμφοτερόπλευρους τονικοκλονικούς σπασμούς – focal to bilateral tonic clonic seizure** (δευτεροπαθής γενίκευση) επέρχεται ακολουθώντας την αλληλουχία της απλής εστιακής που εξελίσσεται σε σύμπλοκη συμπτωματολογία και εν συνεχεία γενικεύεται (Wieser et al 2004).



## Διαγνωστική Προσπέλαση ασθενούς με Έσω Κροταφική Επιληψία

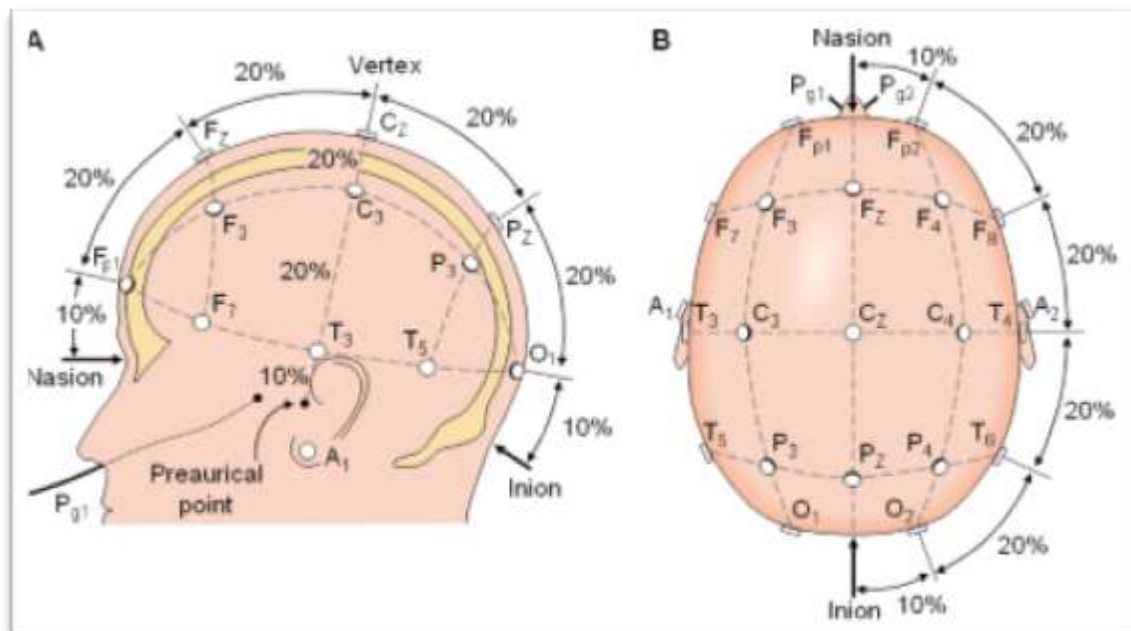
### Νευρολογική εξέταση

Η νευρολογική εξέταση σε ασθενείς με έσω κροταφική επιληψία δεν αναδεικνύει συνήθως παθολογικά ευρήματα. Είναι όμως μείζονος σημασίας για την ανάδειξη συνυπάρχουσας παθολογίας.

### Ηλεκτροεγκεφαλογράφημα

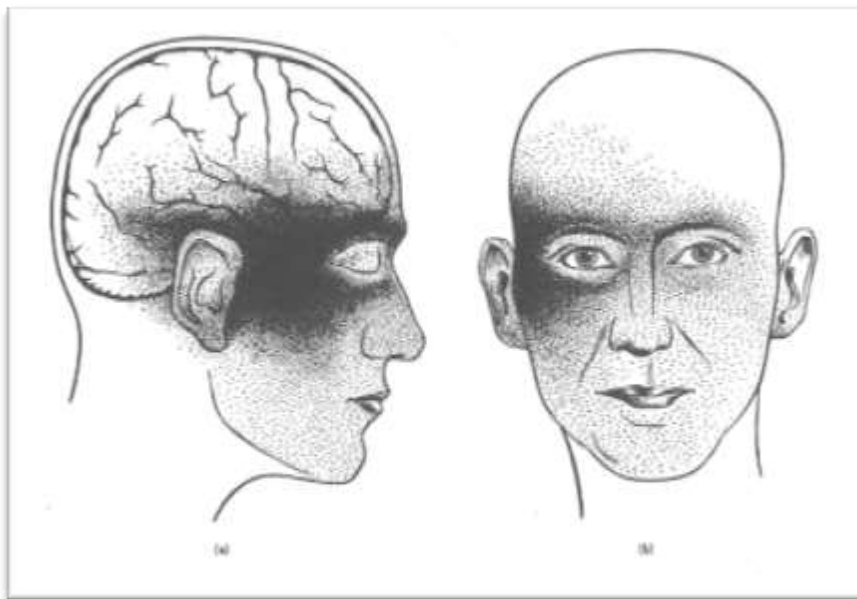
Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) είναι η απόλυτα ειδική εργαστηριακή εξέταση αξιολόγησης των ασθενών με επιληψία.

Τα ευρήματα του ΗΕΓ αποτέλεσαν τη βάση ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων και των τύπων της επιληψίας κατά το παρελθόν (Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of ILAE 1985). Τα ηλεκτρόδια τοποθετούνται σύμφωνα με το καθιερωμένο διεθνές σύστημα τοποθέτησης 10-20 (Jasper 1958). **(Εικόνα 1.7)**



Εικόνα 1. 7: Το διεθνές σύστημα 10-20 τοποθέτησης ηλεκτροδίων

Με αυτήν την τοποθέτηση των ηλεκτροδίων μπορεί να ανιχνευτεί ένα ποσοστό ως 58% των αιχμών (Gibs and Gibs 1952). **(Εικόνα 1.8)**



**Εικόνα 1. 8: Κατανομή μεσοκρισικών αιχμών στην έσω κροταφική επιληψία**

Η ατελής κάλυψη της περιοχής ηλεκτρικής έκφρασης του κροταφικού λοβού, η οποία και επεκτείνεται εκτός της περιοχής που τοποθετούνται τα ηλεκτρόδια, οδήγησε στην προσθήκη επιπλέον ηλεκτροδίων στο σύστημα 10-20 που επιτρέπουν με μεγαλύτερη ακρίβεια την αναγνώριση και τον εντοπισμό των επιληπτόμορφων εκφορτίσεων στον κροταφικό λοβό (Sadler et al 1989).

Με τη χρήση ηλεκτροδίων πλησίον του σφηνοειδούς τμήματος, καθώς και με την επικόλληση ηλεκτροδίων σε ενδιάμεσες θέσεις του συστήματος 10-20, αλλά και σε χαμηλότερες θέσεις εκτός του τυπικού συστήματος 10-20 (π.χ. πρόσθιες κροταφικές περιοχές, μαστοειδείς αποφύσεις, πρόσωπο κ.ά.), συλλέγονται δυναμικά από ευρύτερη περιοχή αυξάνοντας την πιθανότητα καταγραφής ειδικών παθολογικών δυναμικών (Binnie et 1989, Kanner et al 1995).

Στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα εφαρμόζονται ορισμένες τεχνικές «ενεργοποίησης», όπως η υπέρπνοια, τα διαλείποντα φωτεινά ερεθίσματα και η στέρηση του ύπνου, οι οποίες αυξάνουν την πιθανότητα εμφάνισης μεσοκρισικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων. Η υπέρπνοια, αν και είναι ιδιαίτερα χρήσιμη στις γενικευμένες επιληψίες, η δυνατότητα να ενεργοποιήσει εστιακές εκφορτίσεις στις εστιακές επιληψίες είναι περιορισμένη (10%) (Miley and Forster 1977).

Τα φωτεινά ερεθίσματα δεν έχουν ιδιαίτερη θέση στις εστιακές επιληψίες, ενώ η δοκιμασία στέρησης ύπνου έχει θέση τόσο στις γενικευμένες όσο και στις εστιακές επιληψίες (Marks et al 1992).

Τέλος, απαραίτητη θεωρείται η τοποθέτηση ηλεκτροδίων στο θώρακα για ταυτόχρονη ηλεκτροκαρδιογραφική καταγραφή, κυρίως στις μακράς διάρκειας καταγραφές (American Electroencephalographic Society Guidelines in EEG 1986).

### ***Μεσοκρισικό ΗΕΓ***

Στο κλασικό ΗΕΓ αναδεικνύονται οι μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις που καταγράφονται στις πρόσθιες περιοχές των κροταφικών ηλεκτροδίων και αποτελούν το προεξάρχον χαρακτηριστικό της έσω κροταφικής επιληψίας.

Η πρώτη ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή αναδεικνύει μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις στο 50% των ασθενών με επιληψία, ποσοστό που θα ανέλθει σε 90% μετά το δεύτερο ή τρίτο ΗΕΓ (Miley and Forster 1977).

Σε ένα μικρό ποσοστό των ασθενών (5-8%), το ΗΕΓ θα είναι χωρίς ειδικά παθολογικά ευρήματα (American Electroencephalographic Society 1994).

Όταν - σε επαναλαμβανόμενα ΗΕΓ - καταγράφονται μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις αποκλειστικά από μία περιοχή, τότε αυξάνεται η εντοπιστική σημασία της καταγραφής όσον αφορά στη ζώνη επιληπτογένεσης (Holmes et al 1996).

Οι μεσοκρισικές εκφορτίσεις στην έσω κροταφική επιληψία περιλαμβάνουν μη ειδικά ευρήματα, επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (ειδικά ευρήματα) ή και τα δύο (Panayotopoulos 2007).

### ***Μη ειδικά ευρήματα στο ΗΕΓ***

#### **Εστιακή επιβράδυνση του ρυθμού:**

Η καταγραφή αποκαλύπτει βραδεία θ/δ δραστηριότητα ετερόπλευρα ή αμφοτερόπλευρα στις κροταφικές περιοχές.

Η επίμονη παρουσία βραδέων (θ και δ) κυμάτων αποτελεί μη ειδικό εύρημα που ενδέχεται να απαντάται στην κροταφική επιληψία, αλλά και σε άλλες παθολογικές (κυρίως δομικές) καταστάσεις. Η εκτίμηση των άνω νευροφυσιολογικών εικόνων εξαρτάται σημαντικά από τα χαρακτηριστικά τους.

Όταν η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι αρνητική για δομικές αλλοιώσεις, τότε τα βραδέα κύματα χαρακτηρίζονται ως εύρημα σχετιζόμενο με επιληψία (Kaibara and Blume 1988).

Η πλαγιωμένη μεσοκρισική εστιακή παρουσία βραδέων δ κυμάτων που καταγράφεται στον κροταφικό λοβό σε ασθενείς με έσω κροταφική επιληψία έχει σημαντική εντοπιστική διαγνωστική αξία, η οποία συγκρίνεται με αυτή των αιχμών (Blume et al 1993, Koutroumanidis et al 2004).

#### Κροταφική διαλείπουσα ρυθμική δ δραστηριότητα (temporal intermitted rhythmic delta activity – TIRDA):

Πρόκειται για σειρές ρυθμικής δ δραστηριότητας, διάρκειας 4-20 δευτερολέπτων. Είναι πιο ειδική για έσω κροταφική επιληψία (παρουσία σε ποσοστό έως και 90%) και συχνά συνδυάζεται με επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (Geyer et al 1999). Θεωρείται ίσης κλινικής σημασίας με τις επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (Koutroumanidis 2004, Stern 2013).

#### **Ειδικά ευρήματα (Επιληπτόμορφες εκφορτίσεις) στο ΗΕΓ**

##### Συμπλέγματα αιχμής-κύματος, Αιχμές και Αιχμηρά κύματα:

##### *Μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις*

Οι θεωρούμενες ως τυπικές επιληπτικές εκφορτίσεις είναι η γνήσια αιχμή, η βραδεία αιχμή, το αιχμηρό κύμα και το σύμπλεγμα αιχμής/αιχμηρόμορφου κύματος με αρνητική πολικότητα που ακολουθείται συνήθως από βραδύ κύμα (σύμπλεγμα αιχμής-κύματος) και προέχει του υποστρώματος (Stern 2013).

Οι αιχμές από τις πρόσθιες κροταφικές περιοχές εμφανίζουν τη μέγιστη αρνητικότητα στα F7, F8, στα ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο πρόσωπο, καθώς και τα διασφηνοειδικά ηλεκτρόδια (Engel 1992, Ebner and Hoppe 1995).

Σε μια μελέτη - κατά την οποία διενεργήθηκε ταυτόχρονα ενδοκράνια και επιφανειακή καταγραφή - διαπιστώθηκε ότι, όταν καταγράφονταν αιχμές αρνητικής πολικότητας από τα διασφηνοειδικά ηλεκτρόδια, υπήρχε ταυτόχρονη καταγραφή θετικών αιχμών από τον ιππόκαμπο (Ives et al 1996). Οι αιχμές που καταγράφονται με το μέγιστο δυναμικό στα διασφηνοειδικά ηλεκτρόδια, συνήθως, αφορούν σε κρίσεις με έναρξη από τον έσω

κρόταφο, αλλά και σε κρίσεις από τον κροταφικό νεοφλοιό και την προμετωπιαία περιοχή (Ives et al 1996).

Ο ύπνος αυξάνει τη συχνότητα των μεσοκρισικών αιχμών, κυρίως κατά το NREM στάδιο (Halasz 2013). Για το λόγο αυτό, η καταγραφή κατά τη διάρκεια του ύπνου προσθέτει περισσότερα στοιχεία σε σχέση με την ημερήσια καταγραφή (Malow et al 1997). Περίπου το 30% των ασθενών με έσω κροταφική επιληψία εμφανίζει αμφοτερόπλευρες ασύγχρονες αιχμές ή αιχμηρά κύματα, κυρίως στον NREM ύπνο (Engel 1992, Ebner and Hoppe 1995), ενώ πλαγιωμένες μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις καταγράφονταν κυρίως στην εγρήγορση και στον REM ύπνο. Η επίμονη εμφάνιση πλαγιωμένων αιχμών στον ύπνο αυξάνει την εντοπιστική σημασία της καταγραφής αναφορικά στη ζώνη επιληπτογένεσης (Halasz 2013).

### ***HEΓ κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης***

Σε ασθενείς με αρνητική μαγνητική τομογραφία και μη εντοπιστικές μεσοκρισικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις, η ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή κατά τη διάρκεια της κρίσης παρέχει τα πιο σημαντικά στοιχεία για την έναρξη των κρίσεων στην έσω κροταφική επιληψία.

Το HEΓ στην αύρα ή κατά την κλινική έναρξη των κρίσεων δεν είναι συνήθως ειδικό (Williamson et al 1993).

Σε μερικές περιπτώσεις κατά την έναρξη της κρίσης παρατηρείται χαμηλού δυναμικού ταχεία δραστηριότητα με εστιακή επιπέδωση του διαγράμματος. Η δραστηριότητα αυτή καταγράφεται στο 25% των ασθενών και δεν έχει εντοπιστική αξία (Stern 2013).

Επίσης, στο 15% των ασθενών παρατηρούνται ημιτονοειδή κύματα και επαναλαμβανόμενες εκφορτίσεις (Blume and Kaibara 1993).

Στα διασφηνοειδικά ηλεκτρόδια, αλλά και στο HEΓ επιφανείας έχει αναφερθεί «start-stop-start» πρότυπο κατά την έναρξη της κρίσης (Blume and Kaibara 1993, Atalla et al 1996).

Εστιακή ρυθμική αιχμηρόμορφη δραστηριότητα με συχνότητα 5-10 Hz έχει καταγραφεί στο 82-94% των ασθενών με έσω κροταφική επιληψία (Stern 2013). Η δραστηριότητα αυτή εμφανίζεται στα πρώτα 30 δευτερόλεπτα μετά τα πρώτα κλινικά συμπτώματα ή σημεία της κρίσης και παρατηρείται στα ηλεκτρόδια που καλύπτουν τον κρόταφο με

95% ειδικότητα εντοπισμού της έναρξης της κρίσης (Williamson et al 1993, Atalla et al 1996).

Επιπρόσθετα, οι μετακρισικές αλλαγές στο ΗΕΓ μπορούν να προσφέρουν σημαντικές πληροφορίες για την έναρξη των κρίσεων (Stern 2013).

Μετά το πέρας της κρίσης παρατηρείται ενίοτε αμφοτερόπλευρη ή ετερόπλευρη επιβράδυνση του διαγράμματος. Η ετερόπλευρη επιβράδυνση ανιχνεύεται στα 2/3 των κρίσεων και έχει εντοπιστική αξία, αφού καταγράφεται στην ίδια πλευρά με την έναρξη της κρίσης (Jan et al 2001).

### **Απεικονιστικές εξετάσεις**

Μια σειρά απεικονιστικών εξετάσεων παρέχει πληροφορίες για την έσω κροταφική επιληψία.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) παραμένει ως σήμερα η πιο ειδική και ευαίσθητη μέθοδος απεικόνισης της έσω κροταφικής σκλήρυνσης και γενικότερα δομικών βλαβών που σχετίζονται με την επιληψία (Wieser 2004).

Σε σειρά από μελέτες έχει προσδιοριστεί ότι η MRI εμφανίζει 90% ευαισθησία και 85% ειδικότητα στη διάγνωση της έσω κροταφικής σκλήρυνσης (Watson et al 1997, Bronen et al 1997). Η MRI χρησιμοποιείται στην επιλογή των κατάλληλων υποψηφίων για τη χειρουργική θεραπεία της επιληψίας στις κατευθυνόμενες εκτομές και επιβεβαιώνει την έκταση της εκτομής μετεγχειρητικά (Willie et al 1998). Για τη διάγνωση της έσω κροταφικής σκλήρυνσης χρησιμοποιούνται ειδικά διαμορφωμένα πρωτόκολλα (Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy 1998), σύμφωνα με τα οποία απαιτούνται υψηλής ευκρίνειας στεφανιαίες T1, T2 και FLAIR ακολουθίες σε μαγνητικό τομογράφο τουλάχιστον 1,5 Tesla. Οι τομές θα πρέπει να είναι κάθετες στον επιμήκη άξονα του ιπποκάμπτου, ακολουθώντας την έσω στροφή που κάνει ο άξονας του ιπποκάμπτου στο πρόσθιο τμήμα του (Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy 1998).

Τα ευρήματα σε ασθενείς με έσω κροταφική σκλήρυνση περιλαμβάνουν ατροφία του ιπποκάμπτου σχηματισμού και αυξημένη ένταση σήματος στον έσω κρόταφο (Dinner et al 1998, Howe et al 2010).

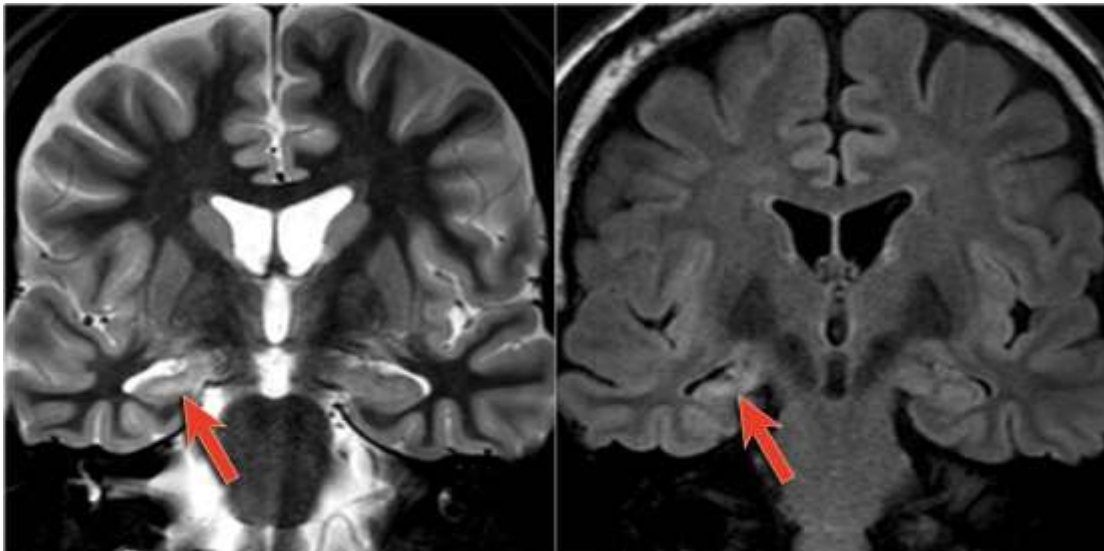
Η ατροφία του ιπποκάμπτου σχηματισμού αναδεικνύεται στην T1 ακολουθία στο στεφανιαίο επίπεδο και το αυξημένης έντασης σήμα στην T2 ή/και στη FLAIR ακολουθία

στις στεφανιαίες τομές. Οι στεφανιαίες τομές είναι οι πλέον κατάλληλες, διότι μπορεί να συγκριθούν οι δύο ιπποκάμποι. **(Εικόνα 1.9)**

Η έσω κροταφική σκλήρυνση είναι συνήθως ετερόπλευρη, αν και δεν αποκλείονται οι περιπτώσεις εκείνες στις οποίες απεικονίζεται συμμετρικά αμφοτερόπλευρη βλάβη (Wieser 2004).

Συνοπτικά τα ευρήματα στην έσω κροταφική σκλήρυνση είναι (Wieser 2004):

- Ατροφία, η οποία ανιχνεύεται στο 90-95%
- Απώλεια της αρχιτεκτονικής του ιπποκάμπου στο 65%
- Αυξημένο σήμα στις T2 ακολουθίες στο 80-85%
- Μειωμένο σήμα στις T1 ακολουθίες ως 90%



**Εικόνα 1. 9: Στεφανιαίες T2W1 και FLAIR ακολουθίες (σκλήρυνση ιπποκάμπου δεξιά)**

Η MRI δίνει, επίσης, σημαντικές πληροφορίες για την έσω κροταφική σκλήρυνση με συμπληρωματικές τεχνικές, όπως είναι η μέτρηση του όγκου του ιπποκάμπου (MRI-volumetry) και την πυκνότητα νερού (MRI-relaxometry) (Callen et al 2001, Van Paesschen 2004).

Αν και η MRI είναι ο απεικονιστικός έλεγχος εκλογής, σε ποσοστό 10-20% δεν αναδεικνύει ήπιες αλλοιώσεις σκλήρυνσης, οι οποίες ανιχνεύονται στις παθολογοανατομικές εξετάσεις (Wieser 2004).

Επιπρόσθετα, η MRI απεικονίζει διαταραχές του όγκου (ατροφία) και της έντασης σήματος (αύξηση στην T2, μείωση στην T1) σε δομές εκτός ιπποκάμπτου, συνήθως ομόπλευρα με τον παθολογικό ιππόκαμφο.

Τα πιο συνηθισμένα ευρήματα είναι (Wieser 2004):

- Ατροφία της αμυγδαλής, του κροταφικού νεοφλοιού, της ψαλίδας της νήσου, του θαλάμου και της βάσης του μετωπιαίου λοβού ομόπλευρα της έσω κροταφικής σκλήρυνσης
- Ατροφία του αντίπλευρου ιππόκαμπτου
- Διεύρυνση του ομόπλευρου ή αντίπλευρου κέρατος της πλάγιας κοιλίας
- Διάχυτη ατροφία του ημισφαιρίου ομόπλευρα (σπάνια).

Σε περιπτώσεις ασθενών με αρνητική MRI είναι δυνατόν να πραγματοποιηθεί περαιτέρω απεικονιστικός έλεγχος προκειμένου να επιβεβαιωθεί η κλινική και ηλεκτροεγκεφαλογραφική διάγνωση.

Η τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PETScan) αναδεικνύει μειωμένο μεταβολισμό της γλυκόζης στον πρόσθιο κροταφικό λοβό, ομόπλευρα με την έσω κροταφική σκλήρυνση, αλλά και σε άλλες γειτονικές περιοχές όπως τη νήσο, το θάλαμο και τα βασικά γάγγλια (Wieser 2004). Η ευαισθησία του PET στην έσω κροταφική σκλήρυνση είναι 60-90% ανάλογα με την υποκείμενη βλάβη (Spanaki et al 2000).

Η τομογραφία εκπομπής μονήρους φωτονίου (SPECT), μεσοκρυσικά ή κυρίως κατά τη διάρκεια της κρίσης, χαρτογραφεί τις περιοχές έναρξης και διάδοσης της κρίσης, μελετώντας την υπεραϊμάτωση ή υποαϊμάτωση των περιοχών αυτών (Kim and Mountz 2011).

Στην έσω κροταφική σκλήρυνση διαπιστώνεται υπεραϊμάτωση στον ομόπλευρο πρόσθιο κροταφικό λοβό και σε εξωκροταφικές περιοχές (μετωπιαίος, βρεγματικός, ινιακός λοβός, βασικά γάγγλια και θάλαμος) (Kim and Mountz 2011).

Ο ανασυνδυασμός SPECT και MRI (SISCOM) βελτιώνει την αξιολόγηση των ευρημάτων και μειώνει την πιθανότητα λανθασμένης διάγνωσης (Wieser 2004).

Η ειδικότητα και ευαισθησία του κρυστικού SPECT αγγίζει το 90% σε ετερόπλευρη σκλήρυνση και μόλις το 55% σε αμφοτερόπλευρη (Velasco et al 2002).

Άλλες απεικονιστικές τεχνικές που χρησιμοποιούνται είναι: Η μαγνητική φασματοσκοπία (MRS), η οποία μελετά τη μείωση του N-ακετυλοασπαρτικού (NAA) ως δείκτη της ακεραιότητας των νευρώνων, με ειδικότητα και ευαισθησία 60-90% στην έσω



κροταφική σκλήρυνση (Connolly et al 1998,) το μεσοκρισικό PET με  $^{11}\text{C}$  flumazenil για τη μελέτη των κεντρικών υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών και η μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG), η κεντρική ιδέα της οποίας είναι ο εντοπισμός των μαγνητικών διπόλων που υποδεικνύουν τη συγχρονισμένη ηλεκτρική δραστηριότητα ενός μεγάλου αριθμού κυττάρων (Wieser 2004).

### **Ιστοπαθολογικά ευρήματα**

Πριν από την ανακάλυψη της MRI, η έσω κροταφική σκλήρυνση ήταν δυνατόν να διαγνωσθεί με βεβαιότητα μόνο από την εξέταση του ιστολογικού παρασκευάσματος.

Με βάση δεδομένα από μεγάλες σειρές ασθενών που χειρουργήθηκαν για επιληψία του έσω κροταφικού λοβού, τα ιστοπαθολογικά ευρήματα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες (Blümcke et al 2012):

#### ***Σκλήρυνση του ιπποκάμπου***

Στην πρώτη ομάδα ασθενών διαπιστώθηκε σοβαρή ετερόπλευρη ατροφία του ιπποκάμπου σε ποσοστό περίπου 60%.

Ο ιππόκαμπος των ασθενών αυτών παρουσίαζε στερεότυπες αλλοιώσεις με τμηματική απώλεια νευρικών κυττάρων στις περιοχές CA1 και CA4, ενώ η περιοχή CA2 και τα κοκκώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας ήταν πιο ανθεκτικά.

Βάσει των ανωτέρω αλλοιώσεων, η έσω κροταφική σκλήρυνση ταξινομείται πλέον σε πέντε ομάδες (Blümcke et al 2012):

1. Χωρίς σκλήρυνση ιπποκάμπου: < 10% απώλεια κυττάρων σε όλες τις περιοχές (19% των ασθενών)
2. Τύπος 1α: Κλασική έσω κροταφική σκλήρυνση: > 80% απώλεια κυττάρων στη CA1 (19% των ασθενών)
3. Τύπος 1β: Σοβαρή έσω κροταφική σκλήρυνση: > 80% απώλεια κυττάρων σε CA1, CA4 και > 70% CA3 (53% των ασθενών)
4. Τύπος 2: CA1 σκλήρυνση: > 80% απώλεια κυττάρων σε CA1, < 30% στις υπόλοιπες (5% των ασθενών)
5. Τύπος 3: CA4 σκλήρυνση: > 50% απώλεια κυττάρων σε CA4, < 30% στις υπόλοιπες (4% των ασθενών)

Ασθενείς με έσω κροταφική επιληψία χωρίς σκλήρυνση ιπποκάμπου και οι ασθενείς τύπου 1α και 1β εμφανίζουν καλύτερη πρόγνωση (71-73% παραμένουν ελεύθεροι

κρίσεων), σε σχέση με τους τύπους 2 και 3 (50% και 28% αντίστοιχα) ένα έτος μετά τη χειρουργική θεραπεία (Blümcke et al 2012).

Άλλο ένα σημαντικό χαρακτηριστικό είναι η παρουσία πυκνής ινώδους αστρογλοίωσης με απώλεια νευρικών ινών που αφορά σε όλα τα τμήματα, η οποία οδηγεί σε συρρίκνωση και σκλήρυνση του ιστού (Blümcke et al 2012).

Επιπλέον, οι περισσότεροι ασθενείς με ιπποκάμπεια σκλήρυνση, εμφανίζουν απώλεια νευρικών κυττάρων και σε άλλες περιοχές του έσω κροτάφου, όπως στη στοιβάδα III του ενδορρινικού φλοιού και στο βασικό πυρήνα της αμυγδαλής (Du et al 1993).

### **Άλλες εστιακές βλάβες**

Στη δεύτερη ομάδα ασθενών διαπιστώθηκαν άλλου τύπου εστιακές βλάβες εκτός της ιπποκάμπειας σκλήρυνσης. Οι πιο συχνές βλάβες ήταν: γαγγλιογλοιώματα, δυσεμβρυοπλαστικοί νευροεπιθηλιακοί όγκοι (DNET), αστροκυττώματα και αμαρτώματα (Blümcke et al 2012). Σε αντίθεση με τη χαρακτηριστική εικόνα της σκλήρυνσης του ιπποκάμπου, δεν καταγράφηκαν ιδιαίτερα ιστοπαθολογικά ευρήματα. Οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στην εμφάνιση επιληψίας σε αυτή την ομάδα ασθενών δεν έχουν αποσαφηνιστεί (Wolf et 1995)

### **Μηχανισμοί επιληπτογένεσης**

Αναφορικά στο μηχανισμό της επιληπτογένεσης στην έσω κροταφική σκλήρυνση, υπάρχουν υποθέσεις που βασίζονται τόσο σε ευρήματα από παθολογικό εγκεφαλικό ιστό όσο και σε πειραματικά μοντέλα σε πειραματόζωα.

Στις βασικές θεωρητικές προσεγγίσεις περιλαμβάνονται συνοπτικά:

- Η νευροτοξικότητα του γλουταμινικού και η μιτοχονδριακή δυσλειτουργία ως μηχανισμοί απώλειας κυττάρων, χωρίς, ωστόσο, ακριβή περιγραφή της διαδικασίας κυτταρικού θανάτου (Wolf and Wiestler 1993)
- Ανοσολογικοί παράγοντες, όπως οι κυτταροκίνες (σημαντική αύξηση στη συγκέντρωση της IL-6 το πρώτο 24ωρο μετά την κρίση) (Kunz et al 2000)
- Η θεωρία της αναπτυξιακής διαταραχής, σύμφωνα με την οποία η παθολογική έκφραση των γονιδίων επηρεάζει την κυτταρική ανάπτυξη, τη διαφοροποίηση, τη μετανάστευση, τις συνάψεις, την πλαστικότητα και την αντιγραφή (παραμονή των

κυττάρων Cajal- Retzius, διαταραχές της ρεελίνης, παρουσία εξωκροταφικών νευρώνων της λευκής ουσίας ή άλλης διπλής βλάβης) (Kasper et al 1999, Haas et al 2002)

- Η γενετική προδιάθεση (Blümcke et al 2002)
- Επίκτητοι παράγοντες (θεωρία του «δεύτερου/ τρίτου χτυπήματος») (Wieser 2004).

## **2. ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ**

## **Σκοπός**

Η επιληψία του κροταφικού λοβού - και ειδικότερα του έσω κροτάφου - είναι ο συχνότερος τύπος επιληψίας στους ενήλικες. Ο σκοπός αυτής της μελέτης είναι η ανάλυση των κλινικών, νευροφυσιολογικών και νευροαπεικονιστικών χαρακτηριστικών ενηλίκων ασθενών με έσω κροταφική επιληψία, στοχεύοντας στην εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου προϊόντος του χρόνου και συμβάλλοντας στον προσδιορισμό κλινικών δεικτών και προγνωστικών παραγόντων για την ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή.

## **Μέθοδος**

Πρόκειται για μια προοπτική κλινική μελέτη παρατήρησης που πραγματοποιήθηκε από το Σεπτέμβριο του 2013 έως το Δεκέμβριο του 2014.

## **Ερευνητικό κέντρο**

Το δείγμα προήλθε από τη δεξαμενή των ασθενών του Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies του Guy' s and St. Thomas' NHS Foundation Trust, στο Λονδίνο, στο Ηνωμένο Βασίλειο. Το Guy' s and St Thomas' NHS Foundation αποτελεί μια τεταρτοβάθμια δομή υγείας με έδρα το Κεντρικό Λονδίνο. Το Department of Clinical Neurophysiology and Epilepsies αποτελεί κέντρο αναφοράς νευροφυσιολογικών μελετών (video-HEΓ, περιπατητικό video-HEΓ, video- HEΓ με ειδικές δοκιμασίες ενεργοποίησης, μελέτη πολυϋπνογραφίας, ηλεκτρονευρογράφημα, ηλεκτρομυογράφημα) με εξειδίκευση στην επιληψία. Δέχεται παραπομπές τόσο από τεταρτοβάθμια νοσοκομεία όσο και από χαμηλότερης βαθμίδας δομές υγείας. Στο τμήμα εντάσσονται, επίσης, το Ειδικό Ιατρείο Επιληψίας (Tertiary Epilepsy Clinic), το Εξωτερικό Ιατρείο Πρώτης Επιληπτικής Κρίσης (First Seizure Clinic) και το Ιατρείο Επιληψίας και Εγκυμοσύνης (Woman and Epilepsy Clinic).

## **Κριτήρια**

Τα κριτήρια εισαγωγής στη μελέτη ήταν:

- Ασθενείς άνω των 17 ετών ([https://www.guysandstthomas.nhs.uk/transition policy](https://www.guysandstthomas.nhs.uk/transition-policy))
- Ασθενείς με διάγνωση έσω κροταφικής επιληψίας όπως αυτή ορίζεται από την Διεθνή Ταξινόμηση των Επιληπτικών Συνδρόμων (French et al 1993, Berg et al 2010) χρησιμοποιώντας τη σημειολογία των κρίσεων για τον εστιακό ανατομικό

προσδιορισμό του κροταφικού λοβού (π.χ. διαταραχή επιπέδου συνείδησης με συμπτώματα από το αυτόνομο νευρικό σύστημα και /ή ψυχιατρικές εκδηλώσεις ή αισθητικά φαινόμενα, όπως οσφρητικές ή ακουστικές ψευδαισθητώσεις)

- Υποστηρικτική της διάγνωσης παρουσία κρισικών ή μεσοκρισικών επιληπτόμορφων εκφορτίσεων κροταφικά ή μετωποκροταφικά, σύμφωνα με τη σχετική γνωμάτευση του ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος από ιατρό νευρολόγο ειδικευμένο στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και τη νευροφυσιολογία
- Διαθέσιμος απεικονιστικός έλεγχος με Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου (MRI) ανεξάρτητα με την παρουσία ή μη ατροφίας με συνοδό αυξημένης έντασης σήμα στον ιππόκαμπο (MTLE σχετιζόμενη με HS)
- Διαθεσιμότητα στο ηλεκτρονικό αρχείο των ασθενών όλων των απαραίτητων δεδομένων κατά την αρχική αξιολόγηση και παρακολούθηση, συμπεριλαμβανομένων των ιστορικών, της αντικειμενικής νευρολογικής εξέτασης, καθώς και τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά κι απεικονιστικά ευρήματα
- Ασθενείς χωρίς προοδευτικά εξελισσόμενο νόσημα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος

Τα κριτήρια αποκλεισμού από το πρωτόκολλο ήταν τα κάτωθι:

- Ασθενείς <17 ετών
- Ασθενείς με επιληψία χωρίς σαφή διάγνωση του επιληπτικού συνδρόμου. Αν κατά την εξέταση, υπήρχε ερώτημα ή αμφιβολία αναφορικά στη διάγνωση της αμιγούς έσω κροταφικής επιληψίας, ο ασθενής αποκλειόταν από τη μελέτη
- Ασθενείς με ταυτόχρονο εξελισσόμενο νόσημα του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος
- Ασθενείς με διάγνωση κροταφικής επιληψίας άλλης αιτιολογίας (όγκοι, αγγειακές ή φλοιώδεις δυσπλασίες, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κρανιοεγκεφαλική κάκωση)
- Απουσία καταστάσεων που παρεμποδίζουν ή επηρεάζουν την λήψη άνω των τριών αντιεπιληπτικών φαρμάκων ή δυο αντιεπιληπτικών πρώτης γραμμής
- Ασθενείς με ελλιπή παρακολούθηση, κακή συμμόρφωση με την αγωγή τους ή ατελή ηλεκτρονικό ατομικό φάκελο στα αρχεία του Νοσοκομείου

Όλοι οι ασθενείς που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής κι είχαν διαθέσιμα δεδομένα από τουλάχιστον ένα χρόνο συνεχούς παρακολούθησης στο νοσοκομείο εκλήθησαν για εκτίμηση.

### **Παρακολούθηση**

Για την συμμετοχή στην μελέτη απαιτήθηκαν τουλάχιστον δύο επισκέψεις για εκτίμηση σε κάθε ασθενή. Τα μεσοδιαστήματα των επισκέψεων κυμαίνονταν από τρεις έως έξι μήνες. Κατά τη δεύτερη επίσκεψη, καταγράφηκε η συχνότητα των κρίσεων και η αντιεπιληπτική αγωγή, εφόσον είχε συμπληρωθεί ένα έτος παρακολούθησης.

Όλα τα αποτελέσματα ορίστηκαν σύμφωνα με τα δεδομένα της δεύτερης επίσκεψης παρακολούθησης των ασθενών.

### **Συλλογή δεδομένων**

Τα δεδομένα συλλέχθηκαν και ταξινομήθηκαν σε μια ηλεκτρονική, ασφαλή (password-protected) βάση καταγραφής, η οποία δημιουργήθηκε από την ερευνητική ομάδα για αυτόν το σκοπό.

Κάθε ασθενής είχε έναν μοναδικό αύξοντα αριθμό, ο οποίος τον χαρακτήριζε και τον ακολουθούσε σε όλη τη διάρκεια της μελέτης και της στατιστικής επεξεργασίας των δεδομένων.

Η βάση δεδομένων διαιρείται σε δύο (2) φύλλα καταγραφής. Το πρώτο φύλλο αποτελείται από τριάντα πέντε (35) στήλες, οι οποίες είναι ομαδοποιημένες ανάλογα με τα στοιχεία καταγραφής. Το δεύτερο φύλλο αποτελείται από έξι (6) στήλες.

Στο πρώτο φύλλο της βάσης, τα στοιχεία που καταγράφονται είναι:

- ΔΗΜΟΓΡΑΦΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ
  1. ηλικία
  2. φύλο
  3. ηλικία έναρξης των κρίσεων
  4. ημερομηνία διάγνωσης της νόσου

Η ηλικία έναρξης των κρίσεων αναφέρεται στην ηλικία έναρξης της νόσου, εξαιρώντας τους πυρετικούς σπασμούς.

Η διάρκεια της νόσου καθορίστηκε από το μεσοδιάστημα ανάμεσα στην έναρξη της νόσου και την ημερομηνία της δεύτερης επίσκεψης παρακολούθησης του ασθενούς.

- **ΑΤΟΜΙΚΟ ΚΑΙ ΟΙΚΟΓΕΝΕΙΑΚΟ ΙΣΤΟΡΙΚΟ**

1. Περιγεννητικά συμβάματα
2. Ιστορικό λοίμωξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα, εγκεφαλικό απόστημα)
3. Ιστορικό πυρετικών σπασμών
4. Νευρολογική συννοσηρότητα
5. Ψυχιατρική συννοσηρότητα
6. Άλλα προβλήματα υγείας
7. Ευχειρία
8. Οικογενειακό ιστορικό επιληψίας
9. Οικογενειακό ιστορικό άλλων νευρολογικών νοσημάτων

Τα συνοδά νοσήματα, όπως προαναφέρθηκε στην παράγραφο περί κριτηρίων, δεν περιλαμβάνουν εξελικτικά νευρολογικά νοσήματα ή νοσήματα που δυνητικά θα μπορούσαν να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις (όγκοι, αγγειακές ή φλοιικές δυσπλασίες, αγγειακό εγκεφαλικό επεισόδιο, κρανιοεγκεφαλική κάκωση).

- **ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΚΡΙΣΕΩΝ (Εικόνα 2.1):**

1. Διάρκεια
2. Συχνότητα
3. Αύρα
4. Επισκόπιση συνείδησης
5. Αυτοματισμοί
6. Ψευδαισθητώσεις
7. Αμφοτερόπλευρη επέκταση των κρίσεων (ύπαρξη και συχνότητα)
8. Μετακρισικά συμπτώματα και σημεία



## 9. Κρίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου

## 10. Άλλα χαρακτηριστικά

1	E	F	G	J	K	L	M	N	O	P	Q	R	S
2	DOB	DOD	SEX	CHARACTERISTICS									Background Activity at the onset
3				Aura	Automatism	Duration	Frequency	Hallucinations	Generalized	Postictal	Impaired aw	Other	
3	12/6/1982	1995	M	No	No	SECS	4/year	No	yes			nocturnal only/Nocturnal ( seizure freedom for 2 years)	subtle runs of underlying 1.4-1.8
4	30/11/1966		F	No	No	SECS	1-2/W	NO	1-2 times		Yes	Staring/ Behavioral arrest	normal
5	3/10/1960	1992	F	Yes	Yes	1-2mins	2-3/week	NO	several times	Headache	Yes	LOC, staring, talk nonsense	Diffusely slow
6	2/12/1956		F	No	Yes	secs to 9 min	clusters 1/month but 10-15 in a day	No	No		yes	2 types: deju-vu (jcs) and complex part	normal background
7	26/12/1956	1991	F	Yes	Yes	3-4mins	2-3 /week	No	LEFT TEMPORAL	disoriented	yes	ethereal feeling as warning (2s), blank	normal background
8	27/1/1975		M	No	No	1-2 mins	1-3 episodes/day	No	3-4 times	Drowsiness for yes		3 types of episodes: disturbance of readi	polymorphic slow activity with sh
9	19/11/1973		F	No	No	1-3mins	1-2/2weeks	No	Rarely	confused, fat yes		speech disturbances followed by brief	alpha rhythm with moderate beta
10	15/6/1983	2010	M	No	No	up to 2 mins	1/ann per year (beginning 1/medica	No	2 times	confused, fat yes		delta vs-no loss of responsiveness	alpha activity mixed with slower
11	6/7/1966	2006	F	Yes	No	3-4mins	3-4/month	No	1-2 times	Confused	yes	Probably some episodes are FMEs	normal background
12	27/8/1975	1990	M	Yes	no	2-3mins	every few years	No	3-4 times	Headache	yes	stress, missing AEDs	normal background
13	24/1/1981	2012	F	yes	No	1-2 mins	1/week	No	1 referred in 2006, after that 2 yrs			Autonomic seizures (cardiac changes)	normal background
14	15/4/1962	1982	F	Yes	No	up to 1min	symptom free since 2000	Yes (auditory)	Sometimes last 200	Nothing	yes	Just starting with eyes open	normal background
15	27/3/1988	2002	M	yes	No	1-3 mins	3-3/month	No	several times		yes	confused	Low voltage sleep theta transfor
16	12/11/1971 up to 1977	M		no	no	2min	1 GTCS in a 30 years of symptoms free	No	once	confused for a yes			normal background
17	3/6/1966	2011	F	yes	no	2mins	1/month, Symptom free over a year	NO	several times	confused for a yes		extreme tachycardia with significant (hr)	normal background
18	24/3/1984	2007	M	yes	yes	2-3mins	3-6/month focal	via	several times	confused	yes		continuous delta activity over the
19	26/6/1971	1978	M	yes	yes	2-4mins	5-6/month	Yes (auditory)	rarely	aggressive for yes		Sep 2006 (1/lobectomy) (cortical displa	significant bilateral slowing
20	15/3/1967	1984	F	No	Yes	2-3mins	daily	Yes (auditory)	1/month (nocturnal quiet) for 2hs	yes		possible candidate to surgery but relucta	irregular theta and slow activity
21	3/12/1967	2007	M	No	No	3-4mins	10 in 6 years	No	all	aggressive for yes		late onset after heavy alcohol use	normal background
22	10/12/1976	1990	M	yes	yes	3-4mins	daily	No	several times	confused	yes	Left anterior temporal lobectomy in 1995	normal background

**Εικόνα 2. 1: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής των δημογραφικών και κλινικών χαρακτηριστικών των επιληπτικών κρίσεων**

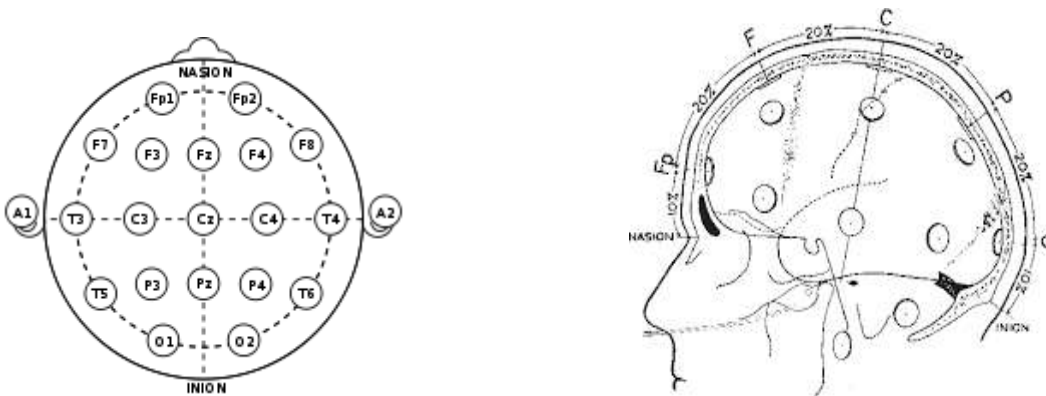
- ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΑ ΕΥΡΗΜΑΤΑ:

1. Υπόστρωμα
2. Υπόστρωμα ειδικά στις κροταφικές περιοχές
3. Ειδικά /μη ειδικά χαρακτηριστικά (μορφολογία)
4. Εντόπιση
5. Πλαγίωση
6. Πολυεστιακότητα
7. Ενεργοποίηση από δοκιμασίες ενεργοποίησης (μερική στέρωση ύπνου και υπέρπνοια)

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε video-HEΓ καταγραφή, τόσο εγρήγορσης όσο και ύπνου μετά από δοκιμασία ενεργοποίησης με μερική στέρηση ύπνου (Bonakis and Koutroumanidis 2009).

Τα video HEΓ πραγματοποιήθηκαν με το XLtek Natus system (<https://neuro.natus.com/products-services/natus-neuroworkssoftware>), με τα επιφανειακά ηλεκτρόδια καταγραφής να ακολουθούν το διεθνές σύστημα τοποθέτησης 10–20 (Jasper 1958) (**Εικόνα 2.2**).

Όλοι οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε τουλάχιστον δύο video-HEΓ, εκ των οποίων το ένα – τουλάχιστον- ήταν μερικής στέρησης ύπνου.



**Εικόνα 2. 2: Θέσεις τοποθέτησης ηλεκτροδίων σύμφωνα με το διεθνές σύστημα 10-20**

Κατά τη διάρκεια της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής καταγραφής, οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ενεργοποίησης με υπέρπνοια, διάρκειας 3 λεπτών. Εάν η καταγραφή ήταν στέρησης ύπνου, η υπέρπνοια ελάμβανε χώρα μετά την αφύπνιση του ασθενούς (Bonakis and Koutroumanidis 2009).

Εάν η καταγραφή ήταν ρουτίνας, η δοκιμασία υπέρπνοιας γινόταν μετά τα πέντε πρώτα λεπτά της καταγραφής.

	Wave Activation	WPV Activation	Distribution	Multifocality	Morphology	Notes
4	Normal	No	Mid (medial) and anterior right temporal to be	Minimal independent abnormalities	Frequent left lateralized activity with maximal over the mid-T2	Secondary T2/T1 Normal
5	Normal	Yes	Anterior to mid temporal with left focus	YES (left temporal focus and independent)	High amplitude theta and slow wave activity	Subtle increased T2 high
6	Normal background	NO	No epileptiform activity	No epileptiform activity	No epileptiform activity	DBM right asymmetry
7	Normal background	yes	Left anterior to mid temporal	Isolated independent sharp waves over the left	Frequent rate of temporal intermittent rhythmic delta activity	Normal
8	Polyspike slow activity with sharp transients later yet	yes	Left temporal	No	Series runs of bursts rhythmic theta activity	Normal
9	Alpha rhythm with variable beta components	YES	Left anterior to mid temporal extending to be	No	Very frequent runs of sometimes rhythmic sharpened slow activity	DBM small focal delta
10	Alpha activity mixed with slower components	yes	Temporal	Bilateral (L>R)	Focus of theta activity over the left temporal area	DBM/T1 Equivocal focus
11	Normal background	No	Right temporal region	Slow independent activity bilateral	Irregular sharpened theta or slow transients	DBM focal delta
12	Normal background	No sharp but activation of be	right temporal region	No	Frequent slow, sharp and slow and activation spike	Described abnormal (in
13	Normal background	Mild	right mid temporal area	No	Irregular runs of sharp of theta activity	DBM/T1 Normal
14	Normal background	No	left anterior to mid temporal area	Independent spikes on the right	Spike-wave runs	Normal (small focal delta
15	Low voltage slow theta baseline	No	Right temporal region	No	Independent left runs of low voltage delta activity	Evidence of multiple ca
16	Normal background	No	mid temporal	Bilateral with strong right side emphasis	rhythmic discharges of transients (no epileptic activity)	Subtle asymmetry with
17	Normal background	No	no epileptiform activity	no epileptiform activity	no epileptiform activity	subtle T2 hyperintensity
18	Intermittent delta activity over the right anterior to mid	No	right anterior to mid temporal region	No	High amplitude theta waves and spikes	DBM focal delta
19	Significant bilateral slowing	Yes	bilateral anterior to mid temporal area	Bilateral independently with left side emphasis	very frequent spike wave discharges	DBM
20	Regular theta and slow activity	Yes	left anterior to mid temporal	No	Intermittent runs rhythmic delta activity with overall irregular abnormal focus of abnormal	DBM/T1
21	Normal background	No	no epileptiform activity	no epileptiform activity	no epileptiform activity	MR DBM - right hippoc
22	Normal background	No	left anterior to mid temporal	No	High amplitude theta waves and spikes	left hippocampal delta

Εικόνα 2. 3: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής των νευροφυσιολογικών ευρημάτων

Το υπόστρωμα διακρίθηκε σε φυσιολογικό και παθολογικό. (Εικόνα 2.3)

Η παρουσία πολυμορφικών βραδένων κυμάτων δ/θ στους κροταφικούς λοβούς ορίστηκε ως εστιακή διαταραχή του υποστρώματος σχετιζόμενη με την εντόπιση της ζώνης επιληπτογένεσης (Koutroumanidis et al 2004).

Η ανωτέρω ταξινομήθηκε περαιτέρω ως:

- βαριά παθολογική (κυρίαρχη παρουσία βραδένων κυμάτων δ σε ποσοστό >30% της καταγραφής),
- ηπίως παθολογική (κυρίαρχη παρουσία βραδένων κυμάτων θ, σε ποσοστό < 30% της καταγραφής).

Δε μελετήθηκε η παρουσία κυμάτων β ή άλλων ταχέων ρυθμών.

Ως επιληπτόμορφες εκφορτίσεις –ειδικό χαρακτηριστικό- θεωρήθηκαν τα: συμπλέγματα αιχμής-κύματος, αιχμηρά κι αιχμηρόμορφα κύματα που προέχουν από το υπόστρωμα, καθώς και η κροταφική διαλείπουσα ρυθμική δέλτα δραστηριότητα (Temporal Intermittent Rhythmic Delta Activity-TIRDA).

Ως ενεργοποίηση μετά από δοκιμασία στέρησης ύπνου ορίστηκε η παρουσία επιληπτόμορφων εκφορτίσεων μόνο κατά τη διάρκεια του ύπνου ή ο διπλασιασμός της επιληπτόμορφης δραστηριότητας σε σχέση με την καταγραφή εγρήγορης (Bonakis and Koutroumanidis, 2009).

Ως ενεργοποίηση μετά από υπέρπνοια ορίστηκε η παρουσία επιληπτόμορφων εκφορτίσεων μόνο κατά τη διάρκεια της υπέρπνοιας ή έως και τρία λεπτά μετά το πέρας της δοκιμασίας (Siddiqui et al 2005).

Η εντόπιση, η πλαγίωση και η πολυεστιακότητα των νευροφυσιολογικών ευρημάτων ομαδοποιήθηκαν σε πέντε κατηγορίες:

- A. Ομόπλευρη πρόσθια και μέση κροταφική περιοχή
- B. Ομόπλευρη σε ευρεία ημισφαιρική κατανομή δραστηριότητα
- C. Αμφοτερόπλευρη σύγχρονη δραστηριότητα
- D. Αμφοτερόπλευρη ασύγχρονη δραστηριότητα
- N. Φυσιολογική δραστηριότητα

Οι πρώτες τέσσερις κατηγορίες (A, B, C, D) χωρίστηκαν σε δύο υποκατηγορίες ανάλογα με το είδος των ευρημάτων :

- 1. ειδικά για επιληψία ευρήματα
- 2. μη ειδικά ευρήματα

Κατά τον τρόπο αυτό, κωδικοποιήθηκαν 9 ομάδες (A1,A2,B1,B2,C1,C2,D1,D2,N), οι οποίες περιγράφουν τη μορφολογία, την εντόπιση, την επέκταση και την πλαγίωση των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων.

• **ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΑ ΔΕΔΟΜΕΝΑ :**

- Καταγραφή δομικής βλάβης στη Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου
- Καταγραφή αποτελεσμάτων Τομογραφίας Εκπομπής Ποζιτρονίων (PET scan) σε ασθενείς που κρίθηκε αναγκαία περαιτέρω διερεύνηση.

Όλοι ασθενείς υποβλήθηκαν σε Μαγνητική Τομογραφία Εγκεφάλου σύμφωνα με το πρωτόκολλο μελέτης ασθενών με επιληψία στο Ακτινολογικό Τμήμα του Saint Thomas' Hospital (T1WI-isotropic D sequence, T2, T2\* ή SWI, FLAIR and CE T1WI sequences-Guidelines on Neuroimaging, 1998). **(Εικόνα 2.4)**

Ασθενείς με υψηλή υποψία για έσω κροταφική επιληψία και φυσιολογική MRI, παραπέμφθηκαν για τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων (PET scan) (<https://www.guysandstthomas.nhs.uk/ourservices/radiology/types/mri>). **(Εικόνα 2.5)**



Εικόνα 2. 4: St Thomas' Radiology Department

	Z	AA	AB	AC	AD
1	Brain MRI	PET	FDG	FDG	Neurological
2			FDG	FDG	Neurological
3	(12/11) Normal	N/A	NO	Probably No	No
4	N/A	Right lateral lobe (mild reduction of uptake in right temporal and frontal/ventral lobe)	No	NO	NO
5	Slightly increased T2 high signal in left hippocampal head (2014)	N/A	NO	NO	Memory difficu
6	(08/08) slight asymmetry in the morphology of the left hippocampus compared to the right. Variant in orientation		NO	NO	NO
7	normal	Abnormalities in keeping with a left temporal lobe smart. (sporadic bilateral)	No	No	No
8	Normal		no	no	no
9	(10/21) small longstanding infarct in the left anterior thalamus	N/A	No	NO	NO
10	(05/21) Epileptic mass lesion centered on the posterior left medial temporal lobe (extending to the junction) a low grade glial tumour arising from the left medial temporal lobe. (E1/L1)		No	No	No
11	N/A paraspinal		no	no	no
12	Described abnormal in brain/No record	N/A	No	No	no
13	(18/12) Normal	N/A	NO	NO	NO
14	Normal (small vessel disease)		no	no	no
15	Evidence of multiple cavernomas with a dominant lesion centered on the right medial temporal lobe	N/A	no	No	No
16	subtle asymmetry with mild increase signal on the right amygdala and hippocampus	N/A	NO	NO	YES
17	subtle T2 hyperintensity within the left amygdala which was disappeared over a year. Now normal brain MRI - some mild reduction of glucose uptake over the left temporal lobe		No	NO	NO
18	Normal	significantly decreased tracer uptake within the right temporal lobe, particularly the medial aspect.	No	No	No
19	N/A	N/A	No	no	No
20	small focus of encephalomalacia with signal change in the left temporal lobe	a mild reduction of the tracer uptake in the anterior portion of the left temporal lobe	No	No	No
21	MRI 2007 - right hippocampal sclerosis	N/A	NO	NO	NO
22	left hippocampal sclerosis	N/A	no	Yes	No

Εικόνα 2. 5: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής των νευροαπεικονιστικών δεδομένων

- ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΓΩΓΗ

Στο δεύτερο φύλλο της βάσης, υπάρχει αναλυτική καταγραφή της φαρμακευτικής αγωγής κάθε ασθενούς (δραστική ουσία, δοσολογία, αποτελεσματικότητα, πιθανές μείζονες ανεπιθύμητες ενέργειες) κατά το παρελθόν, τη στιγμή της διάγνωσης της νόσου και σε όλη τη διάρκεια της παρακολούθησης (Εικόνα 2.6).

Patient Code	Start Date	End Date	Drug	Dose	Remarks	
1	Φεβ-10	Μαρ-10	Lamotrigine	50mg x2		
3	1	Μαί-10	Μαρ-11	Lamotrigine	100mgx2	seizures free (1 year)
4	1	Αυγ-11	Αυγ-12	Lamotrigine	250mgx2	infrequent mild szs
5	1	Αυγ-12	Ιαν-13	Carbamazepine	200mg at night	seizures free (2 year)
6	1	Ιαν-13	currently	Carbamazepine	400mg at night	increased due to a seizure
7	2	Μαί-11		Levetiracetam	1500mgx2	
8	2	Μαί-11		Carbamazepine	200mgx3	
9	2	Μαί-11	Νοε-13	Lamotrigine	100mgx2	
10	2	Μαί-11		Zonisamide	100mgx2	
11	2	Μαί-11		Clonazepam	2mg at night	
12	31		Ιαν-15	Carbamazepine	200mg at night	
13	31	Ιαν-13	currently	Carbamazepine	400 at night	
14	27		Ιαν-13	Carbamazepine	800mgx2	gradually to
15	27	Ιαν-13	currently	Carbamazepine	400x2	
16	27	Ιαν-13	currently	Lacosamide	100x2	
17	24		Οκτ-13	Topiramate	50mgx2	
18	24		Οκτ-13	Clobazam	10mgx2	gradually to
19	24	Οκτ-13	currently	Topiramate	75mgx2	
20	24	Οκτ-13	currently	Clobazam	10mg OD	increase at rescue medicine
21	24		currently	Citalopram	30mg OD	
22	39		currently	Carbamazepine	200mgx2	
23	46	Ιαν-12	Νοε-13	Carbamazepine	400mgOD	
24	46	Νοε-13	currently	Carbamazepine	600mg OD	

Εικόνα 2. 6: Απόσπασμα της βάσης καταγραφής της φαρμακευτικής αγωγής

### Ταξινόμηση συχνότητας επιληπτικών κρίσεων

Ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων οι ασθενείς ταξινομήθηκαν σε τέσσερις (4) ομάδες.

- Η πρώτη ομάδα (Group 1) περιείχε ασθενείς που ήταν ελεύθεροι κρίσεων (seizure free) τη στιγμή της εκτίμησης. Η ελευθερία κρίσεων ορίστηκε ως μια περίοδος τουλάχιστον ενός έτους χωρίς καμία κρίση (Berg AT et al, 2010, Kwan P et al, 2010).
- Η δεύτερη ομάδα (Group 2) συμπεριέλαβε ασθενείς με σπάνιες κρίσεις, το οποίο μεταφράστηκε ως μόνο αύρα ή λιγότερες από τρεις κρίσεις με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης κατά τη διάρκεια ενός έτους.
- Η Τρίτη ομάδα (Group 3, συχνές κρίσεις) αποτελούνταν από ασθενείς με τρεις ή περισσότερες επιληπτικές κρίσεις το χρόνο, αλλά λιγότερες από οκτώ / μήνα.
- Η τέταρτη ομάδα (Group 4, πολύ συχνές κρίσεις) αποτελούνταν από ασθενείς με μεγαλύτερη συχνότητα κρίσεων ( $\geq 2$  την εβδομάδα).

Έγινε σύγκριση των τεσσάρων ομάδων με κάθε παράμετρο που αναφέρθηκε ανωτέρω.

Όλες οι πληροφορίες που συλλέχθηκαν είναι εμπιστευτικές. Τα ονόματα των συμμετεχόντων θα κρατηθούν απόρρητα και θα παραμείνουν απόρρητα στο μέλλον και σε οποιαδήποτε αναπαραγωγή των δεδομένων (HIPAA 1996). Όλα τα δεδομένα από τους συμμετέχοντες κατεγράφησαν βάσει των αρχών της Ορθής Κλινικής Πρακτικής (Good Clinical Practice.) Το παρόν πρωτόκολλο εκτελέστηκε σύμφωνα με τους κανόνες Ορθής Κλινικής Πρακτικής (GCP), την Οδηγία 2001/20/EC της Ευρωπαϊκής Ένωσης, τον Κώδικα Ομοσπονδιακών Κανονισμών των Η.Π.Α. (21 CFR Part 312), την Διεθνή Συνδιάσκεψη Εναρμόνισης (ICH), και τις αρχές που διέπουν την Διακήρυξη του Ελσίνκι (Directive 2001/83/EC; ICH Topic E9 1996; Directive 2001/20/EC; Directive 2002/98/EC; Directive 2003/63/EC; ICH E(6) R1; 21 CFR Part 312; WHO 2008).

## Appendix

### Στατιστική επεξεργασία

Τα χαρακτηριστικά που αναλύθηκαν περιλαμβάνουν πληροφορίες όπως φύλο, ηλικία, διάρκεια νόσου, συχνότητα εμφάνισης κρίσεων, συμπτωματολογία κρίσεων, και άλλα τα οποία παρατίθενται αναλυτικά στο κεφάλαιο Μέθοδος (**Εικόνα 2.7**).

Το πρώτο στάδιο επεξεργασίας περιελάμβανε την κατανόηση και προπαρασκευή των δεδομένων μας. Σκοπός στο στάδιο αυτό ήταν η μετατροπή των ακατέργαστων δεδομένων εισόδου σε μια μορφή κατάλληλη για την ανάλυση που θα ακολουθούσε.

Τα βήματα που εμπεριέχονται εδώ περιελάμβαναν την καταγραφή και επιλογή των χαρακτηριστικών που επρόκειτο να χρησιμοποιηθούν για την ανάλυση, την απαλοιφή τυχόν θορύβου και τελικά τον καθαρισμό και μετασχηματισμό των δεδομένων.

Σε δεύτερο στάδιο, μετά την προπαρασκευή και περιγραφή των δεδομένων μας, αναλύθηκαν τα χαρακτηριστικά που σχετίζονταν με τη συχνότητα εμφάνισης (Συχνότητα-Frequency) των επιληπτικών κρίσεων.

Συγκεκριμένα, επιχειρήθηκε με γραφικές απεικονίσεις, όπως ραβδογράμματα και πίνακες συνάφειας, η συσχέτιση ανάμεσα στην διατακτική μεταβλητή Συχνότητα (Frequency), η οποία είχε τέσσερα επίπεδα και τα οποία ονομαστικά είναι τα: Ελευθερία Κρίσεων ( Seizure Freedom), Σπάνιες Κρίσεις (Rarely), Συχνές Κρίσεις (Often), Πολύ Συχνές Κρίσεις (Very Often), με τις υπόλοιπες μεταβλητές. Ουσιαστικά, αναζητήθηκαν οι μεταβλητές που ήταν επεξηγηματικές για το μοντέλο μας με μεταβλητή απόκρισης τη Συχνότητα, καθώς και ο καθορισμός του επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας, μέσω του ελέγχου ανεξαρτησίας  $\chi^2$ . Ως επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ελήφθη το 5% ( $p\text{-value} \leq 0,05$ ).

Αρχικά θεωρήσαμε τη μεταβλητή Συχνότητα-Frequency ως μια απλή ονομαστική μεταβλητή (Contingency tables, chi-square independency tests-Frequency variable nominal), και εν συνεχεία ως διατάξιμη (Contingency tables, chi-square linear trend tests-Frequency variable ordinal).

Σε αυτήν την περίπτωση, δεν εξετάσαμε εάν υπάρχει εξάρτηση μεταξύ των δυο μεταβλητών, αλλά εάν υπάρχει γραμμική τάση ως προς τις κατηγορίες της διατάξιμης μεταβλητής.

Για το λόγο αυτό εφαρμόστηκε ο έλεγχος  $\chi^2$  για τάση, και κατόπιν αξιολογήθηκε αυτή η τάση με βάση τιμές διαφόρων κριτηρίων αξιολόγησης.



Στη συνέχεια, αξιολογήθηκε η συνάφεια των ποιοτικών μεταβλητών με μέτρα συνάφειας, τα οποία ελέγχουν την ισχύ της. Το στατιστικό στοιχείο που εφαρμόστηκε είναι ο συντελεστής συσχέτισης του Kendall, ο οποίος υπολογίστηκε για τις μεταβλητές εκείνες που στοιχειοθετήσαμε την ύπαρξη συνάφειας.

Οι περιγραφές έγιναν με εκατοστιαία ποσόστωση (%), μέσες και διάμεσες τιμές με σταθερά απόκλισης, εκτός αν περιγράφεται άλλη μέτρηση.

Τα δεδομένα, όπως αυτά ελήφθησαν, μορφοποιήθηκαν κατάλληλα για την καλύτερη κατανόησή τους και την παρουσίαση των αποτελεσμάτων (**Εικόνα 2.8**). Όλες η εργασίες έχουν γίνει με την γλώσσα προγραμματισμού ανοικτού κώδικα R.

Table 1: List of features and their descriptions in the Initial dataset				
DATASET			TOTAL OBSERVATIONS	TOTAL FEATURES
Seizure Freedom Dataset			84	34
Nr.	Feature name	Type	Description and values	% missing
1	Patient code	Numeric	Unique identifier of a patient	
2	Surname	Nominal	Surname identifier of a patient	
3	Name	Nominal	Name identifier of a patient	
4	Hospital Nr.	Numeric	Unique hospital Nr. identifier of a patient	
5	DOB	Numeric	Day of Birth	
6	DOD	Numeric	Date of Diagnosis	
7	Sex	Nominal	Values: M (male), F (female)	0%
8	Aura	Nominal	Values: No, Yes	1.19%
9	Automatisms	Nominal	Values: No, Yes	3.57%
10	Duration	Numeric	Grouped in intervals midpoints in min 0.5, 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5 etc.	1.19%
11	Frequency	Nominal	Values: Seizure Freedom, Rarely, Often, Very Often	1.19%
12	Hallucinations	Nominal	Values: No, Yes	0%
13	Generalized	Nominal	Values: No, Rarely, Several Times, Often, Always	1.19%
14	Postictal	Nominal	Values: Nothing, Headache, Confusion, Drowsiness, Aggressiveness, Fatigue, Psychosis	2.38%
15	Impaired awareness	Nominal	Values: No, Yes	2.38%
16	EEG Background Activity at the region	Nominal	Values: Normal, Mild Abnormal, Heavy Abnormal	0%
17	Sleep Activation	Nominal	Values: No, Yes	19.05%
18	HPV Activation	Nominal	Values: No, Yes	53.57%
19	Distribution	Nominal	Values: N, A1, A2, B1, B2, C1, C2, D1, D2	0%
20	Multifocality	Nominal	Values: No, Yes	5.95%
21	Morphology	Nominal	Values: Epileptiform, Non Epileptiform	0%
22	Brain MRI	Nominal	Values: Normal, Abnormal	10.71%
23	PET	Nominal	Values: Normal, Abnormal, N/A (Not Applicable)	8.33%
24	PET Examination	Nominal	Values: No, Yes	8.33%
25	PMH Birth	Nominal	Values: No, Yes	2.38%
26	Febrile convulsions	Nominal	Values: No, Yes	2.38%
27	HTN	Nominal	Values: No, Yes	3.57%
28	Neurological Comorbidity	Nominal	Values: No, Yes	3.57%
29	Brain trauma	Nominal	Values: No, Yes	1.19%
30	Stroke	Nominal	Values: No, Yes	2.38%
31	Psychiatric History	Nominal	Values: No, Yes	2.38%
32	RIGHT HANDED	Nominal	Values: No, Yes	2.38%
33	EEG FILE	Nominal	Values: No, Yes	5.95%
34	Seizure Freedom	Nominal	Values: No, Yes	1.19%

Εικόνα 2. 7: Καταγραφή του dataset

Categorical Variables	Details				
SEX	Female = 57.14% , Male = 42.86%				
AURA	Yes = 67.47% , No = 32.53%				
AUTOMATISMS	Yes = 59.26% , No = 40.74%				
FREQUENCY	Seizure Freedom = 8.43% , Rarely = 18.07% , Often = 36.14% , Very Often = 37.35%				
HALLUCINTATIONS	Yes = 34.52% , No = 65.48%				
GENERALIZED	No = 9.64% , Rarely = 31.33% , Several Times = 39.76% , Often = 12.05% , Always = 7.23%				
POSTICTAL	Nothing = 6.1% , Headache = 3.66% , Confusion = 65.85% , Drowsiness = 12.2% , Aggressiveness = 2.44% , Fatigue = 8.54% , Psychosis = 1.22%				
IMPAIRED AWARENESS	Yes = 98.78% , No = 1.22%				
EEG ACTIVITY	Normal = 55.95% , Mild Abnormal = 29.76% , Heavy Abnormal = 14.29%				
SLEEP ACTIVATION	Yes = 76.47% , No = 23.53%				
HPV ACTIVATION	Yes = 25.64% , No = 74.36%				
DISTRIBUTION	N = 10.71% , A1 = 28.57% , A2 = 2.38% , B1 = 13.1% , B2 = 4.76% , C1 = 14.29% , C2 = 3.57% , D1 = 21.43% , D2 = 1.19%				
Multifocality	Yes = 41.77% , No = 58.23%				
Morphology	Epileptiform = 77.38% , Non Epileptiform = 22.62%				
Brain MRI	Normal = 62.67% , Abnormal = 37.33%				
PET	Normal = 5.19% , Abnormal = 16.88% , N/A (Not Applicable) = 77.92%				
PET Examination	Yes = 22.08% , No = 77.92%				
PMH Birth	Yes = 4.88% , No = 95.12%				
Febrile convulsions	Yes = 3.66% , No = 96.34%				
HTN	Yes = 6.17% , No = 93.83%				
Neurological Comorbidity	Yes = 24.69% , No = 75.31%				
Brain trauma	Yes = 3.61% , No = 96.39%				
Stroke	Yes = 1.22% , No = 98.78%				
Psychiatric History	Yes = 24.39% , No = 75.61%				
RIGHT HANDED	Yes = 95.12% , No = 4.88%				
EEG FILE	Yes = 75.95% , No = 24.05%				
Seizure Freedom	Yes = 37.35% , No = 62.65%				
Continuous Variables	Details				
	Min	Mean	Median	Max	SD
Duration	0,50	2,43	2,00	4,50	1,07

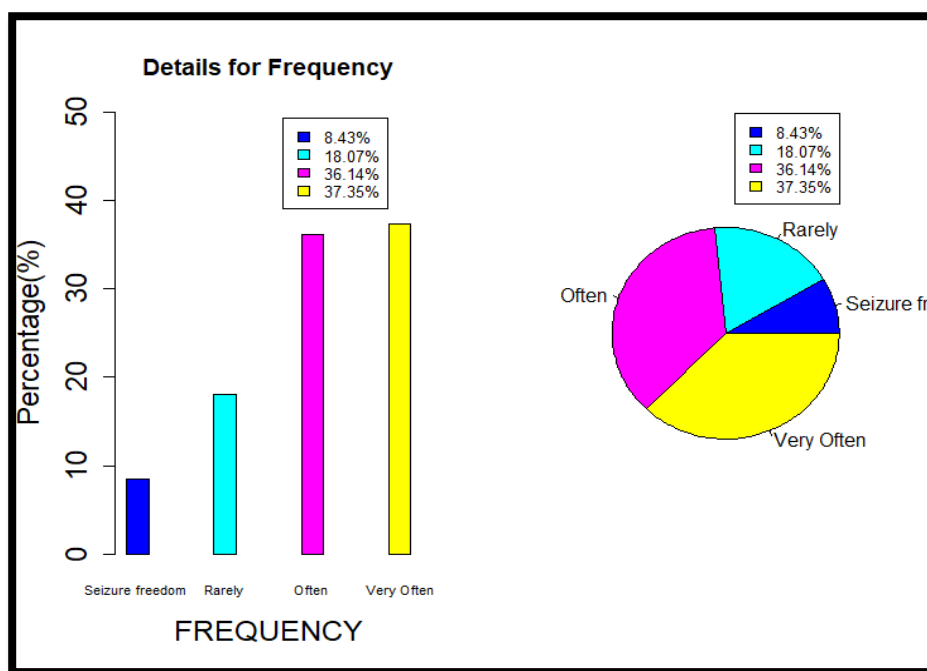
Εικόνα 2. 8: Έναρξη στατιστικής επεξεργασίας

## Αποτελέσματα

Κατά το πέρας της μελέτης, 103 ασθενείς οι οποίοι πληρούσαν τα κριτήρια εισόδου, είχαν καταγραφεί στη βάση δεδομένων. Αποκλείστηκαν 20 ασθενείς: 2 ασθενείς κατέληξαν (από μη σχετιζόμενα με επιληψία αίτια), 11 ασθενείς δεν ακολούθησαν το προκαθορισμένο πρόγραμμα επισκέψεων παρακολούθησης και 7 ασθενείς εξαιρέθηκαν για άλλους λόγους (ελλιπή στοιχεία).

Συνολικά, συλλέχθηκαν δεδομένα από 83 ασθενείς.

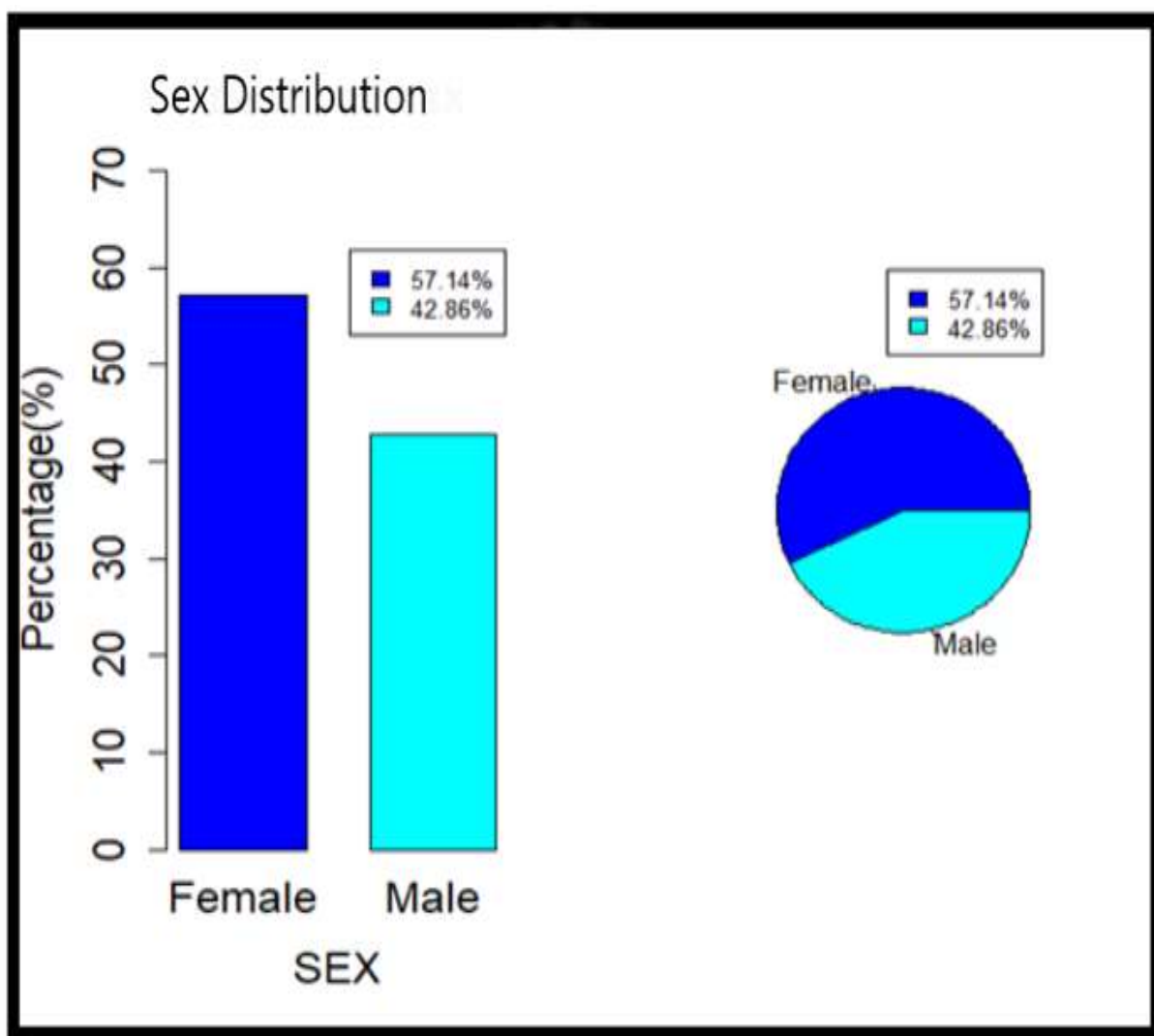
Η κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων φαίνεται στην **Εικόνα 2.9**. Η ομάδα 1 (Ελεύθεροι Κρίσεων) είχε 7 ασθενείς (9%), η ομάδα 2 (σπάνιες κρίσεις) είχε 15 ασθενείς (18%), ενώ η ομάδα 3 (συχνές κρίσεις) και η ομάδα 4 (πολύ συχνές κρίσεις) περιελάμβαναν 30 (36%) και 31 (37%) ασθενείς αντίστοιχα.



Εικόνα 2. 9: Κατανομή των ασθενών ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων

## Δημογραφικά χαρακτηριστικά

Σε σύνολο 83 ασθενών, οι 36 ήταν άντρες (43%) και οι 47 γυναίκες (57%). Η κατανομή του φύλου στο σύνολο του υπό μελέτη πληθυσμού φαίνεται στην **Εικόνα 2.10**.



**Εικόνα 2. 10:** Κατανομή του υπό μελέτη πληθυσμού ανά φύλο

Το εύρος της ηλικίας των ασθενών της μελέτης ήταν από τα 20 έως τα 78 έτη (mean: 43.6 έτη  $\pm$  13.6, median: 43 έτη), ενώ η διάρκεια της νόσου κυμαινόταν από 1 έως 57 έτη (mean: 10.5 έτη  $\pm$  13.2, median: 11.5 έτη).

Η κατανομή των δημογραφικών στοιχείων ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων αποτυπώνεται στον **πίνακα 2.1**.

**Πίνακας 2. 1: Δημογραφικά στοιχεία των ασθενών ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων**

Δημογραφικά χαρακτηριστικά	Ομάδα 1 (Ελεύθεροι κρίσεων)	Ομάδα 2 (Σπάνιες κρίσεις)	Ομάδα 3 (Συχνές κρίσεις)	Ομάδα 4 (Πολύ συχνές κρίσεις)	P- value
Αριθμός Ασθενών	7	15	30	31	
Μέση Ηλικία ± SD (Διάμεση) (διακύμανση)	41±6.5(39) (31-52)	44 ±13.2 (43) (26-78)	44 ±14.7 (42) (22-78)	44 ±13.1(46) (22-72)	0.96
Φύλο: Γυναίκα Ανδρας	3 4	9 6	20 10	15 16	0.79 ( $\chi^2=0.07$ )
Μέση Διάρκεια νόσου ± SD (Διάμεση) (διακύμανση)	15±13.2 (9) (3-27)	14±13.8 (10) (2-54)	15 ±12.7(12) (1-53)	15±14.2(12) (1-57)	0.3

Από τον **πίνακα 2.1**, δεν προκύπτει ότι υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ του φύλου, της ηλικίας των ασθενών ή της διάρκειας νόσου με τη συχνότητα των κρίσεων.

### **Ατομικό και οικογενειακό ιστορικό**

Δεν υπήρξε καμία συσχέτιση μεταξύ του ιστορικού πυρετικών σπασμών, του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού και των νευρολογικών συννοσηροτήτων με την ανταπόκριση στη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών. Υπενθυμίζεται ότι από τις νευρολογικές συννοσηρότητες είχαν αποκλειστεί τα προοδευτικά εξελισσόμενα νοσήματα, καθώς και οι δομικές βλάβες (όγκοι, φλοιώδεις ή αγγειακές δυσπλασίες, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις). Οι ως άνω παθολογίες θα μπορούσαν να οδηγήσουν σε εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων.

Παρόλα αυτά, σημειώνεται ότι τόσο οι ψυχιατρικές συννοσηρότητες όσο και η δεξιοχειρία φαίνεται να σχετίζονται σε στατιστικό επίπεδο 10% με τη συχνότητα των κρίσεων.



### Κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων

Η κατανομή των κλινικών χαρακτηριστικών των κρίσεων ανά ομάδα ασθενών απεικονίζεται στον **πίνακα 2.3**.

**Πίνακας 2. 3: Κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων ανά ομάδα ασθενών**

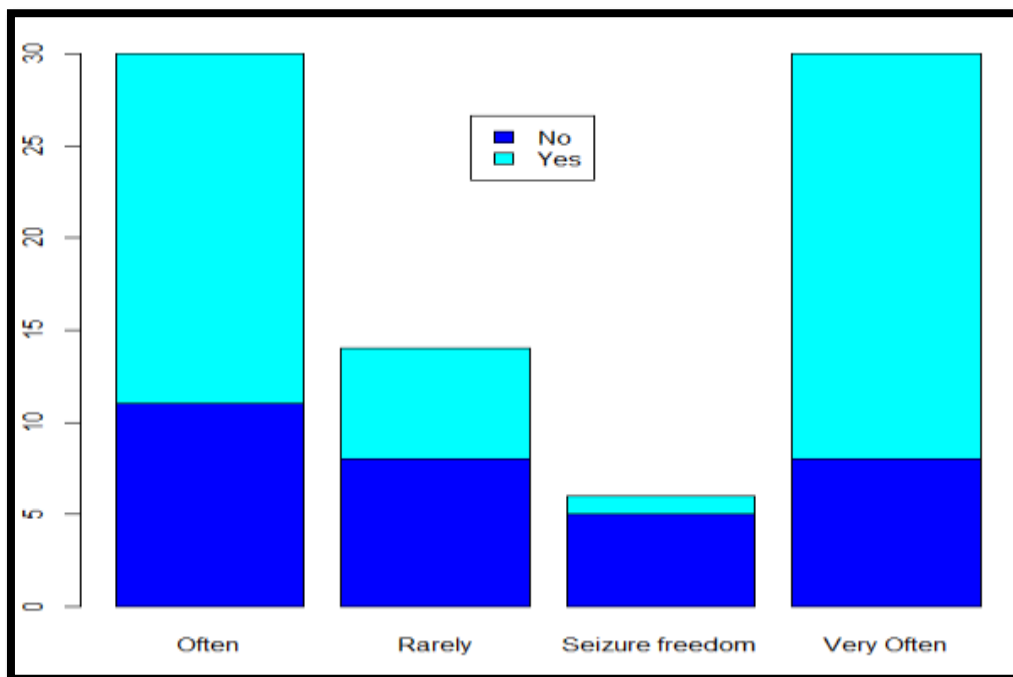
Κλινικά χαρακτηριστικά	Ομάδα 1 7 ασθενείς	Ομάδα 2 15 ασθενείς	Ομάδα 3 30 ασθενείς	Ομάδα 4 31 ασθενείς	P- value ( $\chi^2$ )
Αύρα	3	10	22	21	0.55 (0.34)
Αυτοματισμοί	1	6	19	22	<b>0.004</b> <b>(8.3)</b>
Ψεδαισθητώσεις	2	3	9	15	0.07 (3.2)
Νυχτερινές κρίσεις	5	2	4	3	0.2 (0.19)
Εστιακή σε αμφοτερόπλευρη εξέλιξη	5	14	28	27	<b>0.007</b> <b>(26.9)</b>

Από την ανάλυση της συμπτωματολογίας των κρίσεων, παρατηρείται ότι η ύπαρξη κρισικών αυτοματισμοί (περιστοματικών σε ποσοστό 80%), σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο με τη συχνότητα των κρίσεων.

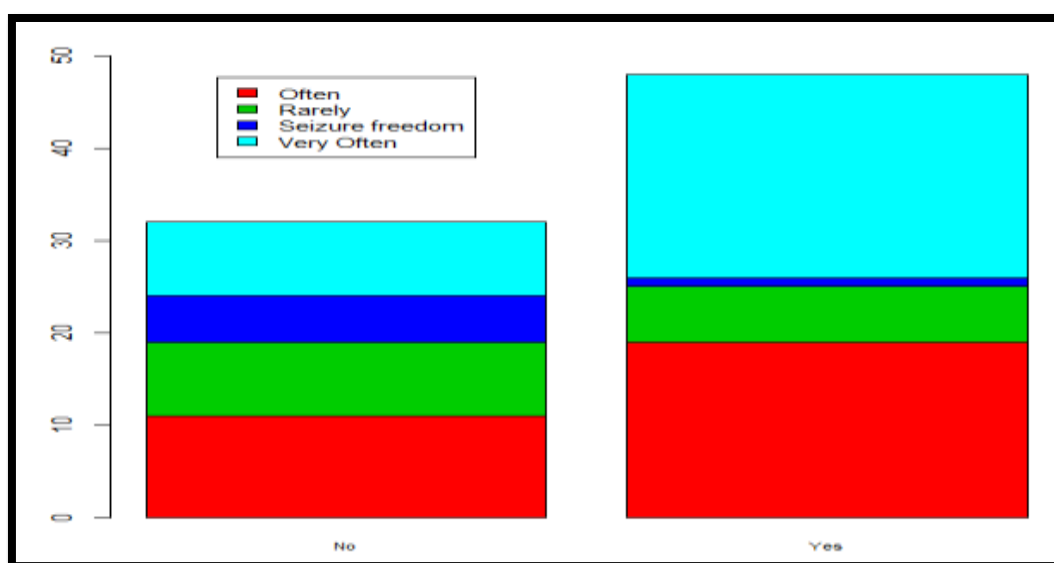
Ακολουθούν η **εικόνα 2.11** στην οποία παρίσταται η κατανομή των κρισικών αυτοματισμών ανά ομάδα ασθενών, και η **εικόνα 2.12** στην οποία δίδεται το ποσοστό συμμετοχής της κάθε ομάδας ασθενών στην παρουσία ή την έλλειψη αυτοματισμών.

Αυτή καθ' αυτή η απεικόνιση και μόνο εγείρει την υπόνοια της πιθανής στατιστικής συσχέτισης των δύο μεταβλητών.





**Εικόνα 2. 11: Αυτοματισμοί ανά ομάδα ασθενών**



**Εικόνα 2. 12: Αναλογική κατανομή των ομάδων σε σχέση με την ύπαρξη ή μη αυτοματισμών**

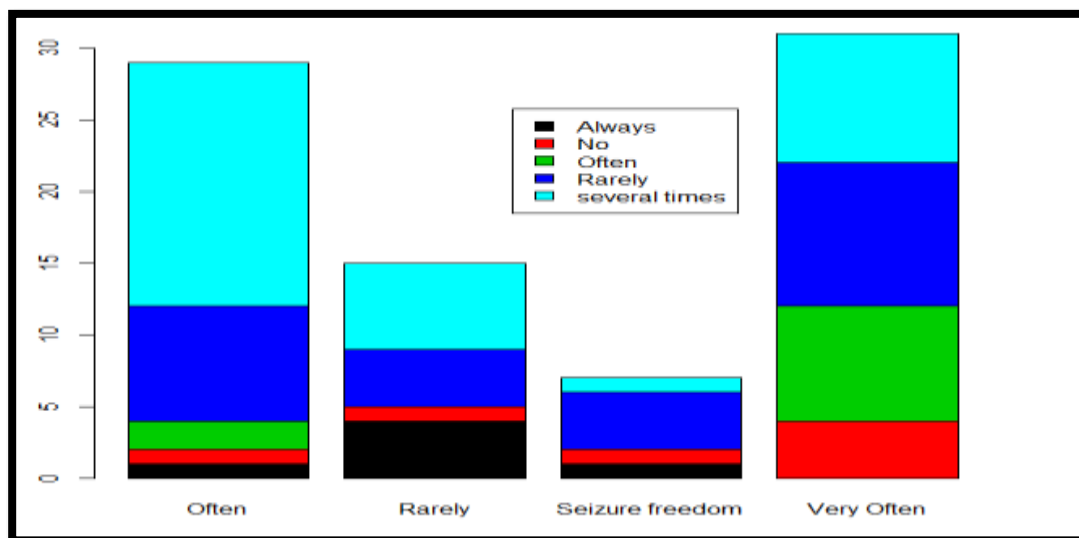
Σημαντικό εύρημα αποτελεί η στατιστικά σημαντική συσχέτιση της εξέλιξη της κρίσης από εστιακή σε αμφοτερόπλευρη (παλαιότερος όρος: δευτεροπαθής γενίκευση) με τη φαρμακοανθεκτικότητα ( $p=0.007$ ,  $\chi^2= 26.9$ ). Η εξέλιξη της κρίσης από εστιακή σε αμφοτερόπλευρη (δευτεροπαθής γενίκευση) μελετήθηκε όχι μόνο ως προς την

εμφάνισή της, αλλά και ως προς τη συχνότητα αυτής της επέκτασης (ποσοτική και ποιοτική συσχέτιση). (Πίνακας 2.4, Εικόνα 2.13)

**Πίνακας 2. 4: Αμφοτερόπλευρη διάδοση ανάλογα με την συχνότητα κρίσεων (ποσοτική συσχέτιση)**

Ομάδες ασθενών	Εστιακές σε αμφοτερόπλευρες κρίσεις				
	Όχι	Σπάνια	Μερικές φορές	Συχνά	Πάντα
Ομάδα 1	1/7	4/7	1/7	0/7	1/7
Ομάδα 2	1/15	4/15	6/15	0/15	4/15
Ομάδα 3	1/30	8/30	17/30	2/30	1/30
Ομάδα 4	4/31	10/31	9/31	8/31	0/31

Από την ανάλυση για τον έλεγχο ανεξαρτησίας προκύπτει ότι το p value είναι 0.008,  $\chi^2=24.7$ , το οποίο σημαίνει ότι η συχνότητα των κρίσεων σχετίζεται σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο όχι μόνο με την ύπαρξη της επέκτασης από εστιακή σε αμφοτερόπλευρη, αλλά και με τη συχνότητά της.



**Εικόνα 2. 13: Κατανομής των κρίσεων αμφοτερόπλευρης επέκτασης ανά συχνότητα κρίσεων.**

Τέλος, ειδικά θα πρέπει να σχολιαστούν οι ψευδαισθητώσεις, η αναφορά των οποίων βρίσκεται στο όριο της στατιστικής σημαντικότητας ( $p = 0.07$ ), γεγονός το οποίο πιθανώς να υποδηλώνει την ύπαρξη γραμμικής τάσης (συσχέτιση) των ψευδαισθητώσεων με τη συχνότητα των κρίσεων, αλλά πάλι αναφύεται το ζήτημα της ισχύος του δείγματος.

### Νευροαπεικονιστικά δεδομένα

Τα νευροαπεικονιστικά στοιχεία περιλαμβάνουν μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου και τομογραφία εκπομπής ποζιτρονίων ανά ομάδα ασθενών (Πίνακας 2.5).

**Πίνακας 2. 5: Απεικονιστικά ευρήματα ανά συχνότητα κρίσεων**

Ομάδες	Ομάδες				p-value ( $\chi^2$ )
	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4	
<b>Απεικονιστικά δεδομένα</b>					
<b>Σκλήρυνση ιπποκάμπου (HS) στην MRI</b>	3 /7	3/15	10/30	12/31	0.44 (0.6)
<b>Παθολογικό PET-Scan</b>	2/7	0/15	4/30	7/31	0.74 (0.1)

Παρατηρούμε ότι δεν καταγράφεται στατιστικά σημαντική συσχέτιση της φαρμακοανθεκτικότητας των κρίσεων και των απεικονιστικών ευρημάτων που χαρακτηρίζουν την σκλήρυνση του ιπποκάμπου στην απεικόνιση με Μαγνητικό Συντονισμό και ειδικό πρωτόκολλο για πάσχοντες από επιληψία.

### Ευρήματα ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών

Τα νευροφυσιολογικά ευρήματα των video-EEG των ασθενών ανάλογα με τη συχνότητα των κρίσεων αναλύονται στον **πίνακα 2.6**.

Πίνακας 2. 6: Ευρήματα στο video ΗΕΓ.

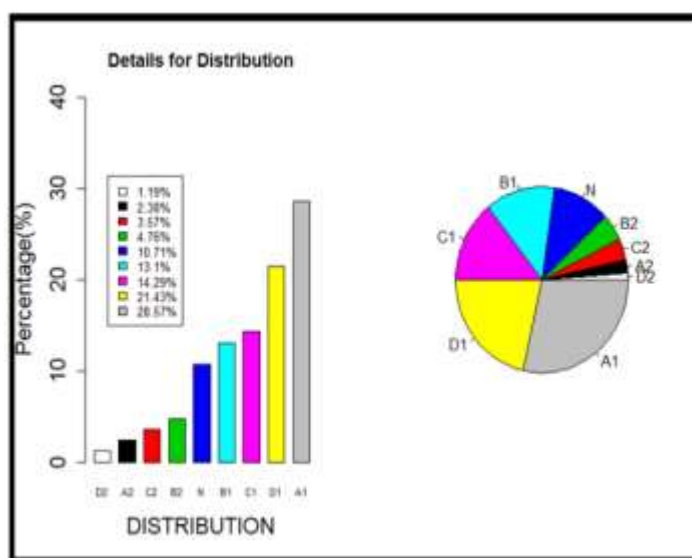
Ομάδες ΗΕΓ Χαρακτηριστικά	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4	P value ( $\chi^2$ )
<b>Υπόστρωμα στον κρόταφο</b>					
Βαριά παθ/γικό	0	3(20%)	5 (16.6%)	4 (13%)	0.57
Ηπίως παθ/κό	3 (43%)	4 (27%)	11 (36.6%)	6 (19 %)	(4.7)
Φυσιολογικό	4 (57%)	8 (53%)	14 (46.6%)	21 (68%)	
<b>Επιληπτόμορφες Εκφορτίσεις</b>					
Ναι	5 (71%)	10 (66.6%)	26 (87%)	23 (74%)	0.68
Όχι	2 (29%)	5 (33.3%)	4 (13%)	8 (26%)	(0.16)
<b>Πολυεστιακότητα</b>					
Ναι	4 (57%)	4 (26.6%)	15 (50%)	12 (39%)	0.66
Όχι	3 (43%)	11 (73.3%)	15 (50%)	19 (61%)	(0.2)
<b>Ενεργοποίηση στην υπέρπνοια *</b>					
Ναι	1 (14%)	1 (10%)	3 (33.3%)	5 (38.5%)	0.11
Όχι	6 (86%)	9 (90%)	6 (66.6%)	8 (61.5%)	(2.7)
<b>Ενεργοποίηση στον ύπνο</b>					
Ναι	3 (42%)	10 (67%)	22 (73%)	24 (77%)	<b>0.005</b>
Όχι	4 (58%)	5 (33%)	8 (27%)	7(23%)	<b>(7.6)</b>

\*Υπήρχαν ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε δοκιμασία ενεργοποίησης με υπέρπνοια λόγω αντενδείξεων (στεφανιαία νόσος, χρόνια αναπνευστική πνευμονοπάθεια).

Παρατηρείται ότι ενώ το παθολογικό υπόστρωμα, τα ειδικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα (επιληπτόμορφες εκφορτίσεις) και η πολυεστιακότητα δε σχετίζονται με την ανταπόκριση των κρίσεων στα φάρμακα, η ενεργοποίηση στον ύπνο (καταγραφή ειδικών ευρημάτων κατά τη διάρκεια του ύπνου) εμφανίζει ισχυρή συσχέτιση με την κακή πρόγνωση σε επίπεδο 0.5%. Σημειώνεται επίσης, ότι η ενεργοποίηση στην υπέρπνοια εμφανίζει μια συσχέτιση στο μη σημαντικά στατιστικό επίπεδο του 10%.

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της μεθόδου, τα νευροφυσιολογικά δεδομένα από τα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα ομαδοποιήθηκαν, ώστε να είναι δυνατή η στατιστική τους επεξεργασία. Από την ομαδοποίηση προέκυψαν 9 ομάδες, οι οποίες περιγράφουν την εντόπιση, την επέκταση και την πλαγίωση των ευρημάτων, καθώς και τη μορφολογία τους (ειδικά (επιληπτόμορφα)/ μη ειδικά ευρήματα).

Η **εικόνα 2.14** περιγράφει την ποσόστωση των υποομάδων των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων στο σύνολο του πληθυσμού των ασθενών.



- Ομάδα A1:** ομόπλευρη πρόσθια και μέση κροταφική περιοχή με επιληπτόμορφες εκφορτίσεις
- Ομάδα A2:** ομόπλευρη πρόσθια και μέση κροταφική περιοχή χωρίς επιληπτόμορφες εκφορτίσεις
- Ομάδα B1:** ομόπλευρη σε ευρεία ημισφαιρική κατανομή επιληπτική δραστηριότητα
- Ομάδα B2:** ομόπλευρη σε ευρεία ημισφαιρική κατανομή μη επιληπτική δραστηριότητα
- Ομάδα C1:** αμφοτερόπλευρη σύγχρονη δραστηριότητα με επιληπτικές εκφορτίσεις
- Ομάδα C2:** αμφοτερόπλευρη σύγχρονη δραστηριότητα χωρίς επιληπτικές εκφορτίσεις
- Ομάδα D1:** αμφοτερόπλευρη ασύγχρονη δραστηριότητα με επιληπτικές εκφορτίσεις
- Ομάδα D2:** αμφοτερόπλευρη ασύγχρονη δραστηριότητα χωρίς επιληπτικές εκφορτίσεις
- Ομάδα N:** φυσιολογικό εγκεφαλογράφημα

**Εικόνα 2. 14: Κατανομή των ΗΕΓ ευρημάτων στο σύνολο του πληθυσμού.**

Όπως προκύπτει από την **εικόνα 2.14**, στην υποομάδα A1 (επιληπτόμορφες εκφορτίσεις στην ομόπλευρη πρόσθια και μέση κροταφική περιοχή) ανήκει η πλειοψηφία των ασθενών (23 ασθενείς-28.57%), ενώ η υποομάδα A2 (μη ειδικά ευρήματα στην ομόπλευρη πρόσθια και μέση κροταφική περιοχή) περιλαμβάνει 2 ασθενείς (2.38%). Από τους ασθενείς με ομόπλευρη σε ευρεία ημισφαιρική κατανομή δραστηριότητα (ομάδα B), οι 11 (13.1%) είχαν επιληπτόμορφες εκφορτίσεις (B1), ενώ οι 4 (4.76%) εμφάνιζαν μη ειδικά ευρήματα. Στην ομάδα C (αμφοτερόπλευρη σύγχρονη

δραστηριότητα) ανήκαν 15 (17.86%) ασθενείς. Από αυτούς οι 12(14.29%) είχαν ειδικά ευρήματα στο εγκεφαλογράφημα, ενώ οι 3 (3.57%) δεν κατέγραψαν επιληπτόμορφες ανωμαλίες. Από τους ασθενείς με αμφοτερόπλευρη ασύγχρονη δραστηριότητα (ομάδα D), οι 18 (21.43%) ασθενείς είχαν επιληπτόμορφες εκφορτίσεις, ενώ μόνο ένας (1,19%) ασθενής είχε μη ειδικά ευρήματα. Τέλος, 9 (10.71%) ασθενείς είχαν φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ομάδα N).

Η κατανομή των νευροφυσιολογικών ευρημάτων ανά ομάδα ασθενών απεικονίζεται στον **πίνακα 2.7**.

**Πίνακας 2. 7: Ευρήματα στο ΗΕΓ ανά ομάδα ασθενών**

ΣΥΧΝΟΤΗΤΑ	ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΩΝ									
	ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ									
	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	N	P-value
<b>Ομάδα 1</b> 7 ασθενείς	1	0	1	0	1	1	2	0	1	ns
<b>Ομάδα 2</b> 15 ασθενείς	5	1	2	1	1	1	1	1	2	ns
<b>Ομάδα 3</b> 30 ασθενείς	8	0	4	1	5	0	9	0	3	ns
<b>Ομάδα 4</b> 31 ασθενείς	9	1	4	2	5	1	6	0	3	ns

**Ns: non significant, μη στατιστικά σημαντικό**

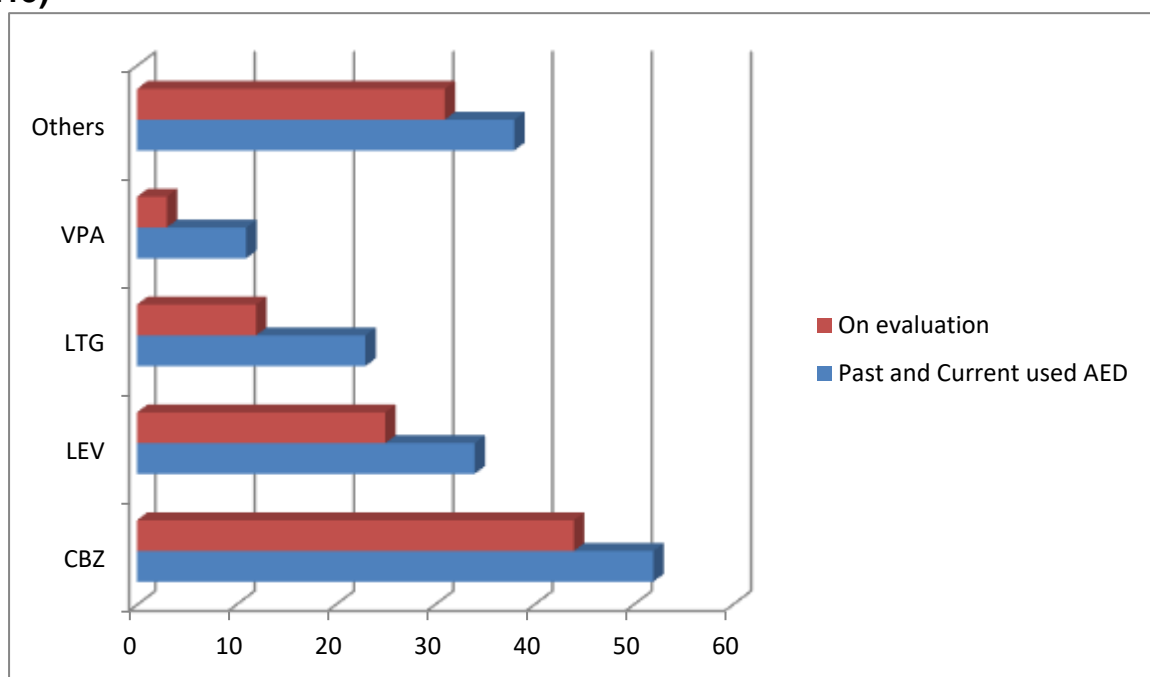
Από τη στατιστική επεξεργασία των στοιχείων του **πίνακα 2.7**, δεν προκύπτει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στη συχνότητα των κρίσεων και κάποια συγκεκριμένη κατανομή των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων.

### **Αντιεπιληπτική αγωγή**

Όπως αναφέρθηκε στο κεφάλαιο της μεθόδου, κατά τη διάρκεια της μελέτης, υπήρξε αναλυτική καταγραφή της αντιεπιληπτικής αγωγής των ασθενών, τόσο κατά το παρελθόν όσο και κατά τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησής τους.

Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία καταγράφηκαν συνολικά ήταν 16: καρβαμαζεπίνη, λαμοτριγίνη, λεβετιρακετάμη, οξκαρβαζεπίνη, βαλπροϊκό νάτριο, φαινυτοΐνη, λακοσαμίδη, φαινοβαρβιτάλη, ζονισαμίδη, τοπιραμάτη, εσλικαρβαζεπίνη, κλομπαζάμη, κλοναζεπάμη, λοραζεπάμη, διαζεπάμη και πριμιδόνη.

Το πιο συχνά χρησιμοποιηθέν φάρμακο ήταν η καρβαμαζεπίνη, την οποία είχε λάβει το 63% (52 ασθενείς) του συνόλου των ασθενών είτε κατά το παρελθόν είτε κατά τη διάρκεια της παρακολούθησης. Κατά το πέρας του πρωτοκόλλου, καρβαμαζεπίνη ελάμβανε το 53% (44 ασθενείς). Από τα υπόλοιπα φάρμακα, λεβετιρακετάμη είχαν λάβει συνολικά 34 ασθενείς (41%), οι 25 από αυτούς συνέχιζαν ως το τέλος της μελέτης. Ακολουθεί η λαμοτριγίνη με 28% των ασθενών (23) συνολικά και 14.5% (12 ασθενείς) να τη λαμβάνουν ως τρέχουσα αγωγή και το βαλπροϊκό νάτριο με συνολικά 11 ασθενείς (13.2%), ενώ στο τέλος της μελέτης ελάμβαναν 3 ασθενείς (3.5%). **(Εικόνα 2.15)**



**Εικόνα 2. 15: Κατανομή των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο σύνολο (παρελθούσα και τρέχουσα αγωγή) και κατά τη στιγμή της δεύτερης αξιολόγησης.**

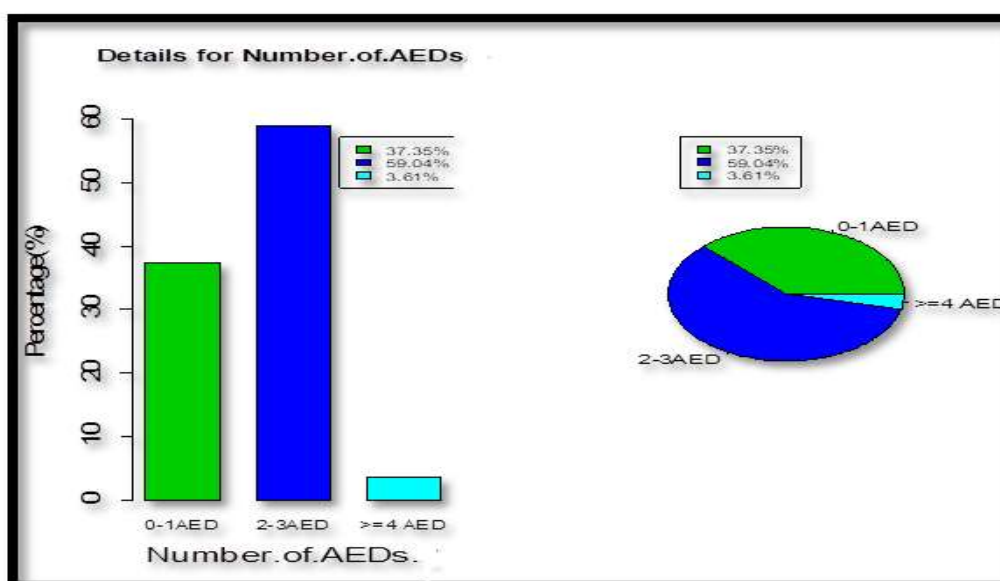
Έγινε στατιστική επεξεργασία του αριθμού των χρησιμοποιηθέντων φαρμάκων κατά το παρελθόν ανά ομάδα ασθενών, και από τα αποτελέσματα αναδεικνύεται μια ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στο συνολικό αριθμό των φαρμάκων και την ελευθερία κρίσεων ( $p=0.0023$ ). Άρα προκύπτει το συμπέρασμα ότι όσα περισσότερα φάρμακα έχει χρησιμοποιήσει ο ασθενής κατά το παρελθόν, τόσο δυσκολότερα ελεγχόμενες είναι οι κρίσεις του.

Κατά το πέρας της μελέτης, η κατανομή του αριθμού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ανά ομάδες ασθενών αποτυπώνεται στον **πίνακα 2.8** και την **εικόνα 2.16**.

**Πίνακας 2. 8: Κατανομή του αριθμού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ανά ομάδα ασθενών**

Αριθμός φαρμάκων	Ομάδα 1	Ομάδα 2	Ομάδα 3	Ομάδα 4
0-1	6/7	7/15	11/30	7/31
2-3	1/7	7/15	17/30	23/31
≥4	0/7	1/15	2/30	1/31

Παρατηρούμε ότι στην Ομάδα 1 (ελευθερία κρίσεων), έξι ασθενείς είναι σε μονοθεραπεία (86%) και μόνο ένας (14%) είναι σε διπλή αγωγή. Στην Ομάδα 2 (σπάνιες κρίσεις), επτά ασθενείς (46.6%) είναι σε μονοθεραπεία, επτά σε διπλή θεραπεία, ενώ μόνο ένας (6.6%) ήταν σε πολυθεραπεία. Απεναντίας, στις ομάδες 3 και 4 (συχνές και πολύ συχνές κρίσεις), η πλειοψηφία των ασθενών ήταν σε πολυθεραπεία.



**Εικόνα 2. 16: Απόδοση της κατανομής του αριθμού των φαρμάκων στο σύνολο των ασθενών**

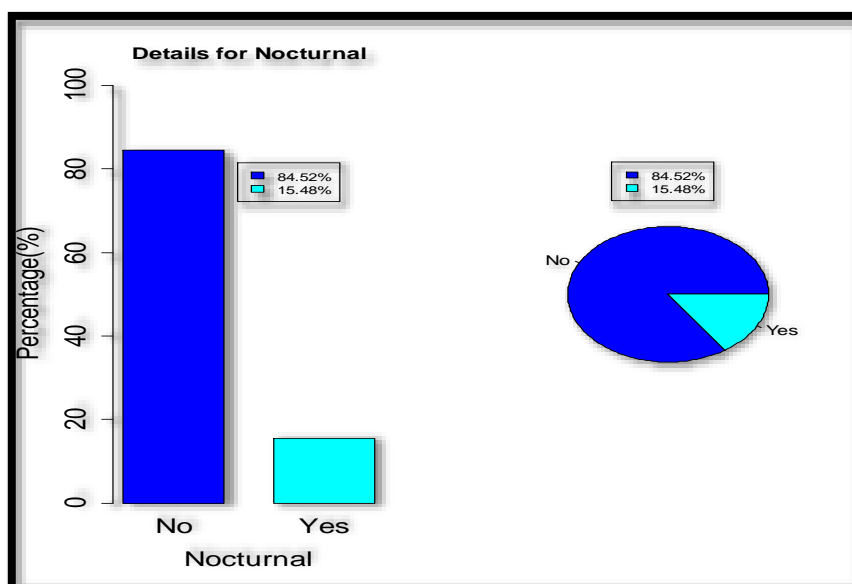
Από τη αποτελέσματα του ελέγχου  $\chi^2$  για γραμμική τάση και την τιμή του p-value = 0.0025,  $\chi^2 = 9.2$ , προκύπτει ένδειξη ισχυρής γραμμικής τάσης μεταξύ του αριθμού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων και της συχνότητας των κρίσεων.



## Κρίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου

Ανατρέχοντας στον **πίνακα 2.3** και τη μελέτη των κλινικών χαρακτηριστικών των επιληπτικών κρίσεων, παρατηρούμε ότι η ύπαρξη νυχτερινών κρίσεων δε σχετίζεται με τη συχνότητα των κρίσεων. Εντούτοις, η παρατήρηση της αύξησης της επιληπτόμορφης δραστηριότητας μετά από ενεργοποίηση με μερική στέρηση ύπνου, μας οδήγησε στη μελέτη της πιθανής σχέσης των κρίσεων κατά τον ύπνο με τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα των ασθενών.

Από την ανάλυση προέκυψε ότι από τους 13 ασθενείς του δείγματος που είχαν κρίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου, οι 10 είχαν πολυεστιακά ευρήματα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, δηλαδή ευρήματα εκτός της πρόσθιας και μέσης κροταφικής περιοχής που θεωρείται η ζώνη επιληπτογένεσης (**Εικόνα 2.17**). Τα ευρήματα αυτά εντοπίζονταν είτε ομόπλευρα - σε ευρύτερη φλοιική κατανομή - είτε αμφοτερόπλευρα σύγχρονα /ή ασύγχρονα (**Πίνακας 2.9**).



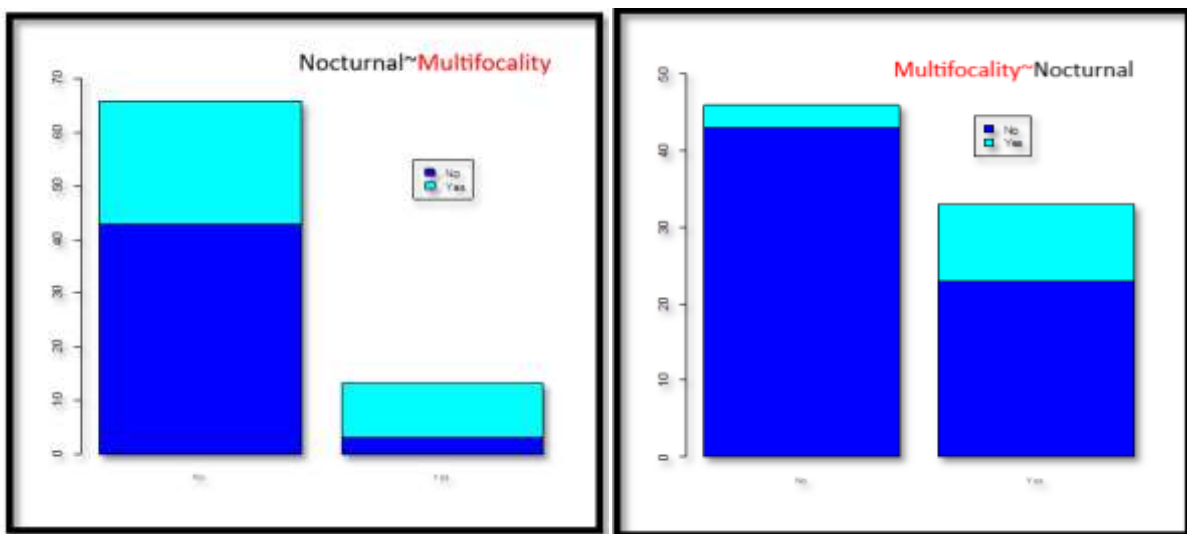
Εικόνα 2. 17: Γράφημα κατανομής νυχτερινών κρίσεων στο σύνολο των ασθενών

**Πίνακας 2. 9: Κατανομή της πολυεστιακότητας στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα σε σχέση με την ύπαρξη ή μη νυχτερινών κρίσεων.**

Νυχτερινές κρίσεις	Πολυεστιακότητα	
	ΟΧΙ	ΝΑΙ
ΟΧΙ	43	23
ΝΑΙ	3	10

\*4 ασθενείς επί συνόλου 83, ζούσαν μόνοι τους και θεωρήθηκε μη αξιόπιστη η αναφορά τους σχετικά με την ύπαρξη και τη συχνότητα επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια του ύπνου. Για το λόγο αυτό εξαιρέθηκαν των υπολογισμών.

Με βάση την τιμή p-value των ελέγχων, αποδεικνύεται ότι οι νυχτερινές κρίσεις φαίνεται να συσχετίζονται στατιστικώς σημαντικά με την πολυεστιακότητα στο ΗΕΓ σε ένα επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας > 2% ( p-value: 0.01,  $\chi^2=6.3$ ). **(Εικόνα 2.18)**



**Εικόνα 2. 18: Συσχέτιση των νυχτερινών κρίσεων με την πολυεστιακότητα στο ΗΕΓ**

Παρόλα αυτά αναλύοντας την πολυεστιακότητα στις συγκεκριμένες προαναφερθείσες υποομάδες ευρημάτων, δεν προκύπτει συσχέτιση των νυχτερινών κρίσεων με κάποια ειδική κατηγορία. **(Πίνακας 2.10)**

**Πίνακας 2. 10: Κατανομή ευρημάτων ΗΕΓ ανάλογα με την ύπαρξη ή μη νυχτερινών κρίσεων.**

	ΚΑΤΑΝΟΜΗ ΗΛΕΚΤΡΟΕΓΚΕΦΑΛΟΓΡΑΦΙΚΩΝ ΕΥΡΗΜΑΤΩΝ								
Νυχτερινές κρίσεις	A1	A2	B1	B2	C1	C2	D1	D2	N
ΟΧΙ	22	2	9	4	8	3	14	0	9
ΝΑΙ	2	0	2	0	4	0	4	1	0

Από τη στατιστική ανάλυση, η συσχέτιση καταγράφεται στο μη στατιστικά σημαντικό επίπεδο του 10% ( $p\text{-value} = 0.1017$ ,  $\chi\text{-squared} = 13.306$ ).

Από τα υπόλοιπα νευροφυσιολογικά δεδομένα, δεν καταγράφηκε καμία στατιστικά σημαντική συσχέτιση. Παρόλα αυτά θέλουμε να επισημάνουμε ότι αναδεικνύεται μια συσχέτιση στο επίπεδο του 7%, ανάμεσα στα ειδικά ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα (επιληπτόμορφες εκφορτίσεις) και τις νυχτερινές κρίσεις. Το ποσοστό αυτό δεν προσδίδει στατιστική σημαντικότητα, πιθανότατα λόγω έλλειψης ισχύος του πληθυσμού της μελέτης.

## Συζήτηση

Όπως αναφέρθηκε στην εισαγωγή, η επιληψία του έσω κροταφικού λοβού έχει αποτελέσει συχνό αντικείμενο έρευνας κατά το παρελθόν. Παρόλα αυτά, μετά από εκτεταμένη βιβλιογραφική αναζήτηση στην προσιτή σε μας βιβλιογραφία, αυτή είναι η πρώτη μονοκεντρική προοπτική μελέτη παρακολούθησης ασθενών με σύνδρομο εστιακής επιληψίας εκ του έσω κροτάφου, ο πληθυσμός των οποίων δεν προέρχεται από κέντρο χειρουργικής αντιμετώπισης της επιληψίας.

Σκοπός της έρευνας είναι η εκτίμηση της εξέλιξης της νόσου προϊόντος του χρόνου και η διερεύνηση πιθανών προγνωστικών παραγόντων φαρμακοανθεκτικότητας, οι οποίοι θα μπορούσαν ενδεχομένως να συμπληρώσουν τα επίσημα κριτήρια και τις κατευθυντήριες οδηγίες (Kwan et al 2010). Μια προσπάθεια, με άλλα λόγια, να αναδειχθούν τα κλινικά χαρακτηριστικά του καλοήθους και ανταποκρινόμενου στην αγωγή συνδρόμου της επιληψίας του έσω κροταφικού λοβού, σε αντίθεση με αυτά του ανθεκτικού στην αγωγή συνδρόμου. Σε αυτή την περίπτωση θα ήταν δυνατή και η πλέον πρώιμη παραπομπή για χειρουργική αντιμετώπιση, βελτιώνοντας ακόμη περισσότερο τα ποσοστά καλής έκβασης του χειρουργείου, που είναι ήδη υψηλά για το συγκεκριμένο σύνδρομο.

Η Ομάδα Εργασίας Θεραπευτικού Σχεδιασμού της Διεθνούς Λίγκας κατά της Επιληψίας (Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies) όρισε τη φαρμακοανθεκτική επιληψία ως «αποτυχία ικανοποιητικής δοκιμής δύο καλά ανεκτών και ορθώς επιλεγμένων σχημάτων αντιεπιληπτικής αγωγής (είτε ως μονοθεραπεία είτε σε συνδυασμό) με στόχο την παρατεταμένη ελευθερία κρίσεων» (Kwan et al 2010).

Ως ορισμός της ελευθερίας κρίσεων προτάθηκε το χρονικό διάστημα που διέπεται από τον «κανόνα των 3», δηλαδή χρόνος μεγαλύτερος από δώδεκα μήνες ή τουλάχιστον τρεις φορές το μεγαλύτερο μεσοκρυσικό διάστημα – όποιο από τα δύο είναι μεγαλύτερο (Kwan et al 2010). Στόχος είναι η απόδειξη της αναποτελεσματικότητας των δοκιμασμένων φαρμάκων με τη χρήση αλγορίθμων, ώστε να μην καθυστερήσει η επιλογή άλλων θεραπευτικών μεθόδων, κυρίως των χειρουργικών.

Εντούτοις, αυτό δεν είναι πάντα εφικτό στην καθημερινή κλινική πράξη, καθώς οι θεραπευτικοί χειρισμοί των ασθενών δε γίνονται πάντα από ειδικούς επιληπτολόγους.

Για παράδειγμα, ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο πρώτης γραμμής για εστιακή επιληψία, όπως η καρβαμαζεπίνη, είναι πιθανό να αποκλεισθεί από τη φαρμακευτική φαρέτρα

πρώιμα (κι ενδεχομένως λανθασμένα) είτε ως αναποτελεσματικό (εξαιτίας μη γνωστής κακής συμμόρφωσης του ασθενούς) είτε ως μη ανεκτό (εξαιτίας ταχείας τιτλοποίησης της δοσολογίας με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών). Σε αυτήν την περίπτωση, η δοκιμή κι αποτυχία ενός μόνο ακόμα αντιεπιληπτικού φαρμάκου είναι αρκετή ώστε η συγκεκριμένη εστιακή επιληψία να χαρακτηριστεί εσφαλμένα ως φαρμακοανθεκτική.

Αδιάγνωστες νόσοι ή καταστάσεις, που αποτελούν παράγοντες πρόκλησης κρίσεων, όπως η σοβαρή αποφρακτική υπνική άπνοια, αποτελούν μian επιπρόσθετη αιτία «αποτυχίας» της φαρμακευτικής αγωγής. Ένα «αναποτελεσματικό» φάρμακο αποδεικνύεται αποτελεσματικό, όταν το συνοδό νόσημα διαγνωσθεί κι αντιμετωπιστεί (Lin et al 2017).

Έχοντας ως δεδομένο τα επιτυχημένα αποτελέσματα της χειρουργικής εκτομής στην επιληψία του έσω κροτάφου, η έγκαιρη ταυτοποίηση (μέσω συνδυασμού φαρμακευτικών σχημάτων και άλλων κλινικών, απεικονιστικών και ηλεκτροεγκεφαλογραφικών κριτηρίων) της φαρμακοανθεκτικότητας είναι εξαιρετικής σημασίας για αυτούς τους ασθενείς, αφού είναι γνωστό ότι όσο μεγαλύτερος είναι ο χρόνος από την έναρξη της νόσου έως το χειρουργείο, τόσο μειώνονται τα ποσοστά καλής έκβασης της χειρουργικής θεραπείας (Malmgren et al 2012, Lee et al 2019).

Από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προκύπτει ότι ως προγνωστικοί παράγοντες ανταπόκρισης στη φαρμακευτική αγωγή, έχουν προταθεί η διάρκεια της νόσου, το ιστορικό πυρετικών σπασμών, οι μεσοκρυστικές επιληπτόμορφες εκφορτίσεις στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, η ανταπόκριση στο πρώτο αντιεπιληπτικό φάρμακο, ο αριθμός των κρίσεων ανά μήνα προ της έναρξεως της θεραπείας, η απεικονιστική ανάδειξη της σκλήρυνσης του ιπποκάμπου και το φύλο (Varoglu et al 2009, Pittau et al 2009, Gomez- Ibanez et al 2013, Kuzmanovski et al 2016). Κανένας από τους ανωτέρω δεν επιβεβαιώνεται οριστικά από τη βιβλιογραφία

Αναλύοντας τα δεδομένα της παρούσας μελέτης, προκύπτει ότι το ποσοστό των ασθενών που ήταν ελεύθεροι νόσου (Ομάδα 1) είναι 9%, ποσοστό μικρότερο από ό,τι αναφέρεται στη βιβλιογραφία ( Currie et al 1971, Pittau et al 2009, Sanchez et al 2014). Η διαφορά αυτή αντανακλά, ενδεχομένως, την πρακτική των ιατρών της πρωτοβάθμιας και δευτεροβάθμιας υγείας να παραπέμπουν τις σοβαρότερες μορφές επιληψίας στο Κέντρο Επιληψίας του Νοσοκομείου αναφοράς, ενώ ο χειρισμός ηπιότερων μορφών παραμένει σε χαμηλότερης βαθμίδας δομές.

Όλες οι νέες και νεοδιαγνωσθείσες εστιακές επιληψίες, εάν εμφανίσουν για πρώτη δευτεροπαθώς γενικευμένη τονικοκλονική κρίση και προσέλθουν στο Τμήμα Επειγόντων Περιστατικών του Νοσοκομείου μας, παραπέμπονται αυτόματα στο Ιατρείο Πρώτης Επιληπτικής Κρίσης του Τμήματός μας (First Seizure Clinic), αυξάνοντας την αναλογία των ασθενών με μη ελεγχόμενες κρίσεις που παρακολουθείται στο Τμήμα (Koutroumanidis et al 2018).

Άξιο σχολιασμού, επίσης, είναι το γεγονός ότι αρκετοί ασθενείς που εντάχθηκαν στη δεύτερη ομάδα (σπάνιες κρίσεις ή μόνο αύρες) χωρίς επισκόπιση συνείδησης (18%), ήταν αρνητικοί σε οποιαδήποτε αλλαγή της θεραπευτικής τους αγωγής –είτε αύξηση της χορηγούμενης δόσης είτε προσθήκη επιπλέον φαρμάκου- με στόχο την ελευθερία κρίσεων, εξαιτίας του φόβου των ανεπιθύμητων ενεργειών ή της υποτροπής των κρίσεων.

### ***Τα δημογραφικά χαρακτηριστικά***

Από την ανασκόπηση των αποτελεσμάτων δεν προκύπτει καμία διαφορά ανάμεσα στις ομάδες των ασθενών και τα δημογραφικά χαρακτηριστικά τους, όπως το φύλο, η ηλικία έναρξης και η διάρκεια της νόσου, αντίθετα με ό,τι επισημαίνεται σε προηγούμενες βιβλιογραφικές αναφορές (Varoglu et al 2009, Gomez et al 2013, Pittau et al 2009, Kuzmanovski et al 2016). Ειδικότερα για το φύλο, οι αναφορές είναι αντικρουόμενες. Ορισμένοι συγγραφείς υποδεικνύουν το γυναικείο φύλο ως σχετιζόμενο με τη φαρμακοανθεκτικότητα, ενώ άλλοι το ανδρικό. Εντούτοις, η δική μας σειρά ασθενών δεν ανέδειξε το φύλο ως προγνωστικό παράγοντα.

Αναλύοντας τα δεδομένα από το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των ασθενών, παρατηρούμε με ενδιαφέρον ότι δε σημειώνεται συσχέτιση ανάμεσα στους πυρετικούς σπασμούς και τη συχνότητα των κρίσεων. Επιπρόσθετα, το ποσοστό του ιστορικού πυρετικών σπασμών που καταγράψαμε στο δείγμα μας ήταν εντυπωσιακά μικρό (3.5%).

### ***Οι πυρετικοί σπασμοί***

Όπως συνάγεται και από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας, η σχέση μεταξύ των πυρετικών σπασμών και της επιληψίας είναι ένα αμφιλεγόμενο θέμα. Ένα μεγάλο πρόβλημα είναι ότι, ενώ υπάρχει μια πληθώρα μελετών αναφορικά στο ιστορικό των πυρετικών σπασμών και την επιληψία, η μεθοδολογία τους είναι προβληματική, καθώς

δεν ταξινομούν τους σπασμούς σε κατηγορίες και δεν εξαιρούν τους ασθενείς με συνοδό νευροαναπτυξιακή διαταραχή, δεδομένα που ενδέχεται να τροποποιήσουν εντυπωσιακά τα αποτελέσματα (Whelan et al 2017).

Προηγούμενες αναφορές επισημαίνουν ότι οι πυρετικοί σπασμοί συνδέονται με τη φαρμακοανθεκτικότητα σε έναν πληθυσμό 780 νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με επιληψία (Hitiris et al 2007). Ειδικότερα, σε μια μελέτη ασθενών με έσω κροταφικό σύνδρομο, το ποσοστό του ιστορικού πυρετικών σπασμών φτάνει το 67%, εκ των οποίων το 94% είναι επιπεπλεγμένοι (French et al 1993).

Επίσης, υπάρχουν αναφορές στις οποίες καταγράφεται μεγαλύτερο ποσοστό ιστορικού πυρετικών σπασμών σε ασθενείς με απεικονιστικά αναδεικνυόμενη σκλήρυνση σε σχέση με ασθενείς με έσω κροταφική επιληψία χωρίς όμως ιπποκάμπεια σκλήρυνση (Pittau et al 2009). Η συσχέτιση ανάμεσα στους πυρετικούς σπασμούς και τη σκλήρυνση του ιπποκάμπτου υπογραμμίζεται σε αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές (Harvey et al 1995, Thadani et al 1995).

Άλλοι ερευνητές παρατήρησαν ότι το μέγεθος της αμυγδαλής και του ιπποκάμπτου ήταν μικρότερο σε ασθενείς με ιστορικό πυρετικών σπασμών σε σχέση με ασθενείς χωρίς ιστορικό σπασμών. Το γεγονός αυτό ενδέχεται να ερμηνεύει, εν μέρει, την ιπποκάμπεια σκλήρυνση ως αποτέλεσμα των παρατεταμένων πυρετικών σπασμών κατά την παιδική ηλικία (Cendes et al 1993). Άλλη μελέτη προσθέτει ότι ακόμα και οι «καλοήθεις» πυρετικοί σπασμοί μπορούν να δημιουργήσουν –μακροπρόθεσμα- αμβληχρές αλλαγές στις νευρωνικές συνδέσεις διαταράσσοντας τη συναπτική λειτουργία (Lado et al 2002).

Στην αντίπερα όχθη, υπάρχει η υπόθεση ότι ήπιες, υποκλινικές διαταραχές της ιπποκάμπτειας δομής αποτελούν τον προδιαθεσικό παράγοντα δημιουργίας των πυρετικών σπασμών (Fernández et al 1998). Μια προοπτική μελέτη ασθενών, με διάρκεια παρακολούθησης 12 ετών, αναφέρει ότι η ανάπτυξη σκλήρυνσης του ιπποκάμπτου δεν είναι συχνή σε παιδιά με ιστορικό πυρετικών σπασμών, απλών ή επιπεπλεγμένων (Tarkka et al 2003).

Επιπρόσθετα, άλλοι ερευνητές συνέλεξαν τα απεικονιστικά δεδομένα παιδιών που υποβλήθηκαν σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (MRI) 48 ώρες μετά από παρατεταμένους πυρετικούς σπασμούς. Παρατήρησαν ότι υπήρχαν διαταραχές στη δομή του ιπποκάμπτου ως επί οιδήματος. Εν τούτοις, η επαναληπτική μαγνητική τομογραφία ελέγχου ανέδειξε μόνο μια ήπια ασυμμετρία ανάμεσα στους δύο ιπποκάμπτους, χωρίς απεικονιστικά σημεία σκλήρυνσης. Οι συγγραφείς σημειώνουν ότι η ενδεχόμενη δομική βλάβη των ιπποκάμπτων που συσχετίζεται με τους πυρετικούς

σπασμούς περιλαμβάνει ένα ευρύ φάσμα μεταβολών - από ελάχιστη νευρωνική βλάβη έως σκλήρυνση -, πιθανώς εξαρτώμενη από εξατομικευμένα χαρακτηριστικά (Scott et al 2003).

Η εξέλιξη της υποκείμενης δομικής αλλοίωσης σε σκλήρυνση του ιπποκάμπου, ενδεχομένως, σχετίζεται με κάποια γενετική προδιάθεση των ασθενών, όπως για παράδειγμα στην περίπτωση του πολυμορφισμού του υποδοχέα του γ-αμινοβουτυρικού οξέος (G1465A polymorphism) (Kauffman et al 2008).

Σε κάθε περίπτωση, το θεμελιώδες - και ακόμη αναπάντητο - ερώτημα είναι αν οι πυρετικοί σπασμοί αναπτύσσονται σε ένα προϋπάρχον διαταραγμένο νευρωνικό δίκτυο ατόμων που προδιαγεγραμμένα θα νοσήσουν από έσω κροταφική επιληψία ή συμβάλλουν αιτιολογικά στην ανάπτυξη και κακή πρόγνωση της νόσου.

### ***Η ψυχιατρική συννοσηρότητα***

Μια ήπια συσχέτιση των ψυχιατρικών συνοδών νοσημάτων καταγράφηκε στις ομάδες με τις συχνότερες κρίσεις, αν και το αποτέλεσμα δεν πληρούσε το όριο του προκαθορισμένου επιπέδου στατιστικής σημαντικότητας του 5%, αλλά ήταν στο 10%. Πιθανολογούμε ότι η μελέτη μεγαλύτερου δείγματος ασθενών θα μπορούσε να διευκρινίσει με σαφήνεια την ύπαρξη ή όχι συσχέτισης ανάμεσα στο υπό ανάλυση χαρακτηριστικό με τη φαρμακοανθεκτικότητα.

Σημειώνεται ότι η συσχέτιση αυτή έχει διπλή ερμηνεία. Προηγούμενες μελέτες περιγράφουν την αιτιολογική σχέση ανάμεσα στην επιληψία και τις ψυχιατρικές διαταραχές, καθώς αποδεικνύεται το αυτονόητο συμπέρασμα πως οι συχνές κρίσεις έχουν άμεση αντανάκλαση στην ποιότητα ζωής των ασθενών (Kimiskidis et al 2007, Zis et al 2014). Επιπρόσθετα, ο πλέον πρόσφατος ορισμός της επιληψίας την ορίζει ως «τη διαταραχή του εγκεφάλου, η οποία χαρακτηρίζεται από τη διαρκή προδιάθεση δημιουργίας επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις της συγκεκριμένης συνθήκης» (Fischer et al 2014).

Εντούτοις, βιβλιογραφικές αναφορές υποδεικνύουν ότι οι ψυχιατρικές νοσηρότητες (ιδιαίτερα η κατάθλιψη και η αγχώδης διαταραχή) συσχετίζονται όχι μόνο με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας (Tellez-Zenteno JF et al 2007), αλλά επιπρόσθετα με τη φαρμακοανθεκτική επιληψία (Jossephson CB et al 2017).



Η ύπαρξη κοινών παθογενετικών μηχανισμών μεταξύ των πρωτοπαθών ψυχιατρικών νοσημάτων και της επιληψίας αποτελεί την κυρίαρχη υπόθεση ερμηνείας της στενής και πολύπλοκης σχέσης των ανωτέρω νοσημάτων (Ribot et al 2019).

### ***Η κλινική σημειολογία των κρίσεων***

Όσον αφορά στα κλινικά χαρακτηριστικά των κρίσεων, αναδείχθηκε συσχέτιση των κρισικών αυτοματισμών (κυρίως περιστοματικοί) με τη βαρύτητα της νόσου.

Οι περιστοματικοί κρισικοί αυτοματισμοί αφορούν σε ακούσιες, στερεοτυπικές κινήσεις που περιλαμβάνουν τα χείλη, το στόμα, τη γλώσσα και το λαιμό (κατάποση). Συνοδεύουν επιληπτικές κρίσεις ορμώμενες εκ του μετωπιαίου (Manford et al 1996), του κροταφικού (Feindel et al 1954, Gil-Nagel et al 1997, Hoffmann et al 2010) και του βρεγματικού λοβού (Salanova et al 1995), καθώς και εκ της καλύπτρας της νήσου (Levy et al 2017).

Εν τούτοις, οι αυτοματισμοί εμφανίζονται με μεγαλύτερη συχνότητα στην επιληψία του κροταφικού λοβού, ειδικά όταν η ζώνη επιληπτογένεσης περιέχει τις δομές του έσω κροτάφου (Maillard et al 2004, Hoffmann et al 2010). Παλαιότερες, σχετικά, βιβλιογραφικές αναφορές επισήμαιναν την περιαμυγδαλική περιοχή ως ζώνη δημιουργίας των αυτοματισμών (Jasper et al 1964, Maldonado et al 1988, Gil-Nagel et al 1997).

Οι Maestro et al δημοσίευσαν ότι ήταν δυνατή η δημιουργία αυτοματισμών με τον ερεθισμό της μετωπιαίας περιοχής της καλύπτρας, η οποία ήταν απομακρυσμένη από τη ζώνη επιληπτογένεσης (Maestro et al 2008). Με βάση αυτό το γεγονός, ως ζώνη δημιουργίας των αυτοματισμών μπορούσε να θεωρηθεί η καλύπτρα. Ωστόσο, στις επιληπτικές κρίσεις από την καλύπτρα της νήσου, ενώ ο φλοιός της καλύπτρας αποτελεί τη ζώνη επιληπτογένεσης, κρισικοί αυτοματισμοί δεν παρατηρούνται συχνά (Levy et al 2017).

Σύμφωνα με τον Jasper, η δημιουργία των αυτοματισμών εξαρτάται από το πρότυπο επέκτασης των επιληπτικών εκφορτίσεων (Jasper et al 1964). Επομένως, το ερώτημα είναι αν οι κρισικοί αυτοματισμοί οφείλονται σε ταυτόχρονη ενεργοποίηση πολλαπλών περιοχών του εγκεφάλου μέσω των δικτύων που ενεργοποιούνται κρισικά.

Σε μια πρόσφατη μελέτη, ως ερμηνεία δημιουργίας των αυτοματισμών στην κροταφική επιληψία, προτάθηκε η συγχρονισμένη επέκταση της ρυθμικής δραστηριότητας από την έσω βάση του κροτάφου προς την καλύπτρα της νήσου (Aury et al 2018), ενώ ακόμα

πιο πρόσφατα δημοσιεύθηκε η άποψη της ομόπλευρης λειτουργικής σύζευξης από τον ιππόκαμπο προς την καλύπτρα της κεντρικής αύλακας (Wang et al 2019).

Σε κάθε περίπτωση, η ειδική ζώνη δημιουργίας των αυτοματισμών και οι συνδέσεις της με τις δομές του έσω κροτάφου – δηλαδή το δίκτυο κρισικής συμπτωματολογίας - δεν έχουν ακόμα αποσαφηνιστεί πλήρως.

Παρά τις πολλαπλές ερμηνείες όλων των ανωτέρω προσεγγίσεων, είναι σαφές ότι το κλινικό σύμπτωμα των κρισικών αυτοματισμών υπογραμμίζει μια εστιακή διέγερση του φλοιού, η οποία – επεκτεινόμενη - επιστρατεύει ευρύτερες εγκεφαλικές περιοχές ενεργοποιώντας πολλαπλές διακριτές συνδέσεις επικοινωνίας μεταξύ διαφορετικών ζωνών λειτουργικότητας του εγκεφάλου. Προτείνεται ότι η ανωτέρω περιγραφόμενη ευρεία διεγερσιμότητα του εγκεφαλικού φλοιού αντικατοπτρίζεται και στα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, όπου οι αυτοματισμοί καταγράφουν μια ισχυρή συσχέτιση με την κακή πρόγνωση της νόσου.

### ***Η αμφοτερόπλευρη εξέλιξη της κρίσης***

Ένα άλλο ενδιαφέρον εύρημα της μελέτης είναι η συσχέτιση της επέκτασης της εστιακής κρίσης σε αμφοτερόπλευρους τονικοκλονικούς σπασμούς (δευτεροπαθής γενίκευση) με την πρόγνωση της έσω κροταφικής επιληψίας, εύρημα το οποίο διαφοροποιείται από προηγούμενες μελέτες (Varoglu et al 2009, Kuzmanovski et al 2016).

Παρατηρήθηκε επίσης, ότι καταγράφεται ισχυρή συσχέτιση της φαρμακοανθεκτικότητας όχι μόνο με την εμφάνιση αμφοτερόπλευρων κρίσεων, αλλά και με τη συχνότητα αυτής της επέκτασης (ποιοτική και ποσοτική συσχέτιση).

Αυξανόμενα βιβλιογραφικά δεδομένα δείχνουν ότι τα παθοφυσιολογικά θεμέλια της δημιουργίας των επιληπτικών κρίσεων περιλαμβάνουν τόσο διαταραχή της δομικής εγκεφαλικής ακεραιότητας όσο και παθολογική συνδεσιμότητα των εμπλεκόμενων δικτύων, οδηγώντας σε μεγάλης κλίμακας λειτουργική αστάθεια (Zhang et al 2011).

Η μελέτη της δομικής και λειτουργικής συνδεσιμότητας ενισχύει τη θεωρία της συνολικής διαταραχής του νευρωνικού δικτύου ως ακρογωνιαίου λίθου της επιληπτικής δραστηριότητας, γεγονός που ενισχύεται από την ταυτοποίηση διαφορετικών προτύπων συνδεσιμότητας ανάμεσα σε επιληπτικούς ασθενείς και υγιείς μάρτυρες (Van Diessen et al 2014).

Σε πρόσφατη δημοσίευση μελετήθηκε η ταυτόχρονη δομική-λειτουργική νευρωνική δραστηριότητα ασθενών με εστιακή φαρμακοανθεκτική επιληψία. Καταγράφηκε σημαντική αύξηση της δομικής-λειτουργικής σύζευξης από την προκρισική στην κρισική περίοδο, η οποία αποδόθηκε πρωταρχικά στις μικρού εύρους δομικές συνδέσεις. Επιπρόσθετα, επισημαίνεται ότι τα χωροχρονικά μοντέλα της δομικής-λειτουργικής σύζευξης είναι σχεδόν πάντα στερεοτυπικά για κάθε ασθενή (Shah et al 2019). Τα ανωτέρω αποτελέσματα επιβεβαιώνουν ότι η ηλεκτρική διαταραχή που υπόκειται του κρισικού κλινικού φαινομένου χρησιμοποιεί το συνδέσμωνμα\* (απόδοση του όρου “connectome”) για τη διάδοσή της.

Άλλες μελέτες, αναφορικά στην έσω κροταφική επιληψία, περιγράφουν πρότυπα αυξημένης συνδεσιμότητας σχετιζόμενης με τη ζώνη επιληπτογένεσης σε συνδυασμό με ταυτόχρονη μειωμένη συνδεσιμότητα σε απομακρυσμένα δίκτυα. Τα πρότυπα σύνδεσης φαίνεται να εμπλέκονται στη διάρκεια και βαρύτητα της νόσου, υπονοώντας προοδευτική λειτουργική αναδιοργάνωση των δικτύων, στο πλαίσιο των επαναλαμβανόμενων κρίσεων προϊόντος του χρόνου (Englot et al 2009).

Υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν την «υπόθεση αναστολής δικτύου» (network inhibition hypothesis). Σύμφωνα με την προσέγγιση αυτή, κατά τη διάρκεια μιας εστιακής επιληπτικής κρίσης με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης, λαμβάνει χώρα απενεργοποίηση του νεοφλοιού και οι επαναλαμβανόμενες απενεργοποιήσεις κατά τη διάρκεια των κρίσεων είναι πιθανό να οδηγούν μακροπρόθεσμα σε λειτουργική αναδιοργάνωση των συνδέσεων (Englot et al 2009, Motelow et al 2015, Englot et al 2016).

Η επιληπτική δραστηριότητα ενδέχεται να παραμείνει εστιασμένη σε μια μικρή περιοχή λόγω - κυρίως - της ανασταλτικής δραστηριότητας των δομών που περιβάλλουν το δίκτυο επιληπτογένεσης. Σε διαφορετική περίπτωση, οι επιληπτικές εκφορτίσεις επεκτείνονται σε φλοιο-φλοιϊκά δίκτυα και πολλαπλά νευρωνικά κυκλώματα καταλαμβάνοντας ευρύτερες φλοιϊκές περιοχές και υποφλοιώδεις δομές (Trevelyan et al 2007).

Η επέκταση εμφανίζεται όταν η ένταση της εστιακής επιληπτικής δραστηριότητας είναι ικανοποιητικά υψηλή, ενώ ταυτόχρονα αποτυγχάνουν οι ανασταλτικοί μηχανισμοί (Yoo et al 2014).

Αυξανόμενα δεδομένα υποδεικνύουν τα βασικά γάγγλια ως πιθανό ανασταλτικό μηχανισμό του αντίθετου ημισφαιρίου (Popovic et al 2012, Feddersen et al 2012), ενώ σε άλλη αναφορά επισημαίνεται η απουσία επιληπτικής δραστηριότητας των βασικών

γαγγλίων κατά τη διάρκεια κρίσεων από τον ομόπλευρο κροταφικό λοβό, υποδηλώνοντας έναν ανασταλτικό ρόλο (Rektor et al 2011).

Έχει δειχθεί ότι ο χρόνος επέκτασης μιας εστιακής κρίσης με ιπποκάμπεια ζώνη έναρξης είναι σημαντικά μεγαλύτερος από τον αντίστοιχο των κρίσεων με ζώνη έναρξης το νεοφλοιό (Gotz-Trabert et al 2008).

Οι χρονικές διαφορές εξάπλωσης της δραστηριότητας είναι πιθανό να σχετίζονται με το βαθμό ακεραιότητας των ανασταλτικών μηχανισμών σε κάθε περιοχή, με τη γρήγορη επέκταση να αποτελεί πιθανό δείκτη γενίκευσης των εκφορτίσεων (Lieb et al 1986).

Μια άλλη μελέτη, χρησιμοποιώντας φλοιο-φλοιικά προκλητά δυναμικά (CCEP), κατέγραψε ότι οι περιοχές ενεργοποίησης ήταν πολύ ευρύτερες σε ασθενείς με αμφοτερόπλευρες κρίσεις σε σχέση με ασθενείς που είχαν μόνο εστιακές κρίσεις, υποδηλώνοντας ότι είναι πιο πιθανό η γενίκευση της δραστηριότητας να οφείλεται σε έμμεση επέκταση μέσω λειτουργικής αναδιοργάνωσης των δικτύων, παρά σε άμεση σύνδεση (Enatsu et al 2012).

Σε μια προσπάθεια να μελετηθούν τα πρότυπα επέκτασης της κρισικής δραστηριότητας σε ασθενείς με κροταφική επιληψία χρησιμοποιήθηκαν ενδοκράνια ηλεκτρόδια ηλεκτροεγκεφαλογραφικής καταγραφής (intracranial EEG). Παρατηρήθηκε ότι το πρότυπο έναρξης της κρισικής δραστηριότητας ήταν παρόμοιο μεταξύ εστιακών και αμφοτερόπλευρων κρίσεων. Αντιθέτως, το πρότυπο διάδοσης της κρίσης ήταν διαφορετικό μεταξύ των ασθενών, αλλά επαναλαμβανόμενο για κάθε ασθενή (Yoo et al 2014).

Οι Tomlinson και Venkataraman μελέτησαν φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε χειρουργική επέμβαση, προσπαθώντας να αποσαφηνίσουν το δίκτυο εξάπλωσης των επιληπτικών εκφορτίσεων και κατέληξαν ότι η επέκταση ακολουθεί διαφορετικά μονοπάτια διάδοσης. Επιπλέον, επιβεβαίωσαν την κλινική παρατήρηση της συσχέτισης της αμφοτερόπλευρης επέκτασης της κρισικής δραστηριότητας με την κακή πρόγνωση μετά το χειρουργείο (Tomlinson et al 2017).

Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, θεωρούμε πιθανό τα αποτελέσματα της παρούσας μελέτης, που συσχετίζουν την επέκταση της εστιακής κρίσης σε αμφοτερόπλευρη με τη φαρμακοανθεκτικότητα, να αντικατοπτρίζουν ένα πρότυπο μεγαλύτερης φλοιικής λειτουργικής αποδιοργάνωσης, το οποίο οδηγεί σε χειρότερη πρόγνωση.

### ***Άλλα κλινικά χαρακτηριστικά των κρίσεων***

Αναφορικά στα υπόλοιπα κλινικά χαρακτηριστικά των κρίσεων, πρέπει να σχολιάσουμε ότι οι ψευδαισθητώσεις καταγράφουν μια συσχέτιση στο επίπεδο του 7% με τη συχνότητα των κρίσεων. Το ποσοστό αυτό δεν προσδίδει στατιστική σημαντικότητα. Επιπρόσθετα, οφείλουμε να λάβουμε υπόψιν ότι οι ψευδαισθητώσεις δεν αποτελούν ομοιογενή ομάδα, αλλά περιλαμβάνουν υποκατηγορίες, όπως οσφρητικές, ακουστικές, αισθητηριακές, γνωσιακές. Αυτό καθιστά τη στατιστική ανάλυσή τους- στο συγκεκριμένο δείγμα - αδύναμη και την ερμηνεία των αποτελεσμάτων αμφίβολη.

Πιθανότατα, σε ένα μεγαλύτερο δείγμα, η στατιστική ανάλυση ανάμεσα στις υποομάδες των ψευδαισθητώσεων θα ήταν ισχυρότερη, ώστε να αποσαφηνιστεί τόσο η ενδεχόμενη πραγματική συσχέτιση όσο κι η ερμηνεία αυτών των παραμέτρων.

### ***Τα απεικονιστικά ευρήματα***

Προχωρώντας στα απεικονιστικά δεδομένα, οφείλουμε να σχολιάσουμε ότι ο ρόλος της σκλήρυνσης του ιπποκάμπου (ΣΙ) στη φαρμακοανθεκτικότητα αποτελεί ένα ακόμα αμφιλεγόμενο θέμα. Δεν έχει ακόμα αποσαφηνιστεί εάν η έσω κροταφική σκλήρυνση αποτελεί ένα σύνδρομο με μοναδικό βιολογικό υπόστρωμα και προκαθορισμένη εξελικτική πορεία.

Βρίσκουμε αναφορές που ταυτοποιούν συγκεκριμένα φαινοτυπικά χαρακτηριστικά, τα οποία διακρίνουν την έσω κροταφική σκλήρυνση από άλλους τύπους της κροταφικής επιληψίας (Heuser et al 2009).

Αρκετές βιβλιογραφικές αναφορές δίνουν ιδιαίτερη έμφαση στο ρόλο της ιπποκάμπειας σκλήρυνσης ως τον καθοριστικό προγνωστικό παράγοντα φαρμακοανθεκτικότητας στο έσω κροταφικό σύνδρομο (Harvey et al 1995 , Pittau et 2009), είτε ως μοναδική παθολογία, είτε συνδυαζόμενη με άλλες βλάβες (dual pathology) ( Semah et al 1998).

Σε αντίθεση με τα παραπάνω, ικανός αριθμός ασθενών που έχουν απεικονιστική σκλήρυνση του ιπποκάμπου φαίνεται να ανταποκρίνονται απόλυτα στα φάρμακα (Labate et al 2006, Coan et al 2015). Επιπρόσθετα, η μείωση του όγκου του ιπποκάμπου απεικονιστικά δε σχετίζεται με τη συχνότητα των κρίσεων. (Andrade-Valenca et al 2003).

Σε συμφωνία με τα ανωτέρω, τα αποτελέσματα της μελέτης δεν τεκμηριώνουν την απεικονιστική σκλήρυνση του ιπποκάμπου ως προγνωστικό παράγοντα στην έσω

κροταφική επιληψία, παρότι ο απεικονιστικός έλεγχος ήταν ενδεδειγμένος (MRI και PETScan). Επιπλέον, θεωρούμε τον πληθυσμό της μελέτης περισσότερο αντιπροσωπευτικό του γενικού πληθυσμού του έσω κροταφικού συνδρόμου σε σχέση με άλλες μελέτες, καθώς η επιλογή των ασθενών δε βασίστηκε μόνο σε απεικονιστικά δεδομένα ή προεγχειρητικά δεδομένα φαρμακοανθεκτικών ασθενών από κέντρα χειρουργικής της επιληψίας.

### ***Η στέρηση ύπνου ως παράγοντας ενεργοποίησης***

Προχωρώντας στην ανάλυση των νευροφυσιολογικών ευρημάτων της μελέτης, προκύπτει μια ισχυρή συσχέτιση της φαρμακοανθεκτικότητας με την ενεργοποίηση της επιληπτικής δραστηριότητας μετά από μερική στέρηση ύπνου.

Είναι γνωστό ότι η μελέτη της φυσιολογίας του ύπνου έχει αναδείξει νευρωνικά δίκτυα, τα οποία ρυθμίζουν τις εναλλαγές ύπνου-εγρήγορσης, καθώς και τις κυκλικές διαφοροποιήσεις κατά τη διάρκεια του νυχτερινού ύπνου.

Μια από τις κυκλικές διαφοροποιήσεις είναι η φάση ενεργοποίησης του κυκλικού προτύπου εναλλαγής (Cyclic Alternating Pattern, CAP). Μελετώντας την μικροαρχιτεκτονική του ύπνου, το CAP περιγράφει την, εντός του NREM ύπνου, περιοδική διαδοχή διαστημάτων φυσιολογικής ενεργοποίησης και σχετικής αδράνειας. Το CAP εμφανίζεται αυθόρμητα ή ως αντίδραση σε κάποιο ερέθισμα και συνίσταται στην απότομη μεταβολή του βάθους του ύπνου. Είναι ενδεικτικό της σταθερότητας ή αστάθειας του NREM ύπνου και βρίσκεται αλλαγμένο σε παθολογικές καταστάσεις. Θεωρείται ότι αποτελεί ένα επίπεδο οργάνωσης του ύπνου, ιεραρχικά κατώτερο σε σχέση με το μακροσκοπικά (από τα υπνικά στάδια και κύκλους) περιγραφόμενο (Ferri et al 2000, Terzano & Parrino 2000, Terzano et al 2002).

Σύγχρονα δεδομένα υποστηρίζουν τη στενή - αν και πολύπλοκη - σχέση μεταξύ των επιληπτικών δικτύων και του κυκλώματος ύπνου-εγρήγορσης (Foldvary-Schaefer et al 2006).

Προηγούμενες μελέτες επισημαίνουν ότι μέσα στο κυκλικό πρότυπο εναλλαγής (CAP) εμφανίζονται συγκεκριμένα δυναμικά πρότυπα εγκεφαλικής δραστηριότητας που προσομοιάζουν με επιληπτική ενεργοποίηση και σχετίζονται με αντιδραστικά βραδέα κύματα (Angeleri et al 1973, Lieb et al 1980, Vanhatalo et al 2005).

Στην κροταφική επιληψία εμφανίζονται κρίσεις τόσο κατά την εγρήγορση όσο και τον ύπνο. Είναι γνωστό, επίσης, ότι η τάση για αμφοτερόπλευρη επέκταση των κρίσεων

είναι συχνότερη στον ύπνο, όπως και το ότι οι νυχτερινές κρίσεις είναι συχνότερες στο NREM στάδιο (Halasz 2013). Οι επιληπτικές εκφορτίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου καταγράφονται περισσότερο διακριτές και σε υψηλότερα ποσοστά σε σχέση με τα ευρήματα κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης (Sammaritano et al 1991, Halasz 2013). Το στάδιο NREM συσχετίζεται με αύξηση των αιχμηρών κυμάτων, επέκταση του ηλεκτρικού πεδίου και ασύγχρονες αμφοτερόπλευρες εκφορτίσεις. Σε αντίθεση, στον REM ύπνο παρατηρείται περιορισμός του ηλεκτρικού πεδίου (Angeleri et al 1973, Lieb et al 1980, Rowan et al 1982). Παρόλα αυτά, οι αιχμές που καταγράφονται κατά τη διάρκεια του REM ύπνου έχουν μεγαλύτερη εντοπιστική αξία σε σχέση με την επιληπτική δραστηριότητα κατά τη διάρκεια είτε του NREM ύπνου είτε της εγρήγορσης (Halasz 2013).

Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια του NREM, η ενεργοποίηση των κροταφικών εκφορτίσεων διαπιστώνεται σε υψηλότερα επίπεδα κατά τη διάρκεια των σταδίων 3-4, αυξανόμενη όσο ο ύπνος βαθιάνει (Sammaritano et al 1991, Halasz 2013). Επιπρόσθετα επισημαίνεται ότι ειδικά σε καταγραφές ύπνου, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα ασθενών με έσω κροταφικό σύνδρομο αναδεικνύουν μια τάση εμφάνισης αμφοτερόπλευρων εκφορτίσεων (Lieb et al 1980, Halasz 2013).

Μελετώντας ασθενείς με επιληψία του έσω κροταφικού λοβού που υποβλήθηκαν σε χειρουργική θεραπεία, οι Halasz et al δημοσίευσαν την ισχυρή συσχέτιση μεταξύ της διατήρησης των ασύγχρονων αμφοτερόπλευρων εκφορτίσεων κατά τη διάρκεια του NREM ύπνου με την κακή πρόγνωση του χειρουργείου (Halasz et al 2004).

Ο θεμελιώδης ρόλος της αλληλεπίδρασης ιπποκάμπου - φλοιού για την ορθή απαρτίωση της λειτουργίας της μνήμης προτάθηκε πρώτα από τον Buzsáki (Buzsáki et al 1998). Έκτοτε, αρκετοί συγγραφείς διερεύνησαν τη θεωρία της αλληλεπίδρασης του ιπποκάμπου με το νεοφλοιό: δράση από το νεοφλοιό προς τον ιπποκάμπο κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης και αντίστροφα κατά τη διάρκεια του ύπνου (Stickgold et al 2005, Axmacher et al 2008). Παρόμοια σύζευξη υπάρχει μεταξύ του πρόσθιου ιπποκάμπου και του ενδορρινικού φλοιού, η οποία ενισχύεται κατά τον ύπνο (Axmacher et al 2010).

Συμπερασματικά, οι πολύπλοκες συνδέσεις και λειτουργίες του νευρωνικού δικτύου και οι μεταξύ τους συσχετίσεις στη φυσιολογία του ύπνου, δεν έχουν απόλυτα αποσαφηνιστεί. Εντούτοις καταγράφεται μια λειτουργική διεγερσιμότητα στον επιληπτικό εγκέφαλο κατά τη διάρκεια του ύπνου (Halasz et al 2013).

Στη μελέτη μας καταγράψαμε αύξηση των επιληπτόμορφων ευρημάτων και εκτεταμένο ηλεκτρικό πεδίο μετά από ενεργοποίηση με μερική στέρηση ύπνου στις φαρμακοανθεκτικές ομάδες των ασθενών μας σε στατιστικά σημαντικό επίπεδο. Το εύρημα αυτό είναι πιθανό να αντικατοπτρίζει μεγαλύτερη αποδιοργάνωση του νευρωνικού δικτύου, γεγονός που οδηγεί σε κακή πρόγνωση.

### ***Νυχτερινές κρίσεις και ο ρόλος του ύπνου***

Ειδικότερα, μελετώντας τις νυχτερινές κρίσεις σε σχέση με τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά ευρήματα, παρατηρήσαμε ότι προκύπτει ισχυρή συσχέτιση ανάμεσα στις κρίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου και την πολυεστιακότητα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, δηλαδή με ειδικά ευρήματα εκτός της ομόπλευρης πρόσθιας και μέσης κροταφικής περιοχής, το οποίο έρχεται σε συμφωνία με τα βιβλιογραφικά δεδομένα (Lieb et al 1980, Halasz 2013).

Εντούτοις, όταν επιχειρήθηκε η ανάλυση της πολυεστιακότητας στις επιμέρους ομάδες κατανομής, ανάλογα με την εντόπιση, την πλαγίωση, την επέκταση και τη μορφολογία των ευρημάτων, η συσχέτιση αποδυναμώθηκε από το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας, αυξανόμενη από το 2% στο 10%. Το γεγονός αυτό οφείλεται πιθανότατα στον κατακερματισμό του δείγματος, ο οποίος ενισχύει μεν την ειδικότητα, αλλά βεβαίως μειώνει την ευαισθησία.

Παρόμοια αποτελέσματα προκύπτουν από την ανάλυση της μορφολογίας των νευροφυσιολογικών ευρημάτων σε σχέση με τις νυχτερινές κρίσεις. Αναδεικνύεται μια γραμμική τάση συσχέτισης -στατιστικά μη σημαντική- ανάμεσα στις επιληπτόμορφες εκφορτίσεις και τις νυχτερινές κρίσεις. Είναι πιθανό ότι, αυξάνοντας την ισχύ του δείγματος με μεγαλύτερο αριθμό ασθενών, θα αποσαφηνίζαμε τις ανωτέρω συσχετίσεις.

### ***Η υπέρπνοια***

Παρόμοια τάση γραμμικής συσχέτισης χωρίς στατιστική σημαντικότητα, προκύπτει μεταξύ της ηλεκτροεγκεφαλογραφικής ενεργοποίησης στην υπέρπνοια και τις ομάδες ασθενών με συχνότερες κρίσεις (Ομάδα 3 και Ομάδα 4). Παρόλα αυτά, η ισχύς του δείγματος για τη συγκεκριμένη δοκιμασία ήταν αποδυναμωμένη, καθώς ικανός αριθμός ασθενών απέιχε της δοκιμασίας λόγω αντενδείξεων.



Είναι γνωστό ότι η δοκιμασία ενεργοποίησης με υπέρπνοια είναι ιδιαίτερα σημαντική στις κρίσεις γενικευμένης έναρξης, ενώ στις εστιακής έναρξης δύναται να πυροδοτήσει εστιακές εκφορτίσεις σε ποσοστό 10% (Miley et al 1977).

Εντούτοις, υπάρχουν αναφορές οι οποίες καταγράφουν την εμφάνιση κρίσεων κατά τη διάρκεια του υπεραερισμού σε ποσοστό 25% σε πληθυσμό φαρμακοανθεκτικών εστιακών επιληψιών. Από αυτούς τους ασθενείς, το 30% είχε διάγνωση κροταφικής επιληψίας και από αυτούς, το 30% έπασχε από έσω κροταφική σκλήρυνση (Guaraha et al 2005). Λαμβάνοντας υπόψιν τα ανωτέρω, η ηλεκτροεγκεφαλογραφική ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της υπέρπνοιας - η οποία αποτελεί κλασική διαδικασία στο ΗΕΓ ρουτίνας- αν και παλαιά μέθοδος, ίσως θα πρέπει να διερευνηθεί εκ νέου.

### ***Οι επιληπτόμορφες εκφορτίσεις***

Παρατηρούμε ότι αντίθετα με προηγούμενες αναφορές, δεν καταγράφεται καμία συσχέτιση της συχνότητας των κρίσεων με τις επιληπτόμορφες εκφορτίσεις. Επίσης συχνά σχολιάζεται ότι, στις περισσότερες μελέτες, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα δεν αποτελούν αξιόπιστο προγνωστικό δείκτη εξαιτίας μεθοδολογικών περιορισμών, όπως είναι οι τεχνικές αποκλίσεις σε κάθε νευροφυσιολογικό εργαστήριο και τα διαφορετικά κριτήρια διάγνωσης αλλά και ερμηνείας των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων (Pittau et al 2009).

Εντούτοις, στη παρούσα μελέτη, όλα τα νευροφυσιολογικά ευρήματα έχουν συλλεχθεί από ένα εργαστήριο, ακολουθώντας συγκεκριμένο πρωτόκολλο, κι έχουν αναλυθεί από εξειδικευμένο επιληπτολόγο, μειώνοντας την πιθανότητα διαφορετικής εκτίμησης.

### ***Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα***

Αναφορικά στην αντιεπιληπτική αγωγή, καταγράφεται η αναμενόμενη ισχυρή συσχέτιση του αριθμού των χρησιμοποιηθέντων αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο παρελθόν με την κακή πρόγνωση της νόσου, όπως και σε προηγούμενες μελέτες (Kumlien et al 2002, Kusmanovski et al 2016). Επιπρόσθετα, προκύπτει συσχέτιση του αριθμού των φαρμάκων της τρέχουσας αγωγής με τη φαρμακοανθεκτικότητα. Τα ανωτέρω είναι εν πολλοίς αναμενόμενα, καθώς, όπως έχει ήδη αναλυθεί, η φαρμακοανθεκτικότητα καθορίζεται από τον αριθμό και την αναποτελεσματικότητα των φαρμακευτικών σχημάτων (Kwan et al 2010).

## Συμπέρασμα

Συμπερασματικά, αναλύοντας τα αποτελέσματα της μελέτης αναφύεται το εύλογο ερώτημα εάν η έσω κροταφική επιληψία αποτελεί ένα ομοιογενές σύνδρομο. Το φάσμα κλινικών εκδηλώσεων της νόσου περιλαμβάνει ένα σύνολο πολλών και ποικίλων φαινοτύπων. Η έρευνά μας αφορά σε ένα ικανό δείγμα πληθυσμού, το οποίο παρακολουθείται σε ένα μη χειρουργικό κέντρο επιληψίας και περιλαμβάνει τόσο ήπιες όσο και ανθεκτικότερες μορφές έσω κροταφικής επιληψίας.

Τα σημαντικότερα αποτελέσματα, όπως ήδη εκτέθηκαν, αναδεικνύουν την ύπαρξη των κρισικών αυτοματισμών, την αμφοτερόπλευρη επέκταση των επιληπτικών κρίσεων, την ηλεκτροεγκεφαλογραφική ενεργοποίηση μετά από δοκιμασία μερικής στέρησης ύπνου και τον αριθμό των χρησιμοποιηθέντων αντιεπιληπτικών φαρμάκων ως αρνητικούς προγνωστικούς παράγοντες, μη τεκμηριώνοντας παράλληλα την απεικονιστική σκλήρυνση του ιπποκάμπου και το ιστορικό των πυρετικών σπασμών ως μεταβλητές που συνδέονται με την καλοήθεια του συνδρόμου της επιληψίας του έσω κροταφικού λοβού.

## Περιορισμοί της μελέτης

Ο πρώτος περιορισμός είναι η διάρκεια της μελέτης. Το χρονικό διάστημα διεξαγωγής της μελέτης καθορίστηκε από συγκεκριμένους παράγοντες.

Ορίστηκε τουλάχιστον ένας χρόνος παρακολούθησης, καθώς το διάστημα αυτό αποτελεί τον ελάχιστο απαιτούμενο χρόνο για το χαρακτηρισμό της ελευθερίας κρίσεων (Kwan et al 2010).

Επιπλέον, στους 16 μήνες διεξαγωγής της μελέτης, θα ήταν δυνατή η πραγματοποίηση δύο τουλάχιστον επισκέψεων εκτίμησης, ακόμα και των ασθενών που παρακολουθούνταν σε αραιότερα χρονικά διαστήματα.

Επιπρόσθετα, το ανωτέρω χρονικό διάστημα έδινε τη δυνατότητα άμβλυνσης του παράγοντα της εποχικότητας στη συχνότητα και τη βαρύτητα των επιληπτικών κρίσεων (Rakers et al 2017, Clemens et al 2018, Alexandratou et al υπό δημοσίευση).

Τέλος, δε θα μπορούσαμε να παραβλέψουμε τη διαθεσιμότητα της ερευνητικής ομάδας και τους κανονισμούς του ερευνητικού κέντρου ως έναν σημαντικό παράγοντα καθορισμού της διάρκειας της μελέτης.

Εντούτοις, μεγαλύτερος χρόνος παρακολούθησης της νόσου θα ήταν χρήσιμος τόσο για την αύξηση του δείγματος, όσο – κυρίως - για την εκτίμηση πιθανών εξάρσεων και υφέσεων των επιληπτικών κρίσεων στις υπό μελέτη ομάδες πληθυσμού (Gumnit et al 2001).

Ο δεύτερος περιορισμός της μελέτης είναι το χαμηλό ποσοστό ασθενών με ελευθερία κρίσεων. Όπως ήδη αναλύθηκε στη συζήτηση, η ανωτέρω παραβίαση της τυχαιότητας του δείγματος αποδίδεται στο γεγονός ότι η μελέτη διεξήχθη σε ένα τεταρτοβάθμιο κέντρο αναφοράς για επιληψία, αυξάνοντας τα ποσοστά ασθενών με δυσκολότερα ελεγχόμενες επιληπτικές κρίσεις.

Τέλος, επιθυμούμε να επισημάνουμε ότι η παθοφυσιολογική ερμηνεία και χρήση των αποτελεσμάτων που προκύπτουν από τη μελέτη μας πρέπει να γίνει με προσοχή, καθώς οι ακριβείς υποκείμενοι μηχανισμοί του νευρωνικών συνάψεων, τα δίκτυα δημιουργίας κι επέκτασης της επιληπτικής δραστηριότητας, οι ζώνες αναστολής των φλοιικών εκφορτίσεων και η δομική και λειτουργική σύζευξη του εγκεφάλου δεν έχουν αποσαφηνιστεί με ακρίβεια.

## **Επιμύθιο**

Εν κατακλείδι, θεωρούμε ότι οι ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία βρίσκονται συνεχώς αντιμέτωποι με καθημερινές προκλήσεις εξαιτίας των συνεπειών της απρόβλεπτης, ασταθούς συμπεριφοράς της νόσου. Λαμβάνοντας το ανωτέρω γεγονός υπόψιν, πιστεύουμε ότι ο καθορισμός προγνωστικών παραγόντων της φαρμακευτικής ανταπόκρισης με στόχο το στρατηγικό θεραπευτικό σχεδιασμό, είναι ζωτικής σημασίας για αυτούς τους ασθενείς.

Η χρήση της ολοένα αυξανόμενης τεχνολογίας και ο συνδυασμός πολλαπλών απεικονιστικών και νευροφυσιολογικών τεχνικών αναμένεται να αποσαφηνίσει και να ταυτοποιήσει τα νευρωνικά δίκτυα και τις διαταραχές εκείνες που οδηγούν σε διαφορετικά πρότυπα επέκτασης κι εξάπλωσης της επιληπτικής δραστηριότητας και κατ' επέκταση σε διαφορετικούς επιληπτικούς φαινοτύπους. Η γνώση αυτών των μηχανισμών έχει τη δυνατότητα να μεταμορφώσει το θεραπευτικό χειρισμό των ασθενών με ανθεκτική έσω κροταφική επιληψία.

## BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ (REFERENCES)

- [1] Γκατζώνης Σ. Διδακτορική διατριβή: Η σημασία και η χρησιμότητα της ταυτόχρονης πολύωρης καταγραφής ΗΕΓ και εικόνας του ασθενούς στη διάγνωση των ψευδοεπιληπτικών κρίσεων. Αθήνα 1995
- [2] Ιπποκράτης. Περί Ιεράς Νόσου, Hippocrates. The sacred disease. In: Page TE, Capps E, Rouse WHD, et al., eds. Hippocrates. Vol. 2. Cambridge, MA: Harvard University Press; (1984): 127, 184. Jones WHS, translator
- [3] Καινή Διαθήκη. Κατά Μάρκον Ευαγγέλιο. Κεφ : 18.
- [4] Μπαμπινιώτης Γ .Ετυμολογικό λεξικό της Νέας Ελληνικής Γλώσσας. Ιστορία των λέξεων (2009)
- [5] Παπούλιας, Διδακτορική διατριβή, Αθήνα, (1973)
- [6] Ν. Τριανταφύλλου. Αιτιολογία της επιληψίας In: Η Επιληψία και η θεραπεία της. pp 32-33. Αθήνα 2012, RAVOE
- [7] Alexandratou I, Verentzioti A, Gkougka D, Stavrakakis S, Efthymiopoulos S, Siatouni A, Patrikellis P, Alexoudi A, Gatzonis S, (υπό δημοσίευση)
- [8] American Electroencephalographic Society Guidelines in EEG, 1-7 (revised 1985). J Clin Neurophysiol. (1986 );3(2):131-68
- [9] American Electroencephalographic Society: Guideline twelve: guidelines for long-term monitoring for epilepsy J Clin Neurophysiol.(1994) ;11(1):88-110
- [10] Andersen et al: The Hippocampus Book, Oxford University Press, (2007)
- [11] Andrade-Valenca, M. Valenca, L. Ribeiro, A. Matos, L. Sales, T. Velasco, et al., Clinical and neuroimaging features of good and poor seizure control with mesial temporal epilepsy and hippocampal atrophy, Epilepsia (2003), 44 (6).
- [12] Angeleri, G. Marchesi, et al: Correlations between the interattack discharges and the electroclinical crises of the temporal lobe in 50 polygraphic recordings of nocturnal sleep, Rivista di Neurologia. (1973). vol.43 ,no. 6,pp.371–379
- [13] Angeles DK. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. Epilepsia (1981), 22(4): 489-501.
- [14] Annegers JF. Et al. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. Epilepsia (1999); 40(4) 502-6.
- [15] Annegers JF, Hauser WA, Elveback LR. Remission of seizures and relapse in patients with epilepsy. Epilepsia 1979; 20: 729-37.
- [16] Aretaeus. On Epilepsy. Chapter IV, On Chronic Diseases, Book I. In: The Extant works of Aretaeus the Cappadocian. Edited by F. Adams. London: The Sydenham Society, 1856, 296-7

- [17] Armstrong DD. The neuropathology of temporal lobe epilepsy *Journal of Neuropathology and Experimental Neurology* (1993), 52(5):433-443
- [18] Atalla N, Abou-Khalil B, Fakhoury T. The start-stop-start phenomenon in scalp-sphenoidal ictal recordings. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1996);98(1):9-13
- [19] Aupy J, Noviawaty I, Krishnan B, Suwankpakdee P, Bulacio J, Gonzalez-Martinez J, et al. Insulo-opercular cortex generates oroalimentary automatisms in temporal seizures. *Epilepsia.* (2018); 59:583–94.
- [20] Axmacher N, Haupt S, Fernández G, Elger CE, Fell J. The role of sleep in declarative memory consolidation—direct evidence by intracranial EEG. *Cerebral Cortex.* (2008), 18(3):500–507
- [21] Axmacher Tobias Wagner Nikolai Klaus Lehnertz,Christian E. Elger,Jurgen Fell Sleep-dependent directional coupling between humanneocortex and hippocampus. (2010)
- [22] Babb TL, Brown WJ. Pathological findings in epilepsy. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies.* New York: Raven Press; (1987):511–540.
- [23] Beghi E. Aetiology of Epilepsy. In Shorvon S et al. *The treatment of Epilepsy.* Blackwell Science, Oxford, UK, 2004: 50-63.
- [24] Beghi E et al. Emotional and affective disturbances in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2002; 3(3): 255-61
- [25] Bendadis SR Differential diagnosis og epilepsy. *Neurol* 2007; 13:48-70
- [26] Berg AT, Scheffer IE New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21th century. *Epilepsia* (2011) 52 (6): 1058-1062
- [27] Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia* (2010), 51:676–85.
- [28] Berg AT, Cross JH. Towards a modern classification of the epilepsies? *The lancet Neurology* (2010), 9 (5): 459-461
- [29] Berg AT, Kelly MM. Defining intractability: comparisons among published definitions. *Epilepsia* 2006 Feb; 47(2): 431-6.
- [30] Berkovic SF, Jackson GD. The hippocampal sclerosis whodunit: enter the genes. *Ann Neurol.* (2000);47(5):557-8
- [31] Beyerstein BL. Neuropathology and the legacy of spiritual possession. *Sceptical Inquirer*, 1988, 12, 3, 248
- [32] Binnie CD, Marston D, Polkey CE, Amin D. Distribution of temporal spikes in relation to the sphenoidal electrode. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1989);73(5):403-9
- [33] Blümcke I, Thom M, Wiestler OD. Ammon's horn sclerosis: a maldevelopmental disorder associated with temporal lobe epilepsy. *Brain Pathol.* (2002);12(2):199-211. Review

- [34] Blümcke I, Coras R, Miyata H, Ozkara C. Defining clinico-neuropathological subtypes of mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Pathol.* (2012);22(3):402-11
- [35] Blume WT, Borghesi JL, Lemieux JF Interictal indices of temporal seizure origin *Ann Neurol.*(1993);34(5):703-9
- [36] Blume WT, Kaibara M. The start-stop-start phenomenon of subdurally recorded seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol.* (1993);86(2):94- 9
- [37] Bonakis A, Koutroumanidis M. Epileptic discharges and phasic sleep phenomena in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia.*( 2009) ;50(11):2434-45
- [38] Brain SR, Harvey W. Neurologist. *Brit Med J* 1959, 2, 899.
- [39] Brondie MJ et al. Commission on European Affairs: Appropriate Standards of epilepsy care across Europe. *Epilepsia* 1997; 38(11): 1245-50.
- [40] Bronen RA, Fulbright RK, King D, Kim JH, Spencer SS, Spencer DD, Lange RC. Qualitative MR imaging of refractory temporal lobe epilepsy requiring surgery: correlation with pathology and seizure outcome after surgery. *AJR Am J Roentgenol.* (1997);169(3):875-82
- [41] Burwell RD, Witter MP, Amaral DG Perirhinal and postrhinal cortices of the rat: a review of the neuroanatomical literature and comparison with findings from the monkey brain. *Hippocampus.* (1995);5:390-408
- [42] Buzsáki G. Memory consolidation during sleep: a neurophysiological perspective. *Journal of Sleep Research.* (1998), 7(supplement 1):17–23
- [43] Callen DJ, Black SE, Gao F, Caldwell CB, Szalai JP. Beyond the hippocampus: MRI volumetry confirms widespread limbic atrophy in AD *Neurology.* (2001) 13;57(9):1669-74.
- [44] Camfield P, Camfield C. Sudden unexpected death in people with epilepsy: a pediatric perspective. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12:10-14
- [45] Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, Jones-Gotman M, Robitaille Y, Evans A, Peters T. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol*(1993), 34:795–801.
- [46] Chadwick D, Smith D. The misdiagnosis of epilepsy. *Br Med J* 2002; 324: 495-6
- [47] Chang Y, Albright S, Lee F. Cytokines in the central nervous system: expression of macrophage colony stimulating factor and its receptor during development *J Neuroimmunol.* (1994) ;52(1):9-17.
- [48] Clemens Z, András A, György D, Halasz Js. Seasonality in epileptic seizures. *J. Neurol. Transl Neurosci* (2018) (1).
- [49] Coan A, B. Campos, F. Bergo, B. Kubota, C. Yasuda, M. Morita, et al., Patterns of seizure control in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampus sclerosis, *Arq. Neuropsiquiatr.* (2015) ,73 (2): 79–82.
- [50] Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia.* (1985), 26(Suppl 3):268–278.

- [51] Connelly A, Van Paesschen W, Porter DA, Johnson CL, Duncan JS, Gadian DG. Proton magnetic resonance spectroscopy in MRI-negative temporal lobe epilepsy. *Neurology*. (1998);51(1):61-6
- [52] Cortex 46 <https://www.guysandstthomas.nhs.uk/transition-policy.aspx>
- [53] Crompton DE et al. Familial mesial temporal lobe epilepsy: A benign epilepsy syndrome showing complex inheritance. *Brain* (2010); 133:3221.
- [54] Cullen W. First lines of the practice of physic. Vol 1., Duychinck, Swords, Falconer et al, New York, 1805
- [55] Currie S, Heathfield KW, Henson RA, Scott DF. Clinical course and prognosis of temporal lobe epilepsy. A survey of 666 patients. *Brain* (1971), 94:173–90.
- [56] Dinner DS, Lüders HO, Klem G. Chronic electrocorticography: Cleveland clinic experience. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol Suppl*. (1998);48:58- 69. Review
- [57] Du F, Whetsell WO Jr, Abou-Khalil B, Blumenkopf B, Lothman EW, Schwarcz R. Preferential neuronal loss in layer III of the entorhinal cortex in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res*. (1993);16(3):223-33
- [58] Ebner A, Hoppe M. Noninvasive electroencephalography and mesial temporal sclerosis. *J Clin Neurophysiol*. (1995);12(1):23-31
- [59] Elves RDC et al. The prognosis of seizure control in newly diagnosed epilepsy. *N Eng J Med* 1984; 311:944-7.
- [60] Enatsu R, Jin K, Elwan S, et al. Correlations between ictal propagation and response to electrical cortical stimulation: a cortico-cortical evoked potential study. *Epilepsy research*. (2012); 101:76–87.
- [61] Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*.( 2001),42:796, 803.
- [62] Engel J. Etiology as a risk factor for medically refractory epilepsy: a case of early surgical intervention. *Neurology* 2003; 60(4): 538-47.
- [63] Engel J and Pedley T: *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott Williams & Wilkins, 2008
- [64] Engel J Jr. Update on surgical treatment of the epilepsies. *Clin Exp Neurol*. (1992);29:32-48
- [65] Engel J Jr, Sutherling WW, Cahan L, et al. The role of positron emission tomography in the surgical therapy of epilepsy. In: Porter RJ, Mattson RH, Ward AA, et al., eds. *Advances in Epileptology: the XVth Epilepsy International Symposium*. New York: Raven Press; (1984) :427–432.
- [66] Engel J Jr. Recent advances in surgical treatment of temporal lobe epilepsy. *Acta Neurol Scand*. (1992); 140(Suppl 5):71–80.
- [67] Engel J Jr. Current concepts: surgery for seizures. *N Engl J Med*. (1996); 334:647–652.
- [68] Englot et al. Regional and global connectivity disturbances in focal epilepsy, related neurocognitive sequelae, and potential mechanistic underpinnings. *Epilepsia* (2016) October; 57(10): 1546–1557.
- [69] Englot DJ, Modi B, Mishra AM, et al. Cortical deactivation induced by subcortical network dysfunction in limbic seizures. *J Neurosci*.( 2009); 29:13006–13018.

- [70] Feddersen B, Remi J, Kilian M, et al. Is ictal dystonia associated with an inhibitory effect on seizure propagation in focal epilepsies? *Epilepsy research.*( 2012); 99:274
- [71] Feindel W, Penfield W. Localization of discharge in temporal lobe automatism. *AMA Arch Neurol Psychiatry.* (1954), 72:603–30.
- [72] Fernández G et al, Hippocampal malformation as a cause of familial febrile convulsions and subsequent hippocampal sclerosis. *Neurology*, (1998), ;50(4):909-17.
- [73] Ferri, R. et al., Cyclic alternating pattern and spectral analysis of heart rate variability during normal sleep. *Journal of Sleep Research*,(2000)(1), pp.13–18
- [74] Ficker DM et al. Population-based study of the incidence of sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology* 1998;51: 1270-4.
- [75] Fischer SR, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Hesdorffer DC .ILAE official report: practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* (2014) 55(4): 475-482
- [76] Fischer SR, Cross HJ, D' Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia* (2017), 58: 531-542
- [77] Foldvary N, Klem G, Hammel J, Bingaman W, Najm I, Lüders The localizing value of ictal EEG in focal epilepsy. *Neurology.* (2001) 11;57(11):2022-8
- [78] Foldvary-Schaefer N, Grigg-Damberger M. Sleep and epilepsy: what we know, don't know, and need to know. *Journal of Clinical Neurophysiology.* (2006);23(1):4–20.
- [79] Forsgren L. et al. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia*( 1997); 37: 224-9
- [80] Folsgren L. et al. The epidemiology of epilepsy in Europe. A systematic review. *European J of NEUROL* (2005); 12: 245-53.
- [81] Forster F, Booker H. The epilepsies and convulsive disorders. *Clin Neurol* 1991; 3 (31): 1-68
- [82] French JA, Williamson PD, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol.* (1993) ;34: 774–780.
- [83] Galen. *Definitiones medicae.* Vol 19. In: *Opera Omnia.* Edited by CG Kuhn. Leipzig, 1821, 414
- [84] Geyer JD, Bilir E, Faught RE, Kuzniecky R, Gilliam F. Significance of interictal temporal lobe delta activity for localization of the primary epileptogenic region. *Neurology.* (1999)1;52(1):202-5
- [85] Gibbs and Gibbs, *Atlas of EEG.* Vol two, Addison-Wesley Press, Massachusetts, (1952)
- [86] Gil-Nagel A, Risinger MW. Ictal semiology in hippocampal versus extrahippocampal temporal lobe epilepsy. *Brain.*( 1997), 120(Pt 1):183–92.
- [87] Gilliam FG, Mendiratta A, Pack A, Bazil C. Epilepsy and common comorbidities: improving the outpatient epilepsy encounter. *Epil Dis* 2005, Vol 1, Suppl 1.S27-S33
- [88] Giuliani G, Terziani S, Senigaglia AR, Luccione G, Foschi N, Maffei C Epilepsy in an Italian community as assessed by a survey for prescriptions of antiepileptic drugs: epidemiology and pattern of care. *Acta Neurol Scand* (1992). 85:23–31



- [89] Gloor P. Hans Berger on the electroencephalogram of man. *Electroencep. Clin Neurophysiol* 1969; Suppl 28: 17-18
- [90] Gomez-Ibanez, C. Gasca-Salas, E. Urrestarazu, C. Viteri, Clinical phenotypes within non-surgical patients with mesial temporal lobe epilepsy caused by hippocampal sclerosis based on response to antiepileptic drugs, *Seizure* (2013) 22: 20–23
- [91] Gotz-Trabert K, Hauck C, Wagner K, et al. Spread of ictal activity in focal epilepsy. *Epilepsia.*( 2008); 49:1594–601.
- [92] Gram L. Dam M. *Epilepsy explained*, Munksgaard, Copenhagen, 1995:114-21.
- [93] Guaranha MS, Garzon E, Buchpiguel C, Tazima S, Yacubian EM, Sakamoto A, Hyperventilation revisited: physiological effects and efficacy on focal seizure activation in the era of video-EEG monitoring. *Epilepsia* (2005), 46(1): 69-75
- [94] Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* (1998) ;39(12):1375-6
- [95] Gumnit RJ, Walczak TS. National Association of Epilepsy Centers. Guidelines for essential services, personnel and facilities in specialized epilepsy centers in the USA. *Epilepsia* (2001); 42:804-14.
- [96] Haas CA, Dudeck O, Kirsch M, Huszka C, Kann G, Pollak S, Zentner J, Frotscher MR. Role for reelin in the development of granule cell dispersion in temporal lobe epilepsy. *J Neurosci.* (2002) 15;22(14):5797-802
- [97] Halasz Peter, How sleep activate epileptic networks? *Epilepsy Res Treat.* (2013)
- [98] Halász P, Janszky J, Rásonyi GY, et al. Postoperative interictal spikes during sleep contralateral to the operated side is associated with unfavourable surgical outcome in patients with preoperative bitemporal spikes. *Seizure.* (2004);13(7):460–466
- [99] Harvey AS, Grattan-Smith JD, Desmond PM, Chow CW, Berkovic SF. Febrile seizures and hippocampal sclerosis: frequented and related findings in intractable temporal lobe epilepsy in childhood. *Pediatr Neurol* (1995), 12:201–206
- [100] Hattori H, Wasterlain CG. Excitatory amino acids in the developing brain: ontogeny, plasticity, and excitotoxicity. *Pediatr Neurol.* (1990) ;6(4):219-28
- [101] Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked seizures in Rochester Minnesota 1935-84. *Epilepsia* (1993), 34(3);453-68
- [102] Heaney DC, Bell GS, Sander JW. The socioeconomic, cultural and emotional implications of starting or withholding treatment in a patient with a first seizure. *Epilepsia* (2008); 49 Suppl 1, 35-9
- [103] Heuser, E. Taubøll, E.A. Nagelhus, M. Cvancarova, P. Ottersen, L. Gjerstad, Phenotypic characteristics of temporal lobe epilepsy: the impact of hippocampal sclerosis, *Acta Neurol. Scand.* (2009), 120 (Suppl. 189) :8–13
- [104] Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Sills GJ, Brodie MJ. Predictors of pharmaco-resistant epilepsy. *Epilepsy Res* (2007), 75:192–196

- [105] Hoffmann JM, Elger CE, Kleefuss-Lie AA. Analysis of the initial ictal phenomenon in patients with temporal lobe epilepsy. *Seizure*. (2010), 19:217–21.
- [106] Holmes MD, Dodrill CB, Wilensky AJ, Ojemann LM, Ojemann GA. Unilateral focal preponderance of interictal epileptiform discharges as a predictor of seizure origin. *Arch Neurol*. (1996);53(3):228-32.
- [107] Howe KL, Dimitri D, Heyn C, Kiehl TR, Mikulis D, Valiante T. Histologically confirmed hippocampal structural features revealed by 3T MR imaging: potential to increase diagnostic specificity of mesial temporal sclerosis *AJNR Am J Neuroradiol* (2010)Am J Rad vol 31 9 pp1682-89
- [108] <https://neuro.natus.com/products-services/natus-neuroworks-software>
- [109] <https://www.guysandstthomas.nhs.uk/ourservices/radiology/types/mri.aspx>
- [110] Hunter R, MacAlpine I. William Harvey: His neurological and Psychiatric observations. *J Hist Med* 1957, 12, 126.
- [111] Insausti R. Comparative anatomy of the entorhinal cortex and hippocampus in mammals. *Hippocampus*. (1993);3:19-26.
- [112] Ives JR, Drislane FW, Schachter SC, Miles DK, Coots JF, Martin DL, McGuiggan JM, Schomer DL. Comparison of coronal sphenoidal versus standard anteroposterior temporal montage in the EEG recording of temporal lobe seizures. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1996);98(5):417-2
- [113] Jackson JH. On epilepsy and epileptiform convulsions. In: Taylor J, ed. *Selected Writings of John Hughlings Jackson*. (1931), Vol 1. London: Hodder and Stoughton;
- [114] Jallon P. Epidemiology of Epilepsies. In: Panayotopoulos Vol 1: A practical guide to childhood epilepsies, pp 17-20. Oxford Medicanae, 2006.
- [115] Jan MM, Sadler M, Rahey SR. Lateralized postictal EEG delta predicts the side of seizure surgery in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. (2001);42(3):402-5
- [116] Jasper, Herbert H. "Report of the committee on methods of clinical examination in electroencephalography". *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*. (1958), May 10 (2): 370–375. doi:10.1016/0013-4694(58)90053-1.
- [117] Jasper HH. Some physiological mechanisms involved in epileptic automatisms. *Epilepsia*. (1964), 5:1–20.
- [118] Jehi L., Najm I. Sudden unexpected death in epilepsy: Impact, mechanisms and prevention. *Cleveland Clinic J Med* 2008, Vol 75, Suppl 2 S66- S70.
- [119] Jossephson CB, Lowerison M, Vallerand I, Sajobi TT, Patten S, Jette N, et al. Association of depression and treated depression with epilepsy and seizure outcomes: a multicohort analysis. *JAMA Neurol* (2017), 74:533–9
- [120] Kaibara M, Blume WT. The postictal electroencephalogram. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1988);70(2):99-10
- [121] Kanner AM, Ramirez L, Jones JC. The utility of placing sphenoidal electrodes under the foramen ovale with fluoroscopic guidance. *J Clin Neurophysiol*. (1995);12(1):72-8

- [122] Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, Paulus W. Temporal lobe microdysgenesis in epilepsy versus control brains *J Neuropathol Exp Neurol.* (1999);58(1):22-8
- [123] Kauffman MA, Levy EM, Consalvo D, Mordoh J, Kochen S. GABABR1 (G1465A) gene variation and temporal lobe epilepsy controversy: new evidence. *Seizure* (2008), 17:567–71.
- [124] Keranen T, Riekkinen PJ, Sillanpa S. Incidence and prevalence of epilepsy in adults in eastern Finland. *Epilepsia* (1989), 30:413–421.
- [125] Kim Sunhee and Mountz James M.: SPECT Imaging of Epilepsy: An Overview and Comparison with F-18 FDG PET. *International Journal of Molecular Imaging*, (2011), Volume 11
- [126] Kimiskidis VK, Triantafyllou NI, Kararizou E, Gatzonis SS, Fountoulakis KN, Siatouni A, Loucaidis P, Pseftogianni D, Vlaikidis N, Kaprinis GS: Depression and anxiety in epilepsy: the association with demographic and seizure-related variables. *Ann Gen Psychiatry* (2007) 30;6:28
- [127] Kinoshita M, Takahashi R, Ikeda A. Application of the 2001 diagnostic scheme and the 2006 ILAE report of seizure and epilepsy: a feedback from the clinical practice of adult epilepsy. *Epileptic Disord.* (2008 ),10(3):206-12
- [128] Knowlton Robert: Genetics of Familial Mesial Temporal Lobe Epilepsy, MD, reviewing Crompton DE et al. *Brain* 2010
- [129] Kotsopoulos IA et al. Systematic review and meta-analysis of incidence studies of epilepsy and unprovoked seizures. *Epilepsia* (2002),: 43(11): 1402-09.
- [130] Koutroumanidis M, Martin-Miguel C, Hennessy MJ, Akanuma N, Valentin A, Alarcón G, Jarosz JM, Polkey CE. Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia.* (2004) ;45(11):1351-67
- [131] Koutroumanidis M, Bruno E. Epileptology of the first tonic-clonic seizure in adults and prediction of seizure recurrence. *Epileptic Disord* (2018) ;20(6): 490-501.
- [132] Kumlien E R.C., Doss J.R. Gates. Treatment outcome in patients with mesial temporal sclerosis. *Seizure* (2002),11 :413–417.
- [133] Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S, Blümcke I, Züschratter W, Schramm J, Beck H, Elger CE. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol.* (2000);48(5):766-73
- [134] Kuzmanovski I, Cvetkovska E, Babunovska M et al Seizure outcome following medical treatment of mesial temporal lobe epilepsy: Clinical phenotypes and prognostic factors. *Clin Neurol Neurosurg.*(2016); 144:91-5.
- [135] Kuzniecky R, Ho SS, Martin R, Faught E, Morawetz R, Palmer C, Gilliam F. Temporal lobe developmental malformations and hippocampal sclerosis: epilepsy surgical outcome. *Neurology.* (1999) ;52(3):479-84
- [136] Kwan P, A. Arzimanoglou, A.T. Berg, M.J. Brodie, W. Allen Hauser, G. Mathern, et al., Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies, *Epilepsia* (2010) 51: 1069–1077.

- [137] Labat R. Traite akkadien de diagnostics et prognostics medicaux. Paris-Leiden: Academie Internationale d'histoire des sciences. Brill, (1951), 80-81, 188-199
- [138] Labate A, Ventura P, Gambardella A, Le Piane E, Colosimo E, Leggio U, Ambrosio R, Condino F, Messina D, Lanza P, Aguglia U, Quattrone A. MRI evidence of mesial temporal sclerosis in sporadic “benign” temporal lobe epilepsy. *Neurology* (2006), 66:562–565.
- [139] Lado FA et al, Seizure-induced hippocampal damage in the mature and immature brain, *Epileptic Disord.* (2002) ;4(2):83-97.
- [140] Lee AT, Burke JF, Chunduru P, Molinaro AM, Knowlton R, Chang EF. A historical cohort of temporal lobe surgery for medically refractory epilepsy: a systematic review and meta-analysis to guide future non randomized control led trial studies. *J Neurosurg.* (2019) Jun 28:1-8.
- [141] Le Pois C. De Epilepsia, Consilium In: Caroli Pisonis.c Ed. H. Boerhaave. Leiden, 1733, 115.
- [142] Levy A, Yen Tran TP, Boucher O, Bouthillier A, Nguyen DK. Operculo-insular epilepsy: scalp and intracranial electroencephalographic findings. *J Clin Neurophysiol.*( 2017), 34:438–47.
- [143] Lhatoo SD et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective population-based cohort. *Ann Neurol* 2001; 49: 336-44.
- [144] Lhatoo SD, Sander JW. Cause specific mortality in epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl11:36-9.
- [145] Li X et al. Vascular determinants of epilepsy.: The Rotterdam Study. *Epilepsia* 1997; 38: 1216-20
- [146] Lieb JP, Engel J Jr, Babb TL. Interhemispheric propagation time of human hippocampal seizures. I. Relationship to surgical outcome. *Epilepsia.* (1986); 27:286–93.
- [147] Lieb, J.P.Joseph, et al: Sleep state and seizure foci related to depth spike activity in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* (1980), vol.49, no.5-6, pp.538–557.
- [148] Lin Z, Si Q, Xiaoyi Z. Obstructive sleep apnoea in patients with epilepsy: a meta-analysis. *Sleep Breath.* (2017); 21(2):263-270.
- [149] Loddenkemper T, Kotagal P. Lateralizing signs during seizures in focal epilepsy *Epilepsy Behav.* (2005) Aug;7(1):1-17. Review
- [150] Maestro I, Carreño M, Donaire A, Rumià J, Conesa G, Bargalló N, et al. Oroalimentary automatisms induced by electrical stimulation of the fronto-opercular cortex in a patient without automotor seizures. *Epilepsy Behav.* (2008),13:410–12.
- [151] Maher J, McLachlan RS. Febrile convulsions. Is seizure duration the most important predictor of temporal lobe epilepsy? *Brain.* (1995); 118 (Pt 6):1521-8.
- [152] Maillard L, Vignal JP, Gavaret M, Guye M, Biraben A, McGonigal A, et al. Semiologic and electrophysiologic correlations in temporal lobe seizure subtypes. *Epilepsia.*( 2004), 45:1590–9.
- [153] Malmgren K, Thom M, Hippocampal sclerosis—origins and imaging. *Epilepsia* (2012) 53 (Suppl. 4): 19–33.

- [154] Manford M, Fish DR, Shorvon SD. An analysis of clinical seizure patterns and their localizing value in frontal and temporal lobe epilepsies. *Brain*. (1996), 119(Pt 1):17–40.
- [155] Maldonado HM, Delgado-Escueta AV, Walsh GO, Swartz BE, Rand RW. Complex partial seizures of hippocampal and amygdalar origin. *Epilepsia*. (1988) ;29:420–33.
- [156] Malow BA, Kushwaha R, Lin X, Morton KJ, Aldrich MS. Relationship of interictal epileptiform discharges to sleep depth in partial epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1997);102(1):20-6.
- [157] Marks DA, Katz A, Booke J, Spencer DD, Spencer SS. Comparison and correlation of surface and sphenoidal electrodes with simultaneous intracranial recording: an interictal study. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. (1992);82(1):23-9
- [158] Mathern GW, Pretorius JK, Babb TL. Influence of the type of initial precipitating injury and at what age it occurs on course and outcome in patients with temporal lobe seizures. *J Neurosurg*. (1995);82(2):220-7
- [159] McCormick DA, Connors BW, Lightall JW, Comparative electrophysiology of pyramidal and sparsely spiny stellate neurons of the neocortex. *J Neurosci* (1985); 54:782-806
- [160] McDonald M et al. The incidence and life time prevalence of neurological disorders in a prospective community- based study in the UK. *Brain* (2000): 123:665-76
- [161] Mc HenryLC. The Middle Ages and the Renaissance. In: Garrison's History of Neurology. Ed Mc HenryLC. US: CC Thomas, 1969, 30.
- [162] Miley CE, Forster FM. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol*. (1977);34(6):371-3
- [163] Miley CE, Forster FM. Activation of partial complex seizures by hyperventilation. *Arch Neurol* (1977) ;34(6):371-3.
- [164] Motelow JE, Li W, Zhan Q, et al. Decreased subcortical cholinergic arousal in focal seizures. *Neuron*. (2015); 85:561–572.
- [165] Murray CJL, Lopez AD, eds. *Global Comparative Assessment in the Health Sector; Disease Burden, Expenditures, and Intervention Packages*. Geneva: World Health Organization, (1994).
- [166] Neligan A. et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011; 134:388-95
- [167] Neligan A, Bell GS, Shorvon S, Sander JW. Temporal trends in the mortality of people with epilepsy: a review. *Epilepsia* 2010a;51:2241-6
- [168] Ngugi AK et al. Estimation of the burden of active and life-time epilepsy: a meta-analysis approach. *Epilepsia* 2010; 51:883-90
- [169] Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kyrland LT. Higher risk of seizures in offspring of mothers than of fathers with epilepsy. *Am J Hum Genet* 1988; 43:257-64.

- [170] Panayotopoulos CP Epidemiology of epilepsies: A Clinical Guide to Epileptic Syndromes and their treatment. pp 16-17. Springer Healthcare Ltd (2010)
- [171] Panayotopoulos CP. Temporal lobe epilepsies. In: A clinical guide to epileptic syndromes and their treatment. 2nd edition, Springer, (2007), pp 362
- [172] Picot MC et al. The prevalence of epilepsy and pharmaco-resistant epilepsy in adults: a population based-study in a Western European Country. *Epilepsia* (2008); 49(7): 1230-8.
- [173] Pirkner EH. Epilepsy in the light of history. *Ann Med Hist*, 1929, 1, 453.
- [174] Pittau, F. Bisulli, R. Mai, J.E. Fares, L. Vignatelli, A. Labate, et al., Prognostic factors in patients with mesial temporal lobe epilepsy, *Epilepsia* (2009) 50 (Suppl. 1) 41–44.
- [175] Popovic L, Vojvodic N, Ristic AJ, et al. Ictal dystonia and secondary generalization in temporal lobe seizures: a video-EEG study. *Epilepsy & behavior : E&B.*( 2012)
- [176] Rakers F, Walther M, Schiffner R, Rupprecht S, Rasche M, Kockler M. Witte O, Schlattmann P, Schwab M. Weather as a risk factor for epileptic seizures: A case-crossover study. *Epilepsia* (2017) (2):1-9.
- [177] Rebecca Love: Two hit hypothesis for temporal lobe epilepsy *Lancet Neurol*. 2005 Aug;4(8):458
- [178] Rektor I, Kuba R, Brazdil M, et al. Ictal and peri-ictal oscillations in the human basal ganglia in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & behavior : E&B.* (2011); 20:512–7.
- [179] Ribot Ramses, Andres M. Kanner. Neurobiologic properties of mood disorders may have an impact on epilepsy: Should this motivate neurologists to screen for this psychiatric comorbidity in these patients? *Epilepsy Behav.*( 2019) [Epub ahead of print]
- [180] Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol.* (1987);21(1):22-31
- [181] Roger J, Dreifuss FE, Martinez-Lage M, Munari C, Porter RJ, Seino M, Wolf P. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* (1989) 30: 389-399
- [182] Rocca WA, Sharbrough FW, Hauser WA, Annegers JF, Schoenberg BS. Risk factors for complex partial seizures: a population-based case-control study. *Ann Neurol.* (1987);21(1):22-31
- [183] Rowan AJ, Veldhuisen RJ, Nagelkerke NJD. Comparative evaluation of sleep deprivation and sedated sleep EEGs as diagnostic aids in epilepsy. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology.* (1982); 54(4):357–364.
- [184] Sadler RM, Goodwin J. Multiple electrodes for detecting spikes in partial complex seizures. *Can J Neurol Sci.* (1989);16(3):326-9
- [185] Sagar HJ, Oxbury JM. Hippocampal neuron loss in temporal lobe epilepsy: correlation with early childhood convulsions. *Ann Neurol.* (1987) ;22(3):334-40.
- [186] Salanova V, Andermann F, Rasmussen T, Olivier A, Quesney LF. Parietal lobe epilepsy. Clinical manifestations and outcome in 82 patients treated surgically between 1929 and 1988. *Brain* (1995),118(Pt 3):607–27

- [187] Sammaritano M, Gigli GL, Gotman J. Interictal spiking during wakefulness and sleep and the localization of foci in temporal lobe epilepsy. *Neurology*.(1991), 41(2, part 1):290–297.
- [188] Sanchez, M. Centanaro, J. Solis, F. Delgado, L. Yopez, Factors predicting the outcome following medical treatment of mesial temporal epilepsy with hippocampal sclerosis, *Seizure* (2014) 23 :448–453.
- [189] Sander JW. The epidemiology of epilepsies revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-70 44.
- [190] Sander JW, Shorvon SD. Epidemiology of the Epilepsies. *J Neurol Neuros Psych* (1996):61 433-43.
- [191] Sander JW et al. National General Practice Study of Epilepsy: Newly diagnosed epileptic seizures in general population. *Lancet* (1990); 336: 1267-71
- [192] Scott RC, King MD, Gadian DG, Neville BGR, Connelly A. Hippocampal abnormalities after prolonged febrile convulsion: a longitudinal MRI study. *Brain* (2003), 126:2551–2557
- [193] Shah et al . Characterizing the role of the structural connectome in seizure dynamics, *Brain* (2019) pii: awz125. doi: 10.1093/brain/awz125. [Epub ahead of print]
- [194] Shorvon SD, Sander JW. The treatment of epilepsy at the National Hospital, Queen Square, 1857-1939: a mirror of the first phase of the modern history of medical and surgical therapy. In Shorvon S et al: *The treatment of epilepsy*. Blackwell Science. Oxford, 1996: xvii-xliv
- [195] Shorvon S. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Blackwell Science, Oxford, UK, 2000
- [196] Shorvon S. The epidemiology and treatment of chronic and refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 (Suppl 2): S1-S3
- [197] Shurlock J, Andersen BR. *Diagnoses in Assyrian and Babylonian Medicine*. University of Illinois Press, 315-323, (1953)
- [198] Siddiqui S, Zafar A, Shaheen M. Effect of hyperventilation on electro-encephalographic activity, *JPMA* (2011), Volume 61, Issue 9
- [199] Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, Gaillard WD, Liow K, Fazilat S, Fazilat S, Reeves P, Sato S, Kufra C, Theodore WH. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol*. (2000);57(10):1447-52
- [200] Stern John: *Atlas of EEG patterns*: Lippincott Williams and Wilkins, 2013
- [201] Stickgold R, Walker MP. Sleep and memory: the ongoing debate. *Sleep* (2005); 28 (10):1225-7. Review
- [202] Stranjalis G, Tsamandouraki K, Gatzonis S, Martzoukos A, Mavroforou E, Metallinos A, Ovales C, Papoulias E, Spigos C, Voulgaris A, Sakas D, Alamanos Y. Low occurrence of epileptic seizures and epilepsy in a defined area of Northwest. Greece. *Seizure*.(2009);18(3):206-10.
- [203] Tarkka R, Paakko E, Pyhtinen J, Uhari M, Rantala H. Febrile seizures and mesial temporal sclerosis: no association in a long-term follow-up study. *Neurology* (2003), 60:215–218.

- [204] Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jette N, Williams J, Wiebe S. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* (2007), 48:2336–44.
- [205] Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Ann Neurol* 1995; 9; 458- 64.
- [206] Terzano, M.G. et al., CAP components and EEG synchronization in the first 3 sleep cycles. *Clinical neurophysiology*, (2000), 111(2), pp.283–290.
- [207] Terzano, M.G. & Parrino, L. Origin and significance of the cyclic alternating pattern (CAP). *Sleep Medicine Reviews*, (2000), 4(1), pp.101–123.
- [208] Thadani VM, Williamson PD, Berger R, et al. Successful epilepsy surgery without intracranial EEG recording: criteria for patient selection. *Epilepsia*. (1995) ;36:7–15.
- [209] Tomlinson S. et and Arun Venkataraman. Secondary generalization of focal-onset seizures: examining the relationship between seizure propagation and epilepsy surgery outcome. *J Neurophysiol* (2017), 117: 1426 –1430
- [210] Trevelyan AJ, Sussillo D, Yuste R. Feedforward inhibition contributes to the control of epileptiform propagation speed. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. (2007); 27:3383–7.
- [211] Youngson Robert. *Medical Curiosities*. London: Robinson Publishing, 1997.
- [212] Van Diessen E, Zweiphenning WJ, Jansen FE, Stam CJ, Braun KP, Otte WM. Brain network organization in focal epilepsy: a systematic review and meta-analysis. (2014), *PLoS One* 9: e114606.
- [213] Vanhatalo S, Voipio J, Kaila K. Full-band EEG (FbEEG): a new standard for clinical electroencephalography. *Clinical EEG and Neuroscience*. (2005) ;36(4):311–317.
- [214] Van Hoesen GW. Anatomy of the medial temporal lobe. *Magn Reson Imaging*. (1995);13(8):1047-55.
- [215] Van Paesschen W. Qualitative and quantitative imaging of the hippocampus in mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroimaging Clin N Am*. (2004);14(3):373-400
- [216] Varoglu, S. Saygi, H. Acemoglu, A. Ciger, Prognosis of patients with mesial temporal lobe epilepsy due to hippocampal sclerosis, *Epilepsy Res* (2009) 85: 206–211
- [217] Velasco TR, Wichert-Ana L, Leite JP, Araújo D, Terra-Bustamante VC, Alexandre V Jr, Kato M, Assirati JA Jr, Machado HR, Carlotti CG Jr, Sakamoto AC. Accuracy of ictal SPECT in mesial temporal lobe epilepsy with bilateral interictal spikes. *Neurology*. (2002) 23;59(2):266-71.
- [218] Verentzioti A, Stranjalis G, Kalamatianos T, Siatouni A, Sakas DE, Gatzonis S. Epidemiology of First Epileptic Seizures in the Northern Aegean Island of Lesvos, Greece. *Clin Pract*. (2017) ,18;7(3):942. doi: 10.4081/cp.2017.942..
- [219] Wang Yao et al. Symptomatogenic zone and network of orolimentary automatisms in mesial temporal lobe epilepsy, (2019). doi: 10.1111/epi.15457. [Epub ahead of print.



- [220] Watson C, Jack CR Jr, Cendes F. Volumetric magnetic resonance imaging. Clinical applications and contributions to the understanding of temporal lobe epilepsy. *Arch Neurol.* (1997);54(12):1521-31. Review.
- [221] Whelan H, Harmelink M et al, Complex febrile seizures—A systematic review. *Disease-a-month* (2017): 63, 5-23.
- [222] Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, et al. A randomized, controlled trial of surgery for temporal lobe epilepsy. *N Engl J Med.* (2001), 345:311–318.
- [223] Wieser HG, Engel J Jr, Williamson PD, et al. Surgically remediable temporal lobe syndromes. In: Engel J Jr, ed. *Surgical Treatment of the Epilepsies*. New York: Raven Press; (1993):49–63.
- [224] Wieser HG, Hajek M, Gooss A, Aguzzi A. Mesial temporal lobe epilepsy syndrome with hippocampal and amygdale sclerosis. In: Oxbury GM, ed, *Intractable focal epilepsy*, pp 131-58. London: Saunders WA, 2000.
- [225] Wieser H-G, Özkara Ç, Engel J Jr, et al. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis: report of the ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. *Epilepsia.* (2004) ; 45:695–714.
- [226] Wieser HG; ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis *Epilepsia.* (2004);45(6):695-714.
- [227] Williamson PD, French JA, Thadani VM, Kim JH, Novelly RA, Spencer SS, Spencer DD, Mattson RH. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results, and pathology. *Ann Neurol.* (1993) ;34(6):781-7
- [228] Williamson PD, French JA, Thadani VM, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy II. Interictal and ictal scalp electroencephalography, neuropsychological testing, neuroimaging, surgical results and pathology. *Ann Neurol.* (1993) ;34:781–787.
- [229] Willis T. Of Convulsive diseases. Chapter 1. In: *Dr Willis practice of physick being the whole work of that., physician*, London 1684, 5.
- [230] Willis T. *De morbis convulsivis*. In: *Opera omnia*. Amsterdam, 1682, 1, 184-5
- [231] Wolf HK, Wiestler OD. Surgical pathology of chronic epileptic seizure disorders *Brain Pathol.* (1993);3(4):371-80. Review Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy *Epilepsia.* (1985);26(3):268-78.
- [232] Wolf HK, Birkholz T, Wellmer J, Blümcke I, Pietsch T, Wiestler OD Neurochemical profile of glioneuronal lesions from patients with pharmacoresistant focal epilepsies. *J Neuropathol Exp Neurol.* (1995);54(5):689-97
- [233] World Health Organization. *Atlas: Epilepsy Care in the World*. Geneva: World Health Organization; (2005):91
- [234] World Health Organization- *Epilepsy Fast Sheet 999*, (2012)

- [235] Wyllie E, Comair YG, Kotagal P, Bulacio J, Bingaman W, Ruggieri P. Seizure outcome after epilepsy surgery in children and adolescents *Ann Neurol.* (1998);44(5):740-8
- [236] Yoo JY, Farooque P, Chen WC, et al. Ictal spread of medial temporal lobe seizures with and without secondary generalization: an intracranial electroencephalography. *Epilepsia* (2014); 55(2):289-95.
- [237] Zhang Z, Liao W, Chen H, Mantini D, Ding JR, Xu Q, et al. Altered functional-structural coupling of large-scale brain networks in idiopathic generalized epilepsy. *Brain* (2011); 134 (Pt 10): 2912–28
- [238] Zielinski JJ. Epilepsy and mortality rate and causes of death. *Epilepsia* 1974; 15:191-201.
- [239] Zis P, Yfanti P, Siatouni A, Tavernarakis A, Gatzonis S, Determinants of depression among patients with epilepsy in Athens, Greece. *Epilepsy Behav.*( 2014); 33:106-9.