



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ  
Εθνικό και Καποδιστριακό  
Πανεπιστήμιο Αθηνών



**ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ**  
**«ΚΛΙΝΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ ΚΑΙ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ-ΕΡΕΥΝΑ»**  
**ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Συγχρονική μελέτη εμφάνισης διαταραχών κινητικότητας σε  
βρέφη και παιδιά με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια»**

Ελισσάβητ Κόλλια

Ειδικευόμενη Παιδιατρικής - Α' Παιδιατρική Πανεπιστημιακή Κλινική-  
Παίδων «Η Αγία Σοφία»

ΑΘΗΝΑ 2020

### **Επιβλέπουσα καθηγήτρια:**

Maria Roser Pons

Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδονευρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

### **Τριμελής επιτροπή:**

Maria Roser Pons- Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδονευρολογίας, Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Σουλτάνα Σιαχανίδου- Καθηγήτρια Παιδιατρικής-Νεογνολογίας Α' Παιδιατρική Κλινική Ιατρικής Σχολής Ε.Κ.Π.Α, Νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία»

Ιωάννης Κουτελέκος- Επίκουρος Καθηγητής Νοσηλευτικής-Πανεπιστήμιο Δυτικής Αττικής

### **Ευχαριστίες**

Ευχαριστώ την Καθηγήτρια κ. Pons που δέχθηκε να αναλάβει την επίβλεψη αυτής της μεταπτυχιακής εργασίας καθώς και για την συνεχή καθοδήγηση της στην συλλογή των περιστατικών και στην συγγραφή της μελέτης.

## Περίληψη

**Εισαγωγή:** Οι επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες είναι σοβαρές διαταραχές του εγκεφάλου που χαρακτηρίζονται από συχνές επιληπτικές κρίσεις και συνδέονται με ψυχοκινητική καθυστέρηση ή με νευρολογική παλινδρόμηση. Τα κυριότερα αίτια είναι γενετικές ανωμαλίες, νευρομεταβολικά νοσήματα, επίκτητα συμβάντα που προκαλούν ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, όπως συγγενείς λοιμώξεις, περιγεννητική ασφυξία, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται ο αιτιολογικός παράγοντας και αναφέρονται ως κρυπτογενείς. Πρόκειται για μια ομάδα παθήσεων που συχνά σχετίζονται με την μικρή ηλικία εμφάνισης και εκδηλώνονται με παροξυσμική δραστηριότητα στο ΗΕΓ, με ποικίλους τύπους σπασμών που δύσκολα ελέγχονται και με νευρολογικά ελλείμματα. Συνοδά χαρακτηριστικά, όπως η εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας επιπρόσθετα των σπασμών θα μπορούσαν να αποτελέσουν σημαντικά στοιχεία για μια πρόωμη και ακριβή διάγνωση.

**Σκοπός:** Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι η μελέτη των χαρακτηριστικών των διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες.

**Μεθοδολογία:** Πρόκειται για μία συγχρονική αναδρομική μελέτη. Το δείγμα της μελέτης συνίσταται σε 58 ασθενείς που έχουν διαγνωσθεί πριν την ηλικία των 3 ετών με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια και παρακολουθούνται από την Ειδική Μονάδα Παιδονευρολογίας της Α' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής στο νοσοκομείο Παίδων « Η Αγία Σοφία» τα τελευταία 5 έτη.

**Αποτελέσματα:** Η αιτιολογία της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, στο 40% των περιπτώσεων ήταν κρυπτογενής, στο 33% γενετική, στο 15% οφειλόταν σε νευρομεταβολικό νόσημα, ενώ στο 12% ήταν επίκτητης αιτιολογίας. Η ηλικία έναρξης της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας στο 55% των ασθενών ήταν η βρεφική, στο 26% η νεογνική και στο 19% η νηπιακή ηλικία (1-3 ετών). Το 74% των ασθενών εμφάνισε κάποια διαταραχή κινητικότητας, είτε υπερκινητική (δυστονία, χορεία, τρόμος και στερεοτυπίες) είτε σπανιότερα υποκινητική διαταραχή, ενώ το 26% των ασθενών δεν εμφάνισε κάποια μορφή διαταραχής κινητικότητας.

**Συμπεράσματα:** Στην μελέτη μας αναδείχθηκε μεγάλο ποσοστό εμφάνισης διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, που σχετιζόταν με την αιτιολογία της εγκεφαλοπάθειας.

**Λέξεις κλειδιά:** επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, υπερκινησίες

“A cross-sectional study of movement disorders in infants and children with epileptic encephalopathy”

## Summary

**Introduction:** The epileptic encephalopathies are severe brain disorders that characterized by frequent epileptic seizures and associated with psychomotor delay or mental retardation. The main causes are genetic, neurometabolic, and acquired diseases as is ischemic encephalopathy after congenital infections and perinatal asphyxia. In some cases the causal factor is undetermined and they are referred as cryptogenic. It is a group of diseases that appears in infancy and in early childhood, accompanied by paroxysmal activity in EEG, different types of seizures which are difficult to control and neurological deficits. The appearance of movement disorders as additional features could comprise an important clue for an accurate and early diagnosis of encephalopathy.

**Aim of the study:** The aim of the study is to explore the characteristics of movement disorders in epileptic encephalopathies.

**Methodology:** It is a retrospective cross-sectional study. This study included 58 patients, who have diagnosed with epileptic encephalopathy before the age of three and followed up in the Pediatric Neurology Unit in the Children’s Hospital “Agia Sofia” during the period 2014-2019.

**Results:** The etiology of the epileptic encephalopathy was in 40% of cases cryptogenic, in 33% genetic, in 15% the cause was a neurometabolic disease, and in 12% was acquired. The age of the onset of epileptic encephalopathy was in 55% of the patients at the infancy, in 26% at the neonate and in 19% at the toddlerhood (1-3 years). A 74% of the patients developed a type of movement disorder either hyperkinetic (dystonia, chorea, tremor and stereotypies) or rarely hypokinetic disorder, whereas the 26% of the patients had not developed any movement disorder.

**Conclusion:** Our study found that three out of four patients with epileptic encephalopathy had a type of movement disorder that correlated with the etiology.

Keywords: epileptic encephalopathies, hyperkinesias

# 1. Εισαγωγή

## 1.1 Επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες:

Ο ορισμός της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας όπως επαναπροσδιορίζεται από την Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE). Η επιληπτική δραστηριότητα από μόνη της συμβάλλει στην σοβαρή γνωστική και συμπεριφορική δυσλειτουργία υπέρ του δέοντος από την αναμενόμενη που θα προκαλούταν από την υποκείμενη παθολογία (π.χ. δομική ανωμαλία). Η διάχυτη ή η επιλεκτική διαταραχή της λειτουργίας μπορεί να χειροτερεύει σταδιακά. Αυτές οι διαταραχές λειτουργίας μπορούν να εμφανιστούν με ένα διαφορετικό φάσμα σοβαρότητας σε όλες τις επιληψίες και μπορεί να συμβούν σε οποιαδήποτε ηλικία.

Τα κυριότερα αίτια των επιληπτικών εγκεφαλοπαθειών είναι οι γενετικές ανωμαλίες που διαταράσσουν την λειτουργία, την δομή και την ανάπτυξη του εγκεφάλου, τα νευρομεταβολικά νοσήματα, συμπεριλαμβανομένων των ενδογενών διαταραχών του μεταβολισμού και των μιτοχονδριακών νοσημάτων, επίκτητα συμβάντα που προκαλούν ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, όπως συγγενείς λοιμώξεις και περιγεννητική ασφυξία, ενώ σε ορισμένες περιπτώσεις δεν ανευρίσκεται ο αιτιολογικός παράγοντας και αναφέρονται ως κρυπτογενείς.

Πρόκειται για μια ομάδα παθήσεων που συχνά σχετίζονται με την μικρή ηλικία και εκδηλώνονται με ποικίλους τύπους σπασμών που δύσκολα ελέγχονται, με νευρολογικά ελλείμματα και μερικές φορές με πρόωρο θάνατο. Οι συννοσηρότητες είναι συχνές και περιλαμβάνουν τις διαταραχές αυτιστικού φάσματος και τις διαταραχές κινητικότητας.

Το ΗΕΓ είναι παθολογικό και συχνά δείχνει παροξυσμική δραστηριότητα, όπως “burst suppression”, υφαρρυθμία και βραδέα ή γενικευμένα συμπλέγματα αιχμής-κύματος.

Οι επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες μπορούν να ταξινομηθούν ανάλογα με την ηλικία έναρξης. Οι επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες της βρεφικής και πρώιμης παιδικής ηλικίας περιλαμβάνουν τις ακόλουθες: σύνδρομο West, σύνδρομο Ohtahara, πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια, σύνδρομο Dravet, και σύνδρομο Lennox-Gastaut. Βέβαια υπάρχουν και επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες που δεν μπορούν να ταξινομηθούν σε ένα σύνδρομο [2, 3]

### 1.1.1 Σύνδρομο Ohtahara

Το **σύνδρομο Ohtahara** είναι η πιο σοβαρή από τις πρώιμης έναρξης επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες. Εμφανίζεται στους πρώτους 3 μήνες ζωής. Οι κρίσεις χαρακτηρίζονται από

τονικούς σπασμούς που είναι ο πιο κοινός τύπος σπασμών, αλλά μπορεί και να εμφανιστούν και με εστιακούς και με μυοκλονικούς σπασμούς. Το ΗΕΓ χαρακτηρίζεται από “burst suppression” με υψηλής έντασης αιχμηρή δραστηριότητα ακολουθούμενη από χαμηλή ηλεκτρική δραστηριότητα. Το σύνδρομο Ohtahara σχετίζεται με δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου, με διάφορες γενετικές μεταλλάξεις ή με μεταβολικές ανωμαλίες. Μεταλλάξεις σε αρκετά γονίδια έχουν περιγραφεί στο σύνδρομο Ohtahara, συμπεριλαμβανομένων των: *ARX*, *STXBPI*, *KCNQ2* και *SCN2A*. Η πρόγνωση είναι φτωχή, με σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση που συχνά οδηγεί σε θάνατο κατά την βρεφική ηλικία. Το σύνδρομο Ohtahara μπορεί να εξελιχθεί στο σύνδρομο West και/ή στο σύνδρομο Lennox Gastaut. [1]

### 1.1.2 Πρώιμη Μυοκλονική Εγκεφαλοπάθεια

Η **πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια** χαρακτηρίζεται από ακανόνιστους μυόκλονους με ή χωρίς εστιακούς σπασμούς. Συνήθως οι κρίσεις ξεκινούν μετά την γέννηση, αν και οι μητέρες μπορεί να αναφέρουν ότι ένιωθαν τις κρίσεις στο τέλος της κύησης. Οι ασθενείς παρουσιάζουν πολύ σοβαρή ψυχοκινητική καθυστέρηση, αξιολημείωτη υποτονία, και διαταραχή του επιπέδου συνείδησης. Σχετίζεται με ποικίλες προγεννητικές αιτιολογίες, που συχνά παραμένουν άγνωστες. Αρκετές ενδογενείς διαταραχές του μεταβολισμού συνδέονται με την πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια, όπως είναι η μη κετωτική υπεργλυκαιμία, η προπιονική οξυαιμία, η ανεπάρκεια του μολυβδαινικού παράγοντα, η μεθυλμαλονική οξυαιμία και η ανεπάρκεια πυριδοξίνης. Κάποιες δομικές ανωμαλίες μπορεί να προκαλέσουν πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια, αλλά πιο συχνά συνδέονται με το σύνδρομο Ohtahara. Στην πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια, το ΗΕΓ χαρακτηρίζεται από ένα πρότυπο «burst suppression» με αιχμές, οξύαιμα κύματα, και βραδέα κύματα, που είναι ακανόνιστα και χωρίζονται από περιόδους ηλεκτρικής σιγής. [1]

### 1.1.3 Σύνδρομο West

Το **σύνδρομο West** χαρακτηρίζεται από την τριάδα: 1) βρεφικοί σπασμοί που χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενους, ξαφνικούς, σύντομους (0.2-2sec), αμφοτερόπλευρους τονικούς σπασμούς των μυών του κορμού και των άκρων, 2) καθυστέρηση ή παλινδρόμηση της ψυχοκινητικής ανάπτυξης και 3) υσαρρυθμία στο ΗΕΓ που χαρακτηρίζεται από ένα άναρχο πρότυπο με συμπλέγματα αιχμής και βραδέων κυμάτων, πολυεστιακές αιχμές και πολυαιχμές. Η έναρξη είναι συνήθως στην ηλικία 4- 6 μηνών. Σχετίζεται με δομικές ανωμαλίες του εγκεφάλου, λοιμώξεις, εγκεφαλική αιμορραγία, υποξική ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, μεταβολικές διαταραχές και γενετικές ανωμαλίες όπως,

μετάλλαξη στα γονίδια *ALG13*, *DNM1*, *FOXG1*, *GABRA1*, *GABRB3*, *GRIN1*, *GRIN2A*. Ενώ στο 40% των περιπτώσεων δεν ανευρίσκεται η αιτιολογία. [2,3,4]

#### **1.1.4 Σύνδρομο Dravet**

Το **σύνδρομο Dravet** ξεκινά κατά την βρεφική ηλικία. Χαρακτηρίζεται από επεισόδια σπασμών κατά τον πυρετό, πολλαπλά είδη σπασμών και συχνά επεισόδια status epilepticus, σε συνδυασμό με επιβράδυνση της ψυχοκινητικής εξέλιξης. Η επίπτωση του συνδρόμου Dravet είναι 0.5-1/40.000 και η συχνότητα εμφάνισης μεταξύ όλων των επιληπιών είναι 8%. Το σύνδρομο Dravet συνήθως προκαλείται από de novo μεταλλάξεις του *SCN1A* γονιδίου, που κωδικοποιεί έναν τασεο-εξαρτώμενο δίαυλο νατρίου, που είναι απαραίτητος για την διεγερσιμότητα των νευρώνων. [5]

#### **1.1.5 Μεταναστευτικοί εστιακοί σπασμοί της βρεφικής ηλικίας**

Οι μεταναστευτικοί εστιακοί σπασμοί της βρεφικής ηλικίας χαρακτηρίζονται από συχνούς εστιακούς σπασμούς με πολυεστιακή έναρξη, με συμμετοχή του αυτονόμου και του κινητικού μηχανισμού με έναρξη μέσα στο πρώτο έτος ζωής. Οι σπασμοί αυξάνονται σε συχνότητα και μπορεί να συμβαίνουν συνέχεια. Ενώ πολύ συχνά συνυπάρχει και νευρολογική παλινδρόμηση. Η κλινική σημειολογία των κρίσεων περιλαμβάνει την ετερόπλευρη απόκλιση της κεφαλής και των ματιών, τους εστιακούς κλονικούς σπασμούς των ματιών, του προσώπου και των άκρων, τους ετερόπλευρους ή τους αμφοτερόπλευρους εστιακούς τονικούς σπασμούς, κινήσεις αυτοματισμού, όπως μάσηση, διαταραχές αυτονόμου, όπως άπνοια, σιελόρροια, ή ερύθημα προσώπου και δευτερογενείς γενικευμένους τονικούς σπασμούς. Το ΗΕΓ αποκαλύπτει πολυεστιακή επιληπτόμορφη δραστηριότητα καθώς και διάχυτη επιβράδυνση. Μεταλλάξεις σε διαφορετικά γονίδια έχουν περιγραφεί σε αυτή την επιληπτική εγκεφαλοπάθεια. Το πιο συχνό γονίδιο είναι το *KCNT1* [1]

#### **1.1.6 Σύνδρομο Lennox-Gastaut**

Το **σύνδρομο Lennox-Gastaut** είναι μια σοβαρή επιληπτική εγκεφαλοπάθεια της παιδικής ηλικίας που χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς τύπους σπασμών, οι τονικοί σπασμοί είναι πάντοτε παρόντες μαζί με ατονικές κρίσεις, εστιακούς μυοκλονικούς και γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς. Το ΗΕΓ χαρακτηρίζεται από γενικευμένα βραδέα συμπλέγματα αιχμής-κύματος (1.5-2.5 Hz). Οι ασθενείς έχουν ψυχοκινητική καθυστέρηση με ή χωρίς παλινδρόμηση και συχνά αναπτύσσουν αυτισμό και νοητική καθυστέρηση. Το σύνδρομο

Lennox-Gastaut μπορεί να είναι ιδιοπαθές ή μπορεί να υπάρχει υποκείμενη αιτία, όπως εγκεφαλίτιδα, και/ή μηνιγγίτιδα, οζώδης σκλήρυνση, δυσπλασία εγκεφάλου (πχ. φλοιϊκή δυσπλασία), υποξική- ισχαιμική εγκεφαλοπάθεια, βλάβες του μετωπιαίου λοβού και τραύμα. [5]

## 1.2 Διαταραχές κινητικότητας

Οι ασθενείς με επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες παρουσιάζουν συχνά ψυχοκινητική καθυστέρηση και/ή παλινδρόμηση μαζί με διαταραχές κινητικότητας, που μερικές φορές μπορεί να είναι τόσο εμφανείς που να προκαλούν διαγνωστικά και θεραπευτικά διλήμματα. Μπορεί να συσχετιστούν με την υποκείμενη αιτιολογία, αλλά μπορεί και να είναι ανεπιθύμητο αποτέλεσμα της αντιεπιληπτικής αγωγής.

Οι **διαταραχές κινητικότητας** χαρακτηρίζονται από αυξημένες ή μειωμένες ακούσιες και αυτόματες κινήσεις και οφείλονται σε βλάβη ή δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων και των συνδέσεων τους, και περιλαμβάνουν: τον κερκοφόρο πυρήνα, το κέλυφος, την ωχρά σφαίρα, τον υποθαλάμιο πυρήνα του Luys και την μέλαινα ουσία. [6].

Οι διαταραχές κινητικότητας ταξινομούνται σε δύο μεγάλες ομάδες, τις υπερκινητικές και τις υποκινητικές διαταραχές. Στην κατηγορία των υπερκινητικών διαταραχών ανήκουν: η δυστονία, ο μυόκλονος, η χορεία, η αθέτωση, ο βαλλισμός, ο τρόμος, τα τικς και οι στερεοτυπίες. Στην κατηγορία των υποκινητικών διαταραχών βασικά περιλαμβάνονται τα παρκινσονικά σύνδρομα που χαρακτηρίζονται κυρίως από βραδυκίνησια και δυσκαμψία.

Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός των διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες δεν είναι γνωστός. Θεωρείται ότι συσχετίζεται με την ύπαρξη κοινών μοριακών μονοπατιών, που συμμετέχουν στα αρχικά στάδια της ανάπτυξης του εγκεφάλου και της φυσιολογικής συναπτικής μετάδοσης. Η μεταβολή της λειτουργίας των γλουταμινεργικών NMDA και AMPA υποδοχέων καθώς επίσης και η παθολογική νευρομεταβίβαση και συναπτική πλαστικότητα στα πρώιμα νευροαναπτυξιακά στάδια φαίνεται να είναι οι σχετιζόμενοι παθογενετικοί μηχανισμοί που μπορούν να προκαλέσουν ένα ευρύ φάσμα ποικίλων σχετικών νευρολογικών συμπτωμάτων συμπεριλαμβανομένων των διαταραχών κινητικότητας, της ψυχοκινητικής καθυστέρησης, και της επιληψίας. [7]

## 1.4 Βιβλιογραφική ανασκόπηση

Από την βιβλιογραφική ανασκόπηση, έχουν συσχετιστεί μεταλλάξεις ορισμένων γονιδίων, όπως, *CDKL5*, *SCN2A*, *SETD5*, *ALG13*, *TBL1XR1*, *SCN1A*, *GRIN1*, *ATPIA3*, *FOXP1*,



*GNAO1*, *FRRS1L*, και *TBC1D24*, με την εμφάνιση επιληπτικών εγκεφαλοπαθειών και διαταραχών κινητικότητας, όπως χορεία, βαλλισμός, δυσκινησία, μυόκλονος και στερεοτυπίες. [7, 8] Πιο συγκεκριμένα, η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια λόγω μετάλλαξης του γονιδίου *SCN2A* σχετίζεται με σοβαρές και πολυμορφικές διαταραχές κινητικότητας που περιλαμβάνουν την δυστονία και την χορεία, και προκύπτουν στους περισσότερους ασθενείς με νεογνικής-έναρξης σπασμούς και φτωχή ψυχοκινητική εξέλιξη. [9] Η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια λόγω μετάλλαξης του γονιδίου *GRIN1* περιλαμβάνει βρεφικές ακούσιες κινήσεις, και στερεοτυπίες χεριών. [10] Η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια λόγω μετάλλαξης του γονιδίου *ARX* σχετίζεται με δυστονία. [11] Σε ένα περιστατικό με de novo μετάλλαξη *SCN1A* με ανθεκτικούς επιληπτικούς σπασμούς και με σημαντική ψυχοκινητική καθυστέρηση διαπιστώθηκαν από την πρώιμη βρεφική ηλικία υπερκινητικές κινήσεις με στερεοτυπίες χεριών. [12]

Στην *STXBPI* επιληπτική εγκεφαλοπάθεια περιγράφονται πολλές παροξυσμικές κινήσεις, που περιλαμβάνουν χοριακές κινήσεις του κορμού, σύντομες συσπάσεις, και ρυθμικές κινήσεις ενός ή περισσότερων άκρων χωρίς αλλαγή στο ΗΕΓ. [13] Στο *FOXG1* σύνδρομο οι διαταραχές κινητικότητας που έχουν περιγραφεί είναι ένας συνδυασμός από δυσκινητικές και υπερκινητικές κινήσεις με χαρακτηριστικά την δυστονία, την χορεία, την αθέτωση, καθώς και δυσκινησίες στόματος-γλώσσας-προσώπου. Η έναρξη των διαταραχών κινητικότητας είναι εμφανής από το πρώτο έτος ζωής. [14, 15]

#### **1.4.8 Συσχέτιση της εμφάνισης διαταραχών κινητικότητας με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα**

Πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να προκαλέσουν διαταραχές κινητικότητας είτε ως ιδιοσυγκρασιακές ανεπιθύμητες ενέργειες είτε ως αποτέλεσμα τοξικότητας. Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι δυσκινησίες και αν σχετίζονται με την αντιεπιληπτική αγωγή, να τροποποιείται η αντιεπιληπτική αγωγή, με αναπροσαρμογή της δοσολογίας, ή με αλλαγή του αντιεπιληπτικού φαρμάκου.

Το βαλπροϊκό οξύ και η καρβαμαζεπίνη σχετίζονται κυρίως με τον τρόμο. Επίσης το βαλπροϊκό οξύ έχει συσχετιστεί και με χορειόμορφες κινήσεις σε κάποια περιστατικά. [16] Από όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, συχνότερα προκαλεί δυστονία και χορειοαθετωσικές κινήσεις η φαινυτοΐνη. Πιο συχνά σε σχέση με άλλα αντιεπιληπτικά εμφανίζονται τικς με την καρβαμαζεπίνη και με την λαμοτριγίνη. Τέλος η καρβαμεζεπίνη, η φαινυτοΐνη και η βιγκαμαπατρίνη μπορούν να προκαλέσουν μη επιληπτικό μυόκλονο. [17]

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί ορισμένα περιστατικά που λάμβαναν βιγκαμπατρίνη ως αντιεπιληπτική αγωγή για την αντιμετώπιση των βρεφικών σπασμών και ανέπτυξαν αναστρέψιμες συμμετρικές βλάβες στα βασικά γάγγλια, στον θάλαμο και στο στέλεχος, που απεικονίστηκαν στην μαγνητική εγκεφάλου και συνοδές διαταραχές κινητικότητας.

#### **1.4.9 Κενό της βιβλιογραφίας**

Το κενό της βιβλιογραφίας είναι ότι κάθε άρθρο αναφέρεται μεμονωμένα στις κλινικές εκδηλώσεις της μετάλλαξης του κάθε γονιδίου και δεν υπάρχει συγκεντρωτικά μια μελέτη που να αναφέρεται στις διαταραχές κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, σε τι ποσοστό εμφανίζονται και με τι σχετίζεται η εμφάνισή τους.

Είναι σημαντικό όμως να αναγνωρίζονται ώστε να είναι πιο στοχευμένη η διάγνωση, καθώς οι συνοδοί φαινότυποι είναι πολύ σημαντικοί στο να περιοριστεί το φάσμα της νόσου και να αναγνωριστεί η αιτιολογία της.

## **2. Σκοπός**

Σκοπός της παρούσας έρευνας είναι να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά των διαταραχών κινητικότητας των ασθενών με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια που έχουν αντιμετωπιστεί στην Πανεπιστημιακή Κλινική του Νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία», με απώτερο σκοπό να καθοριστεί η σχέση των διαταραχών κινητικότητας με συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων, να καθοριστεί η διαγνωστική και η προγνωστική τους αξία και να βελτιωθεί η αντιμετώπιση των ασθενών.

## **3. Μεθοδολογία**

### **3.1 Σχεδιασμός μελέτης**

Πρόκειται για μία συγχρονική αναδρομική μελέτη, καθώς είναι μια μελέτη επιπολασμού, με σκοπό την ανεύρεση της συχνότητας εμφάνισης των διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες. Κατά την οποία περιγράφηκαν τα χαρακτηριστικά των ασθενών με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια, συμπεριλαμβανομένων, των κλινικών τους εκδηλώσεων, της αιτιολογίας της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, της αντιεπιληπτικής

θεραπείας και των ευρημάτων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Έγινε καταγραφή των διαταραχών κινητικότητας καθώς και η σωματική κατανομή τους.

Πραγματοποιήθηκε περιγραφική στατιστική ανάλυση αυτών των στοιχείων, και ανάλυση συσχέτισης των επιμέρους παραμέτρων.

### **3.2 Δείγμα της μελέτης**

Τα βρέφη και τα παιδιά με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια που παρακολουθούνται από την Ειδική Μονάδα Παιδονευρολογίας της Α' Πανεπιστημιακής Παιδιατρικής Κλινικής στο νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» τα τελευταία 5 έτη και συγκεκριμένα την χρονική περίοδο 2014-2019.

### **3.3 Κριτήρια εισαγωγής**

Βρέφη και παιδιά που έχουν διαγνωσθεί με πρώιμης έναρξης επιληπτική εγκεφαλοπάθεια πριν την ηλικία των 3 ετών.

### **3.4 Δειγματοληψία**

Η δειγματοληψία της μελέτης είναι μη τυχαία, επειδή η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια είναι μια σπάνια διαταραχή και εκ των πραγμάτων το δείγμα δεν είναι μεγάλο.

### **3.5 Μέγεθος του δείγματος**

Μελετήθηκαν συνολικά 58 ασθενείς, που πληρούσαν τα κριτήρια εισαγωγής στην μελέτη. Πρόκειται για μία αναδρομική μελέτη και το μέγεθος του δείγματος περιλαμβάνει τα ήδη διαγνωσθέντα περιστατικά, που παρακολουθούνται στην Α' Πανεπιστημιακή Παιδιατρική Κλινική του νοσοκομείου Παίδων «Η Αγία Σοφία».

Παρόλο που οι επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες είναι σπάνιες διαταραχές, το νοσοκομείο Παίδων «Η Αγία Σοφία» είναι τριτοβάθμιο νοσοκομείο και είναι κέντρο αναφοράς για αυτές τις διαταραχές.

### **3.6 Δεδομένα που συλλέχθηκαν**

Τα δεδομένα που έχουν συλλεχθεί από την μελέτη των ιατρικών φακέλων των ασθενών είναι τα ακόλουθα. Η ηλικία και το φύλο. Η αιτιολογία της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας και η ταξινόμηση της στις ακόλουθες ομάδες: γενετική, μεταβολική, κρυπτογενής κι επίκτητη. Η ηλικία έναρξης της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας και η ταξινόμηση της σε ηλικιακές ομάδες

(νεογνική: 0-28 ημερών, βρεφική: 28 ημερών-12 μηνών, νηπιακή: 1-3 ετών). Το είδος των επιληπτικών κρίσεων, τα ευρήματα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, η αντιεπιληπτική αγωγή και ο συνολικός αριθμός αντιεπιληπτικών φαρμάκων που έχουν λάβει οι ασθενείς μέχρι την ημερομηνία της τελευταίας κλινικής εξέτασης. Η κινητική εξέλιξη με βάση την κλίμακα **GMFCS (Gross Motor Function Classification System)**, με τις ακόλουθες επιμέρους κατηγορίες: φυσιολογική κινητική εξέλιξη, ήπια κινητική καθυστέρηση (GMFCS 1 ή 2), μέτρια (GMFCS 3), σοβαρή κινητική καθυστέρηση (GMFCS 4) και απύσα ή ελάχιστη κινητικότητα (GMFCS 5). Η καταγραφή των ακόλουθων νευρολογικών εκδηλώσεων: εγκεφαλοπαθητικά σημεία, νευρολογική παλινδρόμηση, αυτισμός, διαταραχές κατάποσης, σπαστικότητα, κορμική υποτονία, σοβαρή υποκινησία. Η καταγραφή των διαταραχών κινητικότητας: δυστονία, χορεία, τρόμος, στερεοτυπίες, υποκινησία ή παρκινσονισμός.

Η εκτίμηση των διαταραχών κινητικότητας έγινε από τις περιγραφές του εξεταστή στους φακέλους των ασθενών, καθώς και από τα βίντεο, που καταγράφηκαν κατά την κλινική εξέταση του παιδιού στα εξωτερικά ιατρεία αφού είχε προηγηθεί ενυπόγραφη συγκατάθεση του γονέα για βιντεοσκόπηση του παιδιού.

### **3.7 Συλλογή δεδομένων**

Η συλλογή δεδομένων έγινε από τους ιατρικούς φακέλους. Η καταγραφή των διαταραχών κινητικότητας βασίστηκε στην περιγραφή τους στον ιατρικό φάκελο και/ ή στην ανασκόπηση των βίντεο καταγραφής.

### **3.8 Διαχείριση δεδομένων**

Η κωδικοποίηση, η καταγραφή και η ανάλυση των δεδομένων έγινε στο στατιστικό πρόγραμμα SPSS Statistics 22.

Η ανάλυση των δεδομένων περιλαμβάνει:

- Περιγραφική ανάλυση
- Μονοπαραγοντικές αναλύσεις

### **3.9 Πιλοτική μελέτη**

Έγινε στο 10% των περιστατικών, ώστε να εξακριβωθεί εάν τα δεδομένα που έχουμε επιλέξει να μελετήσουμε, μπορούν να συλλεχθούν από τους ιατρικούς φακέλους.

## 4. Ηθική και δεοντολογία

Έγινε έλεγχος στον ιατρικό φάκελο του ασθενούς εάν υπάρχει το ενυπόγραφο έντυπο συγκατάθεσης του γονέα για την βιντεοσκόπηση του παιδιού.

Το πρωτόκολλο έχει λάβει έγκριση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του Νοσοκομείου «Παιδών Η Αγία Σοφία».

## 5. Αποτελέσματα

### 5.1 Χαρακτηριστικά πληθυσμού της μελέτης

#### 5.1.1 Γενικά χαρακτηριστικά του πληθυσμού

Το 53% των ασθενών είναι άρρενα και το 47% θήλεα άτομα. Το 10% αυτών απεβίωσαν.

#### 5.1.2 Αιτιολογία επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας

Όσον αφορά την αιτιολογία της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, στο 40% των περιπτώσεων ήταν κρυπτογενής, στο 33% γενετική, στο 15% οφειλόταν σε νευρομεταβολικό νόσημα, ενώ στο 12% ήταν επίκτητης αιτιολογίας, είτε λόγω περιγεννητικής ασφυξίας, είτε λόγω ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας.

Πιο συγκεκριμένα όσον αφορά τα γενετικά αίτια, κατόπιν γενετικού ελέγχου, που περιλάμβανε κατά περίπτωση τον μοριακό καρυότυπο, την ανάλυση μεμονωμένων γονιδίων ή την πλήρη ανάλυση με την μέθοδο Whole Exome Sequencing (WES), βρέθηκαν μεταλλάξεις στα γονίδια *STXBPI*, *SCN9A*, *SCN1A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *FOXP1*, *ARX*, *GABRB1*, *GABRB3*, *SPTAN1*, *SPATA 5*, *mTOR*, *PIGA* και *KMT2A* και τα γενετικά σύνδρομα διαγραφή στο 1p36 χρωμόσωμα, διαγραφή στο 7p22 χρωμόσωμα και το σύνδρομο Angelman.

Όσον αφορά τα μεταβολικά αίτια, τέσσερις ασθενείς είχαν μιτοχονδριακό νόσημα εκ των οποίων οι τρεις είχαν ανεπάρκεια του Short-Chain Enoyl-CoA- Hydratase (ECHS1), ένας ασθενής είχε μετάλλαξη στο γονίδιο *C12orf65*, δύο ασθενείς είχαν ανεπάρκεια της ρεδουκτάσης της δεϋδροπεριδίνης (DHP), ένας ασθενής είχε ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του μολυβδαίνιου, ένας ασθενής είχε αθροιστικό λυσοσωμικό νόσημα (μετάλλαξη στο *KCTD7* γονίδιο) και ένας ασθενής είχε κιτροουλιναιμία.

### **5.1.3 Ηλικία έναρξης της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας**

Όσον αφορά την ηλικία έναρξης της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, στην πλειονότητα των περιπτώσεων ήταν στην βρεφική ηλικία. Πιο συγκεκριμένα, στο 26% των περιπτώσεων ήταν στη νεογνική, στο 55% στην βρεφική και στο 19% στη νηπιακή ηλικία (1-3 ετών).

### **5.1.4 Αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή**

Ο μέσος αριθμός αντιεπιληπτικών φαρμάκων που έχουν λάβει είναι τέσσερα και η διάμεση τιμή τα τρία αντιεπιληπτικά φάρμακα. Αυτό σημαίνει ότι το 50% των ασθενών έχουν λάβει μέχρι τρία αντιεπιληπτικά φάρμακα και το άλλο 50%, παραπάνω από τρία.

### **5.1.5 Είδος επιληπτικών κρίσεων**

Όσον αφορά το είδος των επιληπτικών κρίσεων, το 45% είχε εστιακές και το 42% τονικές κρίσεις, το 28% βρεφικούς σπασμούς, το 15% γενικευμένες τονικοκλονικές, το 10% μυοκλονικές και το 3% ατονικές κρίσεις και το 1% είχε αφαιρέσεις.

### **5.1.6 Χαρακτηριστικά ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος**

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα ήταν με υπαρρυθμία (45%), γενικευμένο (14%), με το πρότυπο burst-suppression (12%), εγκεφαλοπαθητικό (generalized, diffuse slowing) (8%), εστιακό (8%), πολυεστιακο-μεταναστευτικό (8%), πολυεστιακό (4%).

### **5.1.7 Ταξινόμηση σε επιληπτικά σύνδρομα**

Η ταξινόμηση σε επιληπτικά σύνδρομα έγινε με βάση το είδος των επιληπτικών κρίσεων, την ηλικία εμφάνισης τους και τα ευρήματα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Το 30% των ασθενών είχε σύνδρομο West, το 19% άτυπο West, το 11% σύνδρομο Ohtahara, το 12% εστιακή επιληψία, το 12% γενικευμένη επιληψία, το 5% Lennox Gastaut, το 3,5% σύνδρομο Dravet, το 3,5% είχε μεταναστευτικούς σπασμούς της βρεφικής ηλικίας, το 2% πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια και το 2% άτυπη αφαιρετική επιληψία της βρεφικής ηλικίας.

### **5.1.8 Κινητική εξέλιξη**

Όσον αφορά την κινητική εξέλιξη: μόλις το 4% έχει φυσιολογική κινητική εξέλιξη, το 12% έχει ήπια κινητική καθυστέρηση (GMFCS 1 ή 2), το 4% μέτρια (GMFCS 3), το 20% σοβαρή κινητική καθυστέρηση (GMFCS 4) και η πλειονότητα των περιπτώσεων, το 60% απούσα ή ελάχιστη κινητικότητα (GMFCS 5).

### 5.1.9 Νευρολογικές εκδηλώσεις

Το 53% των ασθενών είχε εγκεφαλοπαθητικά σημεία. Το 28% των ασθενών είχε αυτιστικά στοιχεία. Το 65% των ασθενών είχε διαταραχές κατάποσης. Στο 31% των ασθενών παρατηρήθηκε σπαστικότητα. Το 72% των ασθενών είχε κορμική υποτονία και μάλιστα το 42% είχε σοβαρή υποκινησία.

### 5.2 Διαταραχές κινητικότητας

Στο 74% των ασθενών συνυπήρχε κάποια μορφή υπερκινησίας. Πιο συγκεκριμένα το 48% είχε δυστονία, το 22% χορεία, το 20% στερεοτυπίες, και το 12% τρόμο.

Μικρό ποσοστό ασθενών (8%) εμφάνισε παρκινσονισμό.

#### 5.2.1 Διαταραχές κινητικότητας στα γενετικά αίτια

Όσον αφορά την εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας.

Ασθενής με διαγραφή στο 1p36 χρωμόσωμα εμφάνισε δυστονία σε άκρα, πρόσωπο και κορμό, στερεοτυπίες κεφαλής και παροξυσμική μη κινησιογενή δυσκινησία. Ασθενής με μετάλλαξη του γονιδίου *STXBPI* εμφάνισε τρόμο δράσης και αταξία. Ασθενής με διαγραφή στο 7p22 χρωμόσωμα εμφάνισε χορεία στα δάχτυλα άνω και κάτω άκρων. Ασθενής με μετάλλαξη στο *SPTAN1* εμφάνισε δυστονία άκρων, κορμού και γνάθου, χορεία στο πρόσωπο και στα άκρα και στερεοτυπίες στα άνω άκρα και στον κορμό. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *SPATA 5* εμφάνισε δυστονία άκρων, κορμού, οφθαλμών και κάτω γνάθου. Ασθενής με μετάλλαξη στο *mTOR* γονίδιο εμφάνισε δυστονία άκρων, κορμού και οφθαλμών και χορεία στα δάχτυλα άνω και κάτω άκρων και στην γλώσσα. Ασθενής με μεταλλάξεις στα γονίδια *KCNQ2* και *SCN9A* εμφάνισε δυστονία άκρων, κορμού και οφθαλμών. Ασθενής με μετάλλαξη στο *KCNQ2* γονίδιο εμφάνισε δυστονία και στερεοτυπίες. Ασθενής με μετάλλαξη στα γονίδια *PIGA* και *KMT2A* είχε φωνητικές στερεοτυπίες και κινητικές στερεοτυπίες στα άνω άκρα. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *SCN9A* εμφάνισε δυστονία στα άκρα, στερεοτυπικές κινήσεις στα άνω άκρα και υπερεκπληξία. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *SCN1A* εμφάνισε τρόμο θέσης και δράσης και αταξία. Ασθενής με σύνδρομο Angelman εμφάνισε τρόμο. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *KIF1A*, και στο γονίδιο *CLN1* εμφάνισε δυστονία στα άκρα, χορεία στα άκρα και στο στόμα και στερεοτυπίες στα άνω άκρα, στο κεφάλι και στο στόμα. Δύο ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο *FOXG1* εμφάνισαν δυστονία

στα κάτω άκρα και χορεία στα άκρα, στο πρόσωπο και στην γλώσσα. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *ARX* εμφάνισε δυστονία στα άκρα και χορεία. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *GABRB1* εμφάνισε χορεία. Ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *GABRB3* εμφάνισε υπερεκπληξία.

Στον ακόλουθο πίνακα περιγράφονται συνοπτικά οι διαταραχές κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας.

**Πίνακας 1- Διαταραχές κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας**

Μετάλλαξη	Λειτουργία γονιδίου	Δυστονία	Χορεία	Τρόμος	Στερεοτυπίες	Υπερεκπληξία	Αταξία
Διαγραφή στο 1p36 χρωμόσωμα		+	-	-	+	-	-
<i>STXBP1</i>	Σύντηξη συνοπτικών κυστιδίων και απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών	-	-	+	-	-	+
Διαγραφή στο 7p22 χρωμόσωμα		-	+	-	-	-	-
<i>SPTAN1</i>	Κωδικοποίηση της α-2 σπεκτρίνης	+	-	-	+	-	-
<i>SPATA 5</i>	Μιτοχονδριακή μορφογένεση	+	-	-	-	-	-
<i>mTOR</i>	mTOR πρωτεΐνη-συναπτική πλαστικότητα	+	+	-	-	-	-
<i>KCNQ2</i> και <i>SCN9A</i>	Κανάλι καλίου-α-υποομάδα καναλιού νατρίου, τύπος 9	+	-	-	-	-	-
<i>KCNQ2</i>	Κανάλι καλίου	+	-	+	-	-	-
<i>PIGA</i> και <i>KMT2A</i>	Συμμετέχει στην βιοσύνθεση της γλυκοζυλ-φωσφατιδυλνινοσιτόλης	-	-	-	+	-	-
<i>SCN9A</i>	α-υποομάδα καναλιού νατρίου, τύπος 9	+	-	-	+	+	-



Μετάλλαξη	Λειτουργία γονιδίου	Δυστονία	Χορεία	Τρόμος	Στερεοτυπίες	Υπερεκπληξία	Αταξία
<i>SCN1A</i>	α-υποομάδα καναλιού νατρίου, τύπος 1	-	-	+	-	+	-
Angelman (γονίδιο UBE3A)	Πρωτεΐνη E6-AP λιγάση	-	-	+	-	-	-
<i>KIF1A</i> και <i>CLN1</i>	Kinesin-like πρωτεΐνη KIF1A, μεταφέρει τα συναπτικά κυστίδια στους μικροσωληνίσκους των νευριτών palmitoyl-protein thioesterase 1, συμμετέχει στην απομάκρυνση των λιπαρών οξέων από συγκεκριμένες πρωτεΐνες	+	-	-	+	-	-
<i>FOXG1</i>	FOXG1 πρωτεΐνη, είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας και συμμετέχει στην ανάπτυξη του τελεγκεφάλου	+	+	-	-	-	-
<i>ARX</i>	ARX πρωτεΐνη, είναι ένας μεταγραφικός παράγοντας και συμμετέχει στην ανάπτυξη του εγκεφάλου	+	+	-	-	-	-
<i>GABRB1</i>	GABA A υποδοχέας, υποομάδας B1	-	+	-	-	-	-
<i>GABRB3</i>	GABA A υποδοχέας, υποομάδας B3	-	-	-	-	+	-

## 5.2.2 Νευρομεταβολικά νοσήματα και διαταραχές κινητικότητας

Όσον αφορά τα μεταβολικά αίτια, τέσσερις ασθενείς με μιτοχονδριακό νόσημα εκ των οποίων οι τρεις είχαν ανεπάρκεια του Short-chain enoyl-CoA hydratase (ECHS1) εμφάνισαν δυστονία κι ένας ασθενής με μετάλλαξη του γονιδίου *C12orf65* εμφάνισε τρόμο και αταξία. Δύο ασθενείς με ανεπάρκεια της ρεδουκτάσης της δεϋδροπτεριδίνης (DHPR) εμφάνισαν δυστονία και χορεία, ένας ασθενής με ανεπάρκεια του συμπαραγόνα του μολυβδαίνιου εμφάνισε δυστονία, ένας ασθενής με αθροιστικό λυσοσωμικό νόσημα (μετάλλαξη στο *KCTD7* γονίδιο) εμφάνισε τρόμο και αταξία και ένας ασθενής με κιτροουλιναιμία δεν εμφάνισε κάποια μορφή δυσκινησίας.

**Πίνακας 2- Νευρομεταβολικά νοσήματα και διαταραχές κινητικότητας**

<b>Νευρομεταβολικό νόσημα</b>	<b>Δυστονία</b>	<b>Χορεία</b>	<b>Τρόμος</b>	<b>Αταξία</b>
Μιτοχονδριακό νόσημα	+	-	+	+
Ανεπάρκεια DHPR	+	+	-	-
Ανεπάρκεια του συμπαραγόνα του μολυβδαίνιου	+	-	-	-
Αθροιστικό λυσοσωμικό νόσημα	-	-	+	+
Κιτροουλιναιμία	-	-	-	-

### 5.3 Συσχετίσεις ( έλεγχος $\chi^2$ )

Η κύρια αιτιολογία της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας στα αγόρια ήταν η γενετική σε ποσοστό 42% και στα κορίτσια η κρυπτογενής σε ποσοστό 45%. **(Πίνακας 3)**

Τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια εμφανιζόταν συχνότερα στην βρεφική ηλικία. **(Πίνακας 4)**

Η επιληψία λόγω γενετικής και κρυπτογενούς αιτιολογίας εμφανίζεται πιο συχνά (60%) στην βρεφική ηλικία, λόγω μεταβολικής αιτιολογίας εξίσου στην βρεφική και στη νηπιακή στο ίδιο ποσοστό 44,5% και λόγω επίκτητης αιτιολογίας στη νεογνική ηλικία. **(Πίνακας 5)**

Υψηλά ποσοστά εμφάνισης σπαστικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες επίκτητης αιτιολογίας (71%). **(Πίνακας 6)**

Οι υπερκινητικές διαταραχές εμφανίστηκαν σε υψηλά ποσοστά στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες. Πιο συγκεκριμένα εμφανίστηκαν στο 89% των μεταβολικών, στο 86% των επίκτητων, στο 79% των γενετικών και στο 61% των κρυπτογενών επιληπτικών εγκεφαλοπαθειών . **(Πίνακας 7)**

Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης δυστονίας (67%) παρατηρήθηκε στα μεταβολικά αίτια. **(Πίνακας 8)**

Η χορεία εμφανιζόταν σε μεγαλύτερο ποσοστό (37%) στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας, ενώ δεν παρουσιάστηκε καθόλου σε ασθενείς με επίκτητο αίτιο. **(Πίνακας 9)**

Σε μεγαλύτερο ποσοστό (29%) εμφανιζόταν τρόμος σε επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες επίκτητης αιτιολογίας, ενώ δεν υπήρχε σε κανέναν από τους ασθενείς με κρυπτογενές αίτιο. Θα πρέπει να αναφερθεί ότι από τους ασθενείς που είχαν τρόμο, ένας είχε παρκινσονισμό και οι υπόλοιποι είχαν και αταξία. **(Πίνακας 10)**

Στερεοτυπίες εμφανίζονταν σε μεγαλύτερο ποσοστό 30% στην επιληπτική εγκεφαλοπάθεια κρυπτογενούς αιτιολογίας, ενώ δεν υπήρχε σε κανέναν από τους ασθενείς με μεταβολικό αίτιο. **(Πίνακας 11)**

Δεν υπάρχει στατιστικά σημαντική σχέση ανάμεσα στην εμφάνιση υπερκινησιών και στον αριθμό αντιεπιληπτικών φαρμάκων που λάμβανε ο κάθε ασθενής. Υψηλά ποσοστά

υπερκινησιών εμφανίζονταν και σε αυτούς που είχαν λάβει λιγότερα από 3 αντιεπιληπτικά φάρμακα ( 65%) και σε αυτούς που είχαν λάβει περισσότερα από 3 αντιεπιληπτικά φάρμακα (80%). **(Πίνακας 12)**

#### **5.4 Στατιστικά σημαντικές σχέσεις ( έλεγχος $\chi^2$ )**

Το επίπεδο στατιστικής σημαντικότητας ( $p$ ) ορίζεται το 0,05. Αυτό σημαίνει ότι όταν το  $p$  είναι μικρότερο από 0,05, οι μεταβλητές που ελέγχονται με την μέθοδο  $\chi^2$  έχουν στατιστικά σημαντική σχέση.

##### **5.4.1 Συσχέτιση αντιεπιληπτικών φαρμάκων και υπερκινησίας**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κλοναζεπάμης και υπερκινησίας ( $p=0,003$ ). Κανένας ασθενής που λάμβανε κλοναζεπάμη δεν είχε υπερκινησία και αντίστροφα κανένας ασθενής που είχε υπερκινησία δεν λάμβανε κλοναζεπάμη . **(Πίνακας 13)**

Δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση ανάμεσα στα άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα και τις υπερκινησίες.

##### **5.4.2 Συσχετίσεις νευρολογικών εκδηλώσεων**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κινητικής εξέλιξης και της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών σημείων ( $p=0,009$ ). Το 97% των ασθενών που είχαν εγκεφαλοπαθητικά σημεία, είχε σοβαρή κινητική καθυστέρηση ή απουσία κίνησης. **(Πίνακας 14)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κινητικής εξέλιξης και διαταραχών κατάποσης ( $p=0,000$ ). Το 95% των ασθενών με διαταραχές κατάποσης είχαν σοβαρή καθυστέρηση ή απουσία κινητικότητας. **(Πίνακας 15)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κορμικής υποτονίας και κινητικής εξέλιξης ( $p=0,000$ ). Το 95% των ασθενών με κορμική υποτονία είχε σοβαρή καθυστέρηση ή απουσία κινητικότητας. **(Πίνακας 16)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κινητικής εξέλιξης και σοβαρής υποκινησίας ( $p=0,002$ ). Όλοι οι ασθενείς με σοβαρή υποκινησία είχαν σοβαρή καθυστέρηση ή απουσία κινητικότητας. **(Πίνακας 17)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών στοιχείων και του αυτισμού ( $p=0,000$ ). Από τα παιδιά που είχαν εγκεφαλοπαθητικά σημεία το 93,5 % δεν είχε αυτισμό. **(Πίνακας 18)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών στοιχείων και των διαταραχών κατάποσης ( $p=0,000$ ). Το 87% των παιδιών που ήταν εγκεφαλοπαθητικό είχε διαταραχές κατάποσης. **(Πίνακας 19)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών στοιχείων και της σπαστικότητας ( $p=0,013$ ). Το 78% των παιδιών που ήταν εγκεφαλοπαθητικό είχε σπαστικότητα. **(Πίνακας 20)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών στοιχείων και κορμικής υποτονίας ( $p=0,03$ ). Το 90% των παιδιών με εγκεφαλοπαθητικά σημεία είχε κορμική υποτονία. **(Πίνακας 21)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών στοιχείων και σοβαρής υποκινησίας. ( $p=0,000$ ). Το 88% των παιδιών με σοβαρή υποκινησία είχε εγκεφαλοπαθητικά σημεία. **(Πίνακας 22)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αυτισμού και σπαστικότητας ( $p=0,012$ ). Το 94% των παιδιών με αυτιστικά στοιχεία δεν είχε στοιχεία σπαστικότητας. **(Πίνακας 23)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αυτισμού και σοβαρής υποκινησίας ( $p=0,031$ ). Το 81% των παιδιών με αυτισμό δεν είχε σοβαρή υποκινησία. **(Πίνακας 24)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης διαταραχών κατάποσης και της κορμικής υποτονίας ( $p=0,000$ ). Από τους ασθενείς που είχαν διαταραχές κατάποσης το 92% είχε κορμική υποτονία. **(Πίνακας 25)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης διαταραχών κατάποσης και της σοβαρής υποκινησίας ( $p=0,001$ ). Από τους ασθενείς που είχαν σοβαρή υποκινησία το 92% είχε διαταραχές κατάποσης. **(Πίνακας 26)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της σπαστικότητας και της σοβαρής υποκινησίας ( $p=0,001$ ). Από τα παιδιά που είχαν σπαστικότητα το 72% είχε και σοβαρή υποκινησία. **(Πίνακας 27)**

#### 5.4.3 Συσχέτιση των διαταραχών κινητικότητας με τις υπόλοιπες παραμέτρους

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της ύπαρξης εγκεφαλοπαθητικών στοιχείων και της εμφάνισης στερεοτυπιών. ( $p=0,027$ ). Το 90% των παιδιών με εγκεφαλοπαθητικά σημεία δεν είχαν στερεοτυπίες. **(Πίνακας 28)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αυτισμού και υπερκινησίας ( $p=0,035$ ). Το 94% των παιδιών με αυτισμό είχε κάποια μορφή υπερκινησίας. **(Πίνακας 29)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ αυτισμού και της ύπαρξης στερεοτυπιών ( $p=0,000$ ). Από τα παιδιά που είχαν στερεοτυπίες το 75% είχε αυτισμό. **(Πίνακας 30)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ σπαστικότητας και χορείας ( $p=0,006$ ). Κανένα από τα παιδιά που είχε σπαστικότητα δεν είχε χορεία. **(Πίνακας 31)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κορμικής υποτονίας και της υπερκινησίας ( $p=0,03$ ). Το 81% των παιδιών με κορμική υποτονία είχε κάποια μορφή υπερκινησίας. **(Πίνακας 32)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κορμικής υποτονίας και της δυστονίας ( $p=0,011$ ). Το 90% των παιδιών με δυστονία είχε και κορμική υποτονία. **(Πίνακας 33)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της κορμικής υποτονίας και της ύπαρξης τρόμου ( $p=0,044$ ). Το 93% των παιδιών με κορμική υποτονία δεν είχε τρόμο. **(Πίνακας 34)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της σοβαρής υποκινησίας και της χορείας ( $p=0,031$ ). Το 92% των παιδιών με σοβαρή υποκινησία δεν είχαν χορεία. **(Πίνακας 35)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της σοβαρής υποκινησίας και των στερεοτυπιών ( $p=0,05$ ). Το 92% των παιδιών με σοβαρή υποκινησία δεν είχε στερεοτυπίες. **(Πίνακας 36)**

Στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ της σοβαρής υποκινησίας και παρκινσονισμού ( $p=0,014$ ). Το 100% των παιδιών με παρκινσονισμό είχε σοβαρή υποκινησία. **(Πίνακας 37)**

## ΠΙΝΑΚΕΣ

### ΠΙΝΑΚΑΣ 3

#### ΦΥΛΟ-ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ

			ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ				Σύνολο
			ΓΕΝΕΤΙΚΟ	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	
ΦΥΛΟ	άρρεν	N	13	4	11	3	31
		Ποσοστό	<b>41,9%</b>	12,9%	35,5%	9,7%	100,0%
	Θήλυ	N	6	5	12	4	27
		Ποσοστό	22,2%	18,5%	<b>44,4%</b>	14,8%	100,0%

### ΠΙΝΑΚΑΣ 4

#### ΦΥΛΟ – ΗΛΙΚΙΑ ΕΜΦΑΝΙΣΗΣ

			ΝΕΟΓΝΙΚΗ	ΒΡΕΦΙΚΗ	ΝΗΠΙΑΚΗ	Σύνολο
ΦΥΛΟ	άρρεν	N	8	17	6	31
		Ποσοστό	25,8%	<b>54,8%</b>	19,4%	100,0%
	θήλυ	N	7	15	5	27
		Ποσοστό	25,9%	<b>55,6%</b>	18,5%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 5

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ- ΗΛΙΚΙΑ

			ΟΠΟΥ ΝΗΠΙΑΚΗ (1-3 ΕΤΩΝ)			Σύνολο
			ΝΕΟΓΝΙΚΗ	ΒΡΕΦΙΚΗ	ΝΗΠΙΑΚΗ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	4	11	4	19
ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ		Ποσοστό	21,1%	<b>57,9%</b>	21,1%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	1	4	4	9
		Ποσοστό	11,1%	<b>44,4%</b>	<b>44,4%</b>	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	6	14	3	23
		Ποσοστό	26,1%	<b>60,9%</b>	13,0%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	4	3	0	7
		Ποσοστό	<b>57,1%</b>	42,9%	0,0%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 6

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ- ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

			ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	5	14	19
ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ		Ποσοστό	26,3%	73,7%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	2	7	9
		Ποσοστό	22,2%	77,8%	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	6	17	23
		Ποσοστό	26,1%	73,9%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	5	2	7
		Ποσοστό	<b>71,4%</b>	28,6%	100,0%



## ΠΙΝΑΚΑΣ 7

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ

			ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	15	4	19
		Ποσοστό	<b>78,9%</b>	21,1%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	8	1	9
		Ποσοστό	<b>88,9%</b>	11,1%	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	14	9	23
		Ποσοστό	<b>60,9%</b>	39,1%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	6	1	7
		Ποσοστό	<b>85,7%</b>	14,3%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 8

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΔΥΣΤΟΝΙΑ

			ΔΥΣΤΟΝΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	9	10	19
		Ποσοστό	47,4%	52,6%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	6	3	9
		Ποσοστό	<b>66,7%</b>	33,3%	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	9	14	23
		Ποσοστό	39,1%	60,9%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	4	3	7
		Ποσοστό	57,1%	42,9%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 9

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΧΟΡΕΙΑ

			ΧΟΡΕΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	7	12	19
		Ποσοστό	<b>36,8%</b>	63,2%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	2	7	9
		Ποσοστό	22,2%	77,8%	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	4	19	23
		Ποσοστό	17,4%	82,6%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	0	7	7
		Ποσοστό	<b>0,0%</b>	100,0%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 10

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΤΡΟΜΟΣ

			ΤΡΟΜΟΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	3	16	19
		Ποσοστό	15,8%	84,2%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	2	7	9
		Ποσοστό	22,2%	77,8%	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	0	23	23
		Ποσοστό	<b>0,0%</b>	100,0%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	2	5	7
		Ποσοστό	<b>28,6%</b>	71,4%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 11

### ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ - ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΕΣ

			ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΕΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΑΝΑ ΚΑΤΗΓΟΡΙΑ	ΓΕΝΕΤΙΚΟ	N	4	15	19
		Ποσοστό	21,1%	78,9%	100,0%
	ΜΕΤΑΒΟΛΙΚΟ	N	0	9	9
		Ποσοστό	<b>0,0%</b>	100,0%	100,0%
	ΚΡΥΠΤΟΓΕΝΕΣ	N	7	16	23
		Ποσοστό	<b>30,4%</b>	69,6%	100,0%
	ΕΠΙΚΤΗΤΟ	N	1	6	7
		Ποσοστό	14,3%	85,7%	100,0%

## ΠΙΝΑΚΑΣ 12

### ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ - ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ

			ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ ΦΑΡΜΑΚΑ	<3	N	17	9	26
	ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ	Ποσοστό	65,4%	34,6%	100,0%
	>3	N	20	5	25
	ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΑ	Ποσοστό	80,0%	20,0%	100,0%

ΠΙΝΑΚΑΣ 13

ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ \* ΚΛΟΝΑΖΕΠΙΔΗ Crosstabulation

		ΚΛΟΝΑΖΕΠΙΔΗ		Total	
		ΝΑΙ	ΟΧΙ		
ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ	ΝΑΙ	Count	0	43	43
		% within ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ	0,0%	<b>100,0%</b>	100,0%
		% within ΚΛΟΝΑΖΕΠΙΔΗ	<b>0,0%</b>	78,2%	74,1%
ΟΧΙ	OXI	Count	3	12	15
		% within ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ	20,0%	80,0%	100,0%
		% within ΚΛΟΝΑΖΕΠΙΔΗ	100,0%	21,8%	25,9%
Total		Count	3	55	58
		% within ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ	5,2%	94,8%	100,0%
		% within ΚΛΟΝΑΖΕΠΙΔΗ	100,0%	100,0%	100,0%

Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,069 <sup>a</sup>	1	<b>,003</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5,450	1	,020		
Likelihood Ratio	8,601	1	,003		
Fisher's Exact Test				,015	,015
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 14

### ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ- ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ	ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ					Σύνολο
	ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΗΠΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 1+2	ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 3	ΣΟΒΑΡΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 4	ΑΠΟΥΣΙΑ Ή ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ, GMFCS 5	
ΝΑΙ	1	0	0	6	24	31
Ποσοστό	3,2%	0,0%	0,0%	<b>19,4%</b>	<b>77,4%</b>	100,0 %
ΟΧΙ	1	7	2	6	11	27
Ποσοστό	3,7%	25,9%	7,4%	22,2%	40,7%	100,0 %

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	13,617 <sup>a</sup>	4	<b>,009</b>
Likelihood Ratio	17,147	4	,002
N of Valid Cases	58		

**ΠΙΝΑΚΑΣ 15**

**ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ- ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ**

			ΚΙΝΗΤΙΚΗ_ΕΞΕΛΙΞΗ					Σύνολο
			ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΗΠΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 1+2	ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 3	ΣΟΒΑΡΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 4	ΑΠΟΥΣΙΑ Ή ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ, GMFCS 5	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ	ΝΑΙ	N Ποσοστό	0 0,0%	1 2,6%	1 2,6%	5 <b>13,2%</b>	31 <b>81,6%</b>	38 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	2 10,0%	6 30,0%	1 5,0%	7 35,0%	4 20,0%	20 100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	23,401 <sup>a</sup>	4	<b>,000</b>
Likelihood Ratio	25,034	4	,000
N of Valid Cases	58		

## ΠΙΝΑΚΑΣ 16

### ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ- ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

			ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ					Σύνολο
			ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΗΠΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 1+2	ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 3	ΣΟΒΑΡΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 4	ΑΠΟΥΣΙΑ Ή ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ, GMFCS 5	
ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ	ΝΑΙ	N Ποσοστό	0 0,0%	1 2,3%	1 2,3%	10 <b>23,3%</b>	31 <b>72,1%</b>	43 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	2 13,3%	6 40,0%	1 6,7%	2 13,3%	4 26,7%	15 100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	23,752 <sup>a</sup>	4	<b>,000</b>
Likelihood Ratio	22,102	4	,000
N of Valid Cases	58		

## ΠΙΝΑΚΑΣ 17

### ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ- ΚΙΝΗΤΙΚΗ ΕΞΕΛΙΞΗ

ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ						
		ΦΥΣΙΟΛΟΓΙΚΗ	ΗΠΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 1+2	ΜΕΤΡΙΑ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 3	ΣΟΒΑΡΗ ΚΑΘΥΣΤΕΡΗΣΗ, GMFCS 4	ΑΠΟΥΣΙΑ Ή ΕΛΑΧΙΣΤΗ ΚΙΝΗΤΙΚΟΤΗΤΑ, GMFCS 5
ΝΑΙ	N	0	0	0	0	22
	Ποσοστό	0,0%	0,0%	0,0%	0,0%	<b>100,0%</b>
ΟΧΙ	N	2	7	2	11	12
	Ποσοστό	5,9%	20,6%	5,9%	32,4%	35,3%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)
Pearson Chi-Square	24,687 <sup>a</sup>	8	<b>,002</b>
Likelihood Ratio	32,326	8	,000
N of Valid Cases	58		



## ΠΙΝΑΚΑΣ 18

### ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ - ΑΥΤΙΣΜΟΣ

			ΑΥΤΙΣΜΟΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ	ΝΑΙ	N	2	29	31
		Ποσοστό	6,5%	<b>93,5%</b>	100,0%
	ΟΧΙ	N	14	13	27
		Ποσοστό	51,9%	48,1%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	14,890 <sup>a</sup>	1	<b>,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	12,704	1	,000		
Likelihood Ratio	16,100	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 19

### ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ

			ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ	ΝΑΙ	N	27	4	31
		Ποσοστό	87,1%	12,9%	100,0%
	ΟΧΙ	N	11	16	27
		Ποσοστό	40,7%	59,3%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	13,726 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	11,751	1	,001		
Likelihood Ratio	14,385	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 20**

**ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ \* ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ Crosstabulation**

			ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΝΑΙ	N	14	4	18
		Ποσοστό	77,8%	22,2%	100,0%
	ΟΧΙ	N	17	23	40
		Ποσοστό	42,5%	57,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,209 <sup>a</sup>	1	<b>,013</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	4,872	1	,027		
Likelihood Ratio	6,511	1	,011		
Fisher's Exact Test				,022	,013
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 21

### ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ- ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ

			ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ	ΝΑΙ	N	28	3	31
		Ποσοστό	<b>90,3%</b>	9,7%	100,0%
	ΟΧΙ	N	15	12	27
		Ποσοστό	55,6%	44,4%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	9,098 <sup>a</sup>	1	<b>,003</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	7,375	1	,007		
Likelihood Ratio	9,499	1	,002		
Fisher's Exact Test				,006	,003
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 22

### ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ- ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ

			ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ	ΝΑΙ	N	21	3	24
		Ποσοστό	<b>87,5%</b>	12,5%	100,0%
	ΟΧΙ	N	10	24	34
		Ποσοστό	29,4%	70,6%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	19,080 <sup>a</sup>	1	<b>,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	16,816	1	,000		
Likelihood Ratio	20,850	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	58				

### ΠΙΝΑΚΑΣ 23

#### ΑΥΤΙΣΜΟΣ- ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ

			ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΥΤΙΣΜΟ Σ	ΝΑΙ	N Ποσοστό	1 6,3%	15 <b>93,8%</b>	16 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	17 40,5%	25 59,5%	42 100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	6,341 <sup>a</sup>	1	<b>,012</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	4,843	1	,028		
Likelihood Ratio	7,675	1	,006		
Fisher's Exact Test				,012	,010
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 24

### ΑΥΤΙΣΜΟΣ- ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ

			ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΥΤΙΣΜΟ Σ	ΝΑΙ	N Ποσοστό	3 18,8%	13 <b>81,3%</b>	16 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	21 50,0%	21 50,0%	42 100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	4,665 <sup>a</sup>	1	<b>,031</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,465	1	,063		
Likelihood Ratio	5,005	1	,025		
Fisher's Exact Test				,039	,029
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 25

### ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ-ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ

			ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ	ΝΑΙ	N	35	3	38
		Ποσοστό	<b>92,1%</b>	7,9%	100,0%
	ΟΧΙ	N	8	12	20
		Ποσοστό	40,0%	60,0%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	18,554 <sup>a</sup>	1	<b>,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	15,936	1	,000		
Likelihood Ratio	18,396	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	58				



## ΠΙΝΑΚΑΣ 26

### ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ- ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ

			ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΤΑΠΟΣΗΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ	ΝΑΙ	N	22	2	24
		Ποσοστό	<b>91,7%</b>	8,3%	100,0%
	ΟΧΙ	N	16	18	34
		Ποσοστό	47,1%	52,9%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	12,392 <sup>a</sup>	1	<b>,000</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	10,496	1	,001		
Likelihood Ratio	13,941	1	,000		
Fisher's Exact Test				,001	,000
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 27**

**ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ- ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ**

			ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ	ΝΑΙ	N	13	5	18
		Ποσοστό	<b>72,2%</b>	27,8%	100,0%
	ΟΧΙ	N	11	29	40
		Ποσοστό	27,5%	72,5%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	10,236 <sup>a</sup>	1	<b>,001</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	8,475	1	,004		
Likelihood Ratio	10,348	1	,001		
Fisher's Exact Test				,003	,002
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 28**

**ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΑ ΣΗΜΕΙΑ- ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΕΣ**

			ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΕΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΕΓΚΕΦΑΛΟΠΑΘΗΤΙΚΟ	ΝΑΙ	N	3	28	31
		Ποσοστό	9,7%	<b>90,3%</b>	100,0%
	ΟΧΙ	N	9	18	27
		Ποσοστό	33,3%	66,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,921 <sup>a</sup>	1	<b>,027</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,585	1	,058		
Likelihood Ratio	5,055	1	,025		
Fisher's Exact Test				,049	,028
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 29

### ΑΥΤΙΣΜΟΣ- ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ

			ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΑΥΤΙΣΜΟ	ΝΑΙ	N	15	1	16
		Ποσοστό	<b>93,8%</b>	6,3%	100,0%
Σ	ΟΧΙ	N	28	14	42
		Ποσοστό	66,7%	33,3%	100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,432 <sup>a</sup>	1	<b>,035</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,132	1	,077		
Likelihood Ratio	5,358	1	,021		
Fisher's Exact Test				,046	,032
N of Valid Cases	58				

### ΠΙΝΑΚΑΣ 30

#### ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΙΕΣ- ΑΥΤΙΣΜΟΣ

		ΑΥΤΙΣΜΟΣ		Σύνολο	
		ΝΑΙ	ΟΧΙ		
ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΙΕΣ	ΝΑΙ	N	9	3	12
		Ποσοστό	75,0%	25,0%	100,0%
	ΟΧΙ	N	7	39	46
		Ποσοστό	15,2%	84,8%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	17,027 <sup>a</sup>	1	,000		
Continuity Correction <sup>b</sup>	14,166	1	,000		
Likelihood Ratio	15,594	1	,000		
Fisher's Exact Test				,000	,000
N of Valid Cases	58				

## ΠΙΝΑΚΑΣ 31

### ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ- ΧΟΡΕΙΑ

			ΧΟΡΕΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΠΑΣΤΙΚΟΤΗΤΑ Α	ΝΑΙ	N Ποσοστό	0 0,0%	18 <b>100,0%</b>	18 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	13 32,5%	27 67,5%	40 100,0%

### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	7,540 <sup>a</sup>	1	<b>,006</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5,787	1	,016		
Likelihood Ratio	11,277	1	,001		
Fisher's Exact Test				,005	,004
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 32**

**ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ- ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ**

			ΥΠΕΡΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ	ΝΑΙ	N	35	8	43
		Ποσοστό	<b>81,4%</b>	18,6%	100,0%
	ΟΧΙ	N	8	7	15
		Ποσοστό	53,3%	46,7%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	4,567 <sup>a</sup>	1	<b>,033</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,221	1	,073		
Likelihood Ratio	4,261	1	,039		
Fisher's Exact Test				,045	,039
N of Valid Cases	58				

### ΠΙΝΑΚΑΣ 33

#### ΔΥΣΤΟΝΙΑ- ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ

		ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ		Σύνολο	
		ΝΑΙ	ΟΧΙ		
ΔΥΣΤΟΝΙΑ	ΝΑΙ	N	25	3	28
		Ποσοστό	<b>89,3%</b>	10,7%	100,0%
	ΟΧΙ	N	18	12	30
		Ποσοστό	60,0%	40,0%	100,0%

#### Chi-Square Tests

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	6,478 <sup>a</sup>	1	<b>,011</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	5,041	1	,025		
Likelihood Ratio	6,858	1	,009		
Fisher's Exact Test				,016	,011
N of Valid Cases	58				



**ΠΙΝΑΚΑΣ 34**

**ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ - ΤΡΟΜΟΣ**

			ΤΡΟΜΟΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΚΟΡΜΙΚΗ ΥΠΟΤΟΝΙΑ	ΝΑΙ	N	3	40	43
		Ποσοστό	7,0%	<b>93,0%</b>	100,0%
	ΟΧΙ	N	4	11	15
		Ποσοστό	26,7%	73,3%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	4,063 <sup>a</sup>	1	<b>,044</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2,419	1	,120		
Likelihood Ratio	3,564	1	,059		
Fisher's Exact Test				,066	,066
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 35**

**ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ- ΧΟΡΕΙΑ**

			ΧΟΡΕΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΟΒΑΡΗ_ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ A	ΝΑΙ	N Ποσοστό	2 8,3%	22 <b>91,7%</b>	24 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	11 32,4%	23 67,6%	34 100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2-sided)	Exact Sig. (2-sided)	Exact Sig. (1-sided)
Pearson Chi-Square	4,668 <sup>a</sup>	1	<b>,031</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,389	1	,066		
Likelihood Ratio	5,149	1	,023		
Fisher's Exact Test				,053	,029
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 36**

**ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ- ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΙΕΣ**

			ΣΤΕΡΕΟΤΥΠΙΕΣ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ	ΝΑΙ	N	2	22	24
		Ποσοστό	8,3%	<b>91,7%</b>	100,0%
	ΟΧΙ	N	10	24	34
		Ποσοστό	29,4%	70,6%	100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	3,809 <sup>a</sup>	1	<b>,051</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	2,633	1	,105		
Likelihood Ratio	4,176	1	,041		
Fisher's Exact Test				,097	,049
N of Valid Cases	58				

**ΠΙΝΑΚΑΣ 37**

**ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΣΜΟΣ-ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ**

			ΣΟΒΑΡΗ ΥΠΟΚΙΝΗΣΙΑ		Σύνολο
			ΝΑΙ	ΟΧΙ	
ΠΑΡΚΙΝΣΟΝΙΣΜΟ Σ	ΝΑΙ	N Ποσοστό	4 <b>100,0%</b>	0 0,0%	4 100,0%
	ΟΧΙ	N Ποσοστό	20 37,0%	34 63,0%	54 100,0%

**Chi-Square Tests**

	Value	df	Asymp. Sig. (2- sided)	Exact Sig. (2- sided)	Exact Sig. (1- sided)
Pearson Chi-Square	6,086 <sup>a</sup>	1	<b>,014</b>		
Continuity Correction <sup>b</sup>	3,767	1	,052		
Likelihood Ratio	7,484	1	,006		
Fisher's Exact Test				,025	,025
N of Valid Cases	58				

## 6. Συζήτηση

### 6.1 Ο λόγος που πραγματοποιήθηκε η μελέτη

Δεν υπάρχει στην βιβλιογραφία μελέτη επιπολασμού που να ερευνά την συχνότητα εμφάνισης διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες.

Ο στόχος της παρούσας έρευνας είναι να βρεθεί η συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, να μελετηθούν τα χαρακτηριστικά τους, να καθοριστεί η σχέση αυτών με συγκεκριμένες μεταλλάξεις γονιδίων καθώς και με νευρομεταβολικά νοσήματα, με απώτερο σκοπό να καθοριστεί η διαγνωστική και η προγνωστική τους αξία και να βελτιωθεί η αντιμετώπιση των ασθενών.

### 6.2 Κυριότερα ευρήματα της μελέτης

#### 6.2.1 Αιτιολογικοί παράγοντες και ηλικία εμφάνισης της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας

Η αιτιολογία της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας στο 40% των περιπτώσεων ήταν κρυπτογενής, στο 33% γενετική, στο 15% οφειλόταν σε νευρομεταβολικό νόσημα, ενώ στο 12% ήταν επίκτητης αιτιολογίας, λόγω περιγεννητικής ασφυξίας και ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας. Η κύρια αιτιολογία της επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας στα αγόρια ήταν η γενετική και στα κορίτσια η κρυπτογενής. Τόσο στα αγόρια όσο και στα κορίτσια η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια εμφανιζόταν συχνότερα στην βρεφική ηλικία.

Κατόπιν γενετικού ελέγχου, ανάλογα με τα φαινοτυπικά και κλινικά χαρακτηριστικά του ασθενούς, είτε με μοριακό καρυότυπο, είτε με την ανάλυση μεμονωμένων γονιδίων ή του συνόλου των γονιδίων με την μέθοδο Whole Exome Sequencing (WES), βρέθηκαν οι ακόλουθες γενετικές ανωμαλίες. Μεταλλάξεις στα γονίδια *STXBPI*, *SCN9A*, *SCN1A*, *SCN8A*, *KCNQ2*, *FOXG1*, *ARX*, *GABRB1*, *GABRB3*, *SPTAN1*, *SPATA 5*, *mTOR*, *PIGA* και *KMT2A* και τα γενετικά σύνδρομα, διαγραφή στο 1p36 χρωμόσωμα, διαγραφή στο 7p22 χρωμόσωμα και Angelman.

#### 6.2.2 Διαταραχές κινητικότητας

Τα κυριότερα ευρήματα της μελέτης μας είναι τα ακόλουθα. Τα τρία τέταρτα των ασθενών εμφάνισαν υπερκινησία, κατά αυτόν τον τρόπο επιβεβαιώνεται η υψηλή συχνότητα εμφάνισης διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες πρώιμης έναρξης.

Η μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπερκινησιών στα νευρομεταβολικά νοσήματα πιθανώς αντικατοπτρίζει τον τύπο των μεταβολικών διαταραχών στην μελέτη μας, που αφορά κυρίως μιτοχονδριακά νοσήματα, που σχετίζονται με βλάβη στα βασικά γάγγλια (τρεις ασθενείς με ανεπάρκεια του *ECHS1* κι ένας ασθενής με μετάλλαξη του γονιδίου *C12orf65*).

Οι μισοί ασθενείς με υπερκινητικές διαταραχές είχαν δυστονία και ακολουθούσαν με σειρά συχνότητας η χορεία, οι στερεοτυπίες και ο τρόμος.

Μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης δυστονίας παρατηρήθηκε στα μεταβολικά αίτια, αντικατοπτρίζοντας τις συνθήκες που οδήγησαν σε βλάβη στα βασικά γάγγλια.

Η χορεία εμφανιζόταν συχνότερα στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας, κάτι που βρίσκεται σε συμφωνία και με άλλες μελέτες, κατά τις οποίες παρατηρήθηκαν υψηλά ποσοστά χορείας σε επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας (*Kobayashi, Yu, et al, 2017*). [8]

Από την άλλη δεν παρουσιάστηκε χορεία σε ασθενείς με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια επίκτητης αιτιολογίας. Αυτοί οι ασθενείς είχαν ιστορικό σοβαρής υποξικής ισχαιμικής εγκεφαλοπάθειας κατά τη νεογνική περίοδο, με αποτέλεσμα να προκληθούν βλάβες στα βασικά γάγγλια και στον θάλαμο, που εκδηλώνονται κυρίως με υπερτονική δυστονία και σοβαρού βαθμού καθυστέρηση της κινητικής ανάπτυξης.

Συχνότερα εμφανιζόταν τρόμος στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες επίκτητης αιτιολογίας, ενώ δεν υπήρχε σε κανέναν από τους ασθενείς με κρυπτογενές αίτιο. Αξιοσημείωτο είναι ότι σε έναν ασθενή με επιληπτική εγκεφαλοπάθεια επίκτητης αιτιολογίας εμφανίστηκε τρόμος ως μέρος της εκδήλωσης δυστονίας-παρκινσονισμού.

Στερεοτυπίες εμφανίζονταν σε μεγαλύτερο ποσοστό στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες κρυπτογενούς αιτιολογίας, και ήταν μέρος της εκδήλωσης σημαντικής παλινδρόμησης ή /και διαταραχών αυτιστικού φάσματος, που είναι γνωστό ότι εκδηλώνονται συχνά με στερεοτυπίες. Ενδιαφέρον είναι ότι δεν εμφανίστηκαν σε κανέναν από τους ασθενείς με μεταβολικό αίτιο.

Δεν υπήρξε συσχέτιση ανάμεσα στον αριθμό των αντιεπιληπτικών φαρμάκων και στην εμφάνιση δυσκινησιών. Παρόλα αυτά ασθενείς που λάμβαναν περισσότερα από 3 αντιεπιληπτικά φάρμακα είχαν μεγαλύτερο ποσοστό δυσκινησιών, κάτι που πιθανώς να σημαίνει πιο σοβαρή νευρολογική δυσλειτουργία. Επιπλέον σε μία περίπτωση συνδρόμου

Dravet ο τρόμος ήταν πιθανώς πολυπαραγοντικής αιτιολογίας συμπεριλαμβανομένου του εγκεφαλικού συνδρόμου που συχνά σχετίζεται με το νόσημα καθώς και της θεραπείας με υψηλές δόσεις βαλπροϊκού οξέος.

Τέλος οι υποκινητικές διαταραχές ήταν σπάνιες στους ασθενείς μας, κάτι που συμφωνεί και με την βιβλιογραφία. Εμφανίστηκαν σε δύο ασθενείς με περιγεννητική ασφυξία που εκδηλώθηκε με δυστονία και παρκινσονισμό και πιθανώς να οφείλεται σε διάχυτες εγκεφαλικές βλάβες που περιλαμβάνουν και τα βασικά γάγγλια.

### **6.3 Πιθανοί παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί**

#### **6.3.1 Διαταραχές κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας**

Κοινά μοριακά μονοπάτια που συμμετέχουν κατά τα πρώιμα στάδια στην ανάπτυξη του εγκεφάλου και στην φυσιολογική συναπτική μετάδοση αποτελούν την βάση για την δυσλειτουργία των βασικών γαγγλίων, την επιληψία και άλλων νευροαναπτυξιακών διαταραχών (*Carecchio, M., & Mencacci, N. E. 2017*).[7]

Η πιθανότητα οι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί των γενετικών επιληπτικών εγκεφαλοπαθειών να σχετίζονται με δυσκινησίες είναι μεταβλητή κι εξαρτάται από το γονίδιο που έχει προσβληθεί. Έχουν διατυπωθεί διαφορετικοί μηχανισμοί για τις διαταραχές που σχετίζονται με γονίδια που κωδικοποιούν κανάλια. Στο σύνδρομο Dravet, εξαιτίας των μεταλλάξεων στο SCN1A γονίδιο, έχει αποδειχτεί ότι υπάρχει ανώμαλη ντοπαμινεργική δραστηριότητα, γεγονός που θα μπορούσε να σχετιστεί με την εμφάνιση δυστονίας. Σε κάποιες διαταραχές των διαύλων καλίου που σχετίζονται με επιληψία και υπερκινητικές διαταραχές, έχει διατυπωθεί ως θεωρία η εκφύλιση και η υπερενεργοποίηση της ντοπαμινεργικής μεταβίβασης.

Διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν διατυπωθεί σε διαταραχές που σχετίζονται με γονίδια που είναι μεταγραφικοί παράγοντες.

Ο FOXG1 είναι ένας κατασταλτικός μεταγραφικός παράγοντας και είναι σημαντικός για την ανάπτυξη του εγκεφάλου κι εκφράζεται σε μεγάλο βαθμό στα βασικά γάγγλια. Έχει διατυπωθεί ως θεωρία ότι η δυσλειτουργία των νευρώνων ή η πρόιμη απόπτωση στα βασικά γάγγλια θα μπορούσε να εξηγήσει τις διαταραχές κινητικότητας και την ανώμαλη

νευρομεταβίβαση που παρατηρείται στους ασθενείς με μετάλλαξη αυτού του γονιδίου. (Papandreou, Apostolos, et al. 2016) [15]

Ο ARX παίζει σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη των νευρώνων του φλοιού και σχετίζεται με ένα εύρος σημαντικών νευροαναπτυξιακών διαταραχών οι οποίες εξαρτώνται από την παθολόγο μετάλλαξη. Έχει παρατηρηθεί σε ασθενείς με μετάλλαξη του γονιδίου ARX σημαντική μείωση του όγκου του ραβδωτού σώματος κάτι που σχετίζεται με την βαρύτητα της προσβολής του κινητικού μηχανισμού.

Το γεγονός ότι η πλειονότητα των νευρώνων χρησιμοποιούν τον GABA ως τον κύριο νευρομεταβιβαστή μπορεί να εξηγήσει τις διαταραχές κινητικότητας που σχετίζονται με τις διαταραχές των υποομάδων του υποδοχέα του GABA (GABRB1, GABRB3).

Στην περίπτωση του STXBP1, ο ρόλος του αποτελεί την συναπτική λειτουργία και την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών. Έχει παρατηρηθεί ότι η ελαττωμένη έκφραση του STXBP1 επηρεάζει την GABAεργική και την γλουταμινεργική σύναψη, με μεγαλύτερη επίδραση στους GABAεργικούς ενδονευρώνες, που έχει ως αποτέλεσμα την υπερευερεθιστότητα και την επιληπτική δραστηριότητα. Επιπλέον έχει αποδειχθεί in vitro η εκτεταμένη εκφύλιση των νευρώνων, κάτι που μπορεί να εξηγήσει την εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στις καταστάσεις αυτές. ( Kanazawa, Kyoko, et al., 2010). [18]

### **6.3.2 Εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στα νευρομεταβολικά νοσήματα**

Τα νευρομεταβολικά νοσήματα συχνά παρουσιάζονται με μια σύνθετη κλινική εικόνα: ψυχοκινητική παλινδρόμηση, πυραμιδικά σημεία, αταξία, υποτονία, επιληψία και διαταραχές κινητικότητας. Η εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας πιθανώς να σχετίζεται με την ευπάθεια των βασικών γαγγλίων στις διακυμάνσεις του μεταβολισμού. Οι πιο συνηθισμένες διαταραχές κινητικότητας που απαντώνται είναι η δυστονία, η μυοκλονία, η χορεία, ο τρόμος και ο παρκινσονισμός. (Gouider-Khouja, Neziha, et al. 2010). [19]

Στην παρούσα έρευνα εμφανίζονταν υπερκινησίες σε υψηλό ποσοστό 89% στα νευρομεταβολικά νοσήματα, με μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης την δυστονία και ακολουθούν η χορεία και ο τρόμος.



### **6.3.3 Διαταραχές κινητικότητας στις ισχαιμικές εγκεφαλοπάθειες λόγω περιγεννητικής ασφυξίας ή άλλης αιτιολογίας**

Σε περιπτώσεις παρατεταμένης υποξίας στα νεογνά συνήθως παρατηρείται βλάβη στα βασικά γάγγλια, μια περιοχή που είναι ευάλωτη στην υποξία. Βλάβες στο κέλυφος και στην ωχρά σφαίρα σχετίζονται με διαταραχές κινητικότητας. Η παθοφυσιολογία αυτών των διαταραχών κινητικότητας πιθανώς να οφείλεται στο γεγονός ότι δεν αναστέλλονται οι θαλαμο-φλοιϊκές συνδέσεις που καταλήγουν στον κινητικό και στον προκινητικό φλοιό. (Khot, S., & Tirschwell, D. L. 2006). [20]

## **6.4 Σύγκριση με άλλες μελέτες**

### **6.4.1 Εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες γενετικής αιτιολογίας**

Η εμφάνιση τρόμου σε ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο *STXBP1*, έχει περιγραφεί και σε άλλες μελέτες (Mignot *et al.*, 2011 ; Milh, Mathieu, *et al.*, 2011; Gburek-Augustat, Janina, *et al.*, 2016; Carecchio, M., & Mencacci, N. E., 2017). [21, 22,23,7]

Έχει περιγραφεί ξανά στην βιβλιογραφία η εμφάνιση δυστονίας σε παιδί με μετάλλαξη στο *KCNQ2* γονίδιο (Alyfanti, M., *et al.*, 2017). [24]

Έχουν περιγραφεί στερεοτυπίες στα πλαίσια διαταραχών αυτιστικού φάσματος σε παιδιά με μετάλλαξη στο γονίδιο *KMT2A*, στα πλαίσια συνδρόμου Cornelia De Lange (Alhejaily, A. M., & Alfadhel, M. , 2019). [25]. Στην δική μας έρευνα ο ασθενής είχε μετάλλαξη στα γονίδια *PIGA* και *KMT2A* κι εμφάνισε στερεοτυπίες στα άνω άκρα καθώς και λεκτικές στερεοτυπίες.

Έχει περιγραφεί ξανά η εμφάνιση δυστονίας και χορείας σε ασθενείς με μετάλλαξη στο *FOXG1* γονίδιο. Η δική μας ασθενής εμφάνισε δυστονία στα κάτω άκρα και χορεία σε πρόσωπο, γλώσσα και άκρα. (Cellini, Elena, *et al.*, 2016, Papandreou, Apostolos, *et al.* 2016, Carecchio, M., & Mencacci, N. E., 2017). [26, 15, 7]

Η εμφάνιση δυστονίας σε ασθενείς με μετάλλαξη στο *ARX* γονίδιο έχει περιγραφεί σε αρκετές μελέτες (Strømme, Petter, *et al.* , 2002; Guerrini, R., *et al.*, 2007; Carecchio, M., & Mencacci, N. E., 2017; Gorman, Kathleen M., *et al.*, 2018).[27, 28, 7, 29]

Έχει περιγραφεί τρόμος σε ασθενείς με μετάλλαξη στο *GABRB1* γονίδιο (*Thier et al, 2011*)[30], αλλά όχι χορεία, που εμφάνισε η δική μας ασθενής.

Είναι συνηθισμένη η εμφάνιση τρόμου στα πλαίσια της παρεγκεφαλιδικής συνδρομής που παρουσιάζουν ασθενείς με σύνδρομο Angelman, και περιγράφεται και σε άλλες μελέτες (*Thibert, Ronald L., et al., 2013*).[31]

Έχουν περιγραφεί υπερκινησίες σε ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο *SCN1A*, όπως στερεοτυπίες άνω άκρων στα πλαίσια διαταραχών αυτιστικού φάσματος, δυστονία και παρκινσονικό σύνδρομο (*Ohashi, Tsukasa, et al. , 2014*). [32] και η εμφάνιση αταξίας (*Connolly, M. B, 2016*) [33].

Στην παρούσα μελέτη ο ασθενής εμφάνισε τρόμο θέσης και δράσης που ερμηνεύτηκε ως σημειολογία παρεγκεφαλιδικής συνδρομής λόγω συνυπάρχουσας αταξίας. Επιπλέον ο ασθενής ήταν σε θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ, φάρμακο που είναι γνωστό ότι μπορεί να προκαλέσει τρόμο. Για αυτό τον λόγο σε αυτό το περιστατικό ο τρόμος μπορεί να θεωρηθεί πολυπαραγοντικής αιτιολογίας.

Έχουν περιγραφεί στερεοτυπικές κινήσεις σε ασθενείς με μετάλλαξη του γονιδίου *SPTAN1*, καθώς και γενικευμένος τρόμος και δυστονία. (*Tohyama, Jun, et al. 2015*) [33] Στην παρούσα έρευνα ο ασθενής είχε δυστονία και στερεοτυπικές κινήσεις σε άνω άκρα και κορμό στα πλαίσια διαταραχών αυτιστικού φάσματος.

Έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία η εμφάνιση δυστονίας σε ασθενείς με μετάλλαξη στο γονίδιο *SPATA5* κυρίως στα άνω άκρα. (*Buchert, Rebecca, et al, 2016*). [34] Στην παρούσα έρευνα ο ασθενής εμφάνισε δυστονία άκρων, κορμού, οφθαλμών και κάτω γνάθου.

Έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία τόσο η εμφάνιση δυστονίας, (*Nemani, Tarishi, et al, 2020; Marchionni, Enrica, et al, 2019*) [35, 36] όσο και η εμφάνιση στερεοτυπικών κινήσεων άνω άκρων (*Wang, Jiaríng, et al, 2019*) [37] σε παιδιά με μετάλλαξη στο *KIF1A* γονίδιο. Στην δική μας έρευνα ο ασθενής μας με μετάλλαξη *KIF1A c.2494C>T, CLN1 c.562+1G>C* εμφάνισε δυστονία και χορεία, και στερεοτυπίες στα άνω άκρα, στο κεφάλι και στο στόμα στα πλαίσια των διαταραχών αυτιστικού φάσματος.

Δεν έχει περιγραφεί στην βιβλιογραφία η εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στα γονίδια *GABRB3* και *SCN9A*. Στην δική μας έρευνα, ασθενής με μετάλλαξη στο *GABRB3* εμφάνισε υπερεκπληξία και ο ασθενής με μετάλλαξη στο γονίδιο *SCN9A* εμφάνισε δυστονία στα άκρα, στερεοτυπικές κινήσεις στα άνω άκρα και υπερεκπληξία.

#### **6.4.2 Εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες μεταβολικής αιτιολογίας**

Όσον αφορά τα μεταβολικά αίτια, τέσσερις ασθενείς με μιτοχονδριακό νόσημα εκ των οποίων οι τρεις είχαν ανεπάρκεια του *ECHS1* κι εμφάνισαν δυστονία κι ένας ασθενής με μετάλλαξη του γονιδίου *C12orf65* εμφάνισε τρόμο και αταξία. Ένας ασθενής με ανεπάρκεια του συμπαράγοντα του μολυβδαίνιου εμφάνισε δυστονία, ένας ασθενής με αθροιστικό λυσοσωμικό νόσημα (μετάλλαξη στο *KCTD7* γονίδιο) εμφάνισε τρόμο και αταξία κι ένας ασθενής με κιτροουλιναιμία δεν εμφάνισε κάποια μορφή δυσκινησίας.

Έχει περιγραφεί ξανά στην βιβλιογραφία η εμφάνιση δυστονίας στην μετάλλαξη του γονιδίου *ECHS1* (Ronchi, Dario et al, 2020)[38]. Στην παρούσα έρευνα και οι τρεις ασθενείς εμφάνισαν δυστονία.

Η ανεπάρκεια της ρεδουκτάσης της δεϋδροπτεριδίνης (DHPR) προκαλεί τρόμο, δυστονία και χοραιοαθέτωση (Kurian, Manju A et al, 2011) [39] Στην δική μας μελέτη οι δύο ασθενείς εμφάνισαν δυστονία και χορεία.

#### **6.4.3 Αντιεπιληπτικά φάρμακα και δυσκινησίες**

Από την βιβλιογραφία φαίνεται ότι ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα, συχνότερα η φαινοτοΐνη αλλά και η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη, το βαλπροϊκό οξύ, η αιθουσοξιμίδη, η γκαμπαπεντίνη, η λαμοτρογίνη και η βιγκαπατρίνη προκαλούν δυσκινησίες. (Zaccara, G., et al., 2004). [17] Στην παρούσα έρευνα δεν βρέθηκε μεγαλύτερη συχνότητα εμφάνισης υπερκινησιών σε ασθενείς που λάμβαναν συγκεκριμένο αντιεπιληπτικό φάρμακο εκτός από το αναφερομένο περιστατικό με σύνδρομο Dravet. Αντιθέτως βρέθηκε στατιστικά σημαντική σχέση μεταξύ κλοναζεπάμης και δυσκινησιών ( $p = 0,003$ ). Κανένας ασθενής που λάμβανε κλοναζεπάμη δεν είχε υπερκινησία. Αυτό μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι η κλοναζεπάμη χρησιμοποιείται θεραπευτικά για κάποιες διαταραχές κινητικότητας, όπως για την δυστονία, τα τικ και τις περιοδικές κινήσεις των κάτω άκρων.

## **6.5 Περιορισμοί και πλεονεκτήματα της μελέτης**

### **6.5.1 Περιορισμοί**

Ένας περιορισμός της μελέτης, είναι ότι το δείγμα της δεν είναι μεγάλο. Αυτό οφείλεται και στο γεγονός ότι η επιληπτική εγκεφαλοπάθεια είναι ένα σπάνιο νόσημα.

Επιπλέον είναι μια αναδρομική μελέτη που βασίζεται στην ανασκόπηση ιατρικών φακέλων και βίντεο. Βέβαια το βίντεο δεν ήταν διαθέσιμο για κάθε ασθενή και η καταγραφή των βίντεο δεν είχε γίνει με βάση κάποιο ειδικό πρωτόκολλο. Συνεπώς τα λεπτομερή χαρακτηριστικά δεν μπορούσαν να αξιολογηθούν εξίσου σε όλους τους ασθενείς.

Αυτό θα μπορούσε να αποτελέσει έναυσμα για να πραγματοποιηθεί μια ευρύτερη μελέτη μελλοντικά που να αφορά τις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες και να μελετά τα χαρακτηριστικά τους, καθώς και την εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας σε αυτές, κατά την οποία να γίνεται λεπτομερής αξιολόγηση των διαταραχών κινητικότητας με την χρήση ειδικής κλίμακας, καθώς και με την καταγραφή βίντεο με βάση συγκεκριμένο πρωτόκολλο.

### **6.5.2 Πλεονεκτήματα**

Στα πλεονεκτήματα της έρευνας συγκαταλέγονται τα ακόλουθα. Πρόκειται για μία έρευνα που αναλύει την εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας σε μια ομάδα ασθενών με πολλαπλές αιτιολογίες, που περιλάμβανε έναν σημαντικό αριθμό γενετικών αιτιολογιών και όχι μεμονωμένων διαταραχών γονιδίων, όπως γινόταν σε προηγούμενες μελέτες.

Επιπλέον είναι μια έρευνα επιπολασμού, που μελετά την συχνότητα εμφάνισης των διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, κάτι που δεν έχει μελετηθεί ξανά στην βιβλιογραφία.

## **6.6 Συμπέρασμα**

Από την παρούσα έρευνα προκύπτει ότι η εμφάνιση διαταραχών κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες αποτελεί μια συχνή συννοσηρότητα, που παρουσιάζεται σε όλους τους τύπους επιληπτικής εγκεφαλοπάθειας, με τις υπερκινητικές διαταραχές να είναι οι πιο συχνές διαταραχές κινητικότητας, ενώ η εμφάνιση παρκινσονισμού είναι σπάνια. Η δυστονία είναι η πιο συχνή διαταραχή κινητικότητας. Οι στερεοτυπίες συναντώνται σε ασθενείς με σημαντική ψυχοκινητική παλινδρόμηση και αυτιστικά σημεία.

Είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται έγκαιρα οι διαταραχές κινητικότητας ώστε να είναι πιο στοχευμένη η διάγνωση, καθώς οι συνοδοί φαινότυποι είναι πολύ σημαντικοί στο να περιοριστεί το φάσμα της νόσου και να αναγνωριστεί η αιτιολογία. Είναι πολύ σημαντικό ο θεραπευτής να προβεί στον απαιτούμενο κλινικοεργαστηριακό έλεγχο ώστε να τεθεί έγκαιρα η διάγνωση, ειδικά όταν πρόκειται για μεταβολικό νόσημα, γιατί μπορεί να υπάρξει στοχευμένη θεραπεία, όπως η χορήγηση βιταμινών, αμινοξέων, ειδικού διαιτολογίου, η οποία να αποτρέπει την εκδήλωση συννοσηροτήτων μελλοντικά, όπως είναι έκπτωση της νοητικής λειτουργίας.

Με αυτόν τον τρόπο συμβάλλουμε στην έγκαιρη οριστική διάγνωση, καθώς η οικογένεια ενημερώνεται για το νόσημα, τις συννοσηρότητες, την πρόγνωση και τις επιπτώσεις του νοσήματος στην ζωή του παιδιού, και επιπλέον μπορεί να γίνει γενετική καθοδήγηση για μια επόμενη κύηση, εάν πρόκειται για γενετικό νόσημα.

Επίσης είναι σημαντικό για τον θεραπευτή να γνωρίζει την ακριβή διάγνωση, διότι για παράδειγμα, στο σύνδρομο Dravet η καρβαμαζεπίνη και η βιγαμπατρίνη επιδεινώνουν τους σπασμούς, σε αντίθεση με την τοπιραμάτη, την κλοβαζάμη και το βαλπροϊκό οξύ που δρουν ευεργετικά.

Τέλος είναι σημαντικό να αναγνωρίζονται οι διαταραχές κινητικότητας στις επιληπτικές εγκεφαλοπάθειες, καθώς αρκετές μη επιληπτικές παροξυσμικές κινήσεις θα μπορούσαν να ληφθούν λανθασμένα ως επιληπτικοί σπασμοί.

## 7. Βιβλιογραφία

1. Khan S, & Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: an overview. *Epilepsy research and treatment*, 2012.
2. Roger J, Bureau M, Dravet Ch, Genton P, Tassinari Ch, Wolf. Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence. 3<sup>rd</sup> ed. London: John Libbey ; 2002.
3. Τσέτση Όλγα. Αναγνώριση, συχνότητα και αιτιολογική διερεύνηση των επιληπτικών συνδρόμων στα παιδιά. Διδακτορική διατριβή. Αριστοτέλειο Πανεπιστήμιο Θεσσαλονίκης, Θεσσαλονίκη 2011.
4. Browne T, Holmes G. Εγχειρίδιο επιληψίας, 4<sup>η</sup> έκδοση. Αθήνα: Εκδόσεις Βαγιονάκη;2015. p:86-89
5. Khan S, & Al Baradie R. Epileptic encephalopathies: new genes and new pathways. *Neurotherapeutics*, 2014; 11(4): 796-806.
6. Pons R. Διαταραχές κινητικότητας στην παιδική ηλικία. Δελτ Α΄ Παιδιατρ Κλιν Πανεπ Αθηνών 2008, 55(4):358-363.
7. Carecchio M, & Mencacci N. Emerging monogenic complex hyperkinetic disorders. *Current neurology and neuroscience reports*, 2017; 17(12): 97.
8. Kobayashi Yu, et al. High prevalence of genetic alterations in early-onset epileptic encephalopathies associated with infantile movement disorders. *Brain and Development*, 2016; 38(3): 285-292.
9. Howell Katherine B., et al. SCN2A encephalopathy A major cause of epilepsy of infancy with migrating focal seizures. *Neurology* , 2015; 85(11):958-66.
10. Ohba Chihiro, et al. GRIN 1 mutations cause encephalopathy with infantile-onset epilepsy, and hyperkinetic and stereotyped movement disorders. *Epilepsia*, 2015; 56(6): 841-848.
11. Gorman Kathleen M, et al. Status dystonicus due to missense variant in ARX: Diagnosis and management. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2018; 22(5):862-865.

12. Ohashi, Tsukasa, et al. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and hand stereotypies associated with a novel SCN1A mutation. *Epileptic Disorders*, 2014; 16(2): 208-212.
13. Milh Mathieu, et al. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia*, 2011; 52(10): 1828-1834.
14. Cellini Elena, et al. The hyperkinetic movement disorder of FOXP 1-related epileptic–dyskinetic encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2016; 58(1): 93-97.
15. Papandreou Apostolos, et al. Delineation of the movement disorders associated with FOXP1 mutations. *Neurology*, 2016; 86(9): 1794-1800.
16. Millichap, J.G. Movement Disorders Induced by Antiepileptic Drugs. *Pediatric Neurology Briefs*, 21(2), pp.15–15.
17. Zaccara, G., Cincotta, M., Borgheresi, A., & Balestrieri. Adverse motor effects induced by antiepileptic drugs. *Epileptic Disorders*, 2004; 6(3), 153-168.
18. Kanazawa, K., Kumada, S., Kato, M., Saitsu, H., Kurihara, E., & Matsumoto, N. e. Choreo–ballistic movements in a case carrying a missense mutation in syntaxin binding protein 1 gene. *Movement disorders*, 2010; 25(13), 2265-2267.
19. Gouider-Khouja, N., Kraoua, I., Benrhouma, H., Fraj, N., & Rouissi, A. Movement disorders in neuro-metabolic diseases. *European journal of paediatric neurology*, 2010; 14(4), 304-307.
20. Khot, S., & Tirschwell, D. L. Long-term neurological complications after hypoxic-ischemic encephalopathy. In *Seminars in neurology*, 2006; (Vol. 26, No. 04, pp. 422-431). Copyright© 2006 by Thieme Medical Publishers, Inc., 333 Seventh Avenue, New York, NY 10001, USA.
21. Mignot, C., Moutard, M. L., Trouillard, O., Gourfinkel-An, I., Jacquette, A., Arveiler, B. & Charles, P. STXBP1-related encephalopathy presenting as infantile spasms and generalized tremor in three patients. *Epilepsia*, 2011; 52(10), 1820-1827.

22. Milh, M., Villeneuve, N., Chouchane, M., Kaminska, A., Laroche, C., Barthez, M. A., & Mignon-Ravix. Epileptic and nonepileptic features in patients with early onset epileptic encephalopathy and STXBP1 mutations. *Epilepsia*, 2011; 52(10), 1828-1834.
23. Gburek-Augustat, J., Beck-Woedl, S., Tzschach, A., Bauer, P., Schoening, M., & Riess, A. Epilepsy is not a mandatory feature of STXBP1 associated ataxia-tremor-retardation syndrome. *European journal of paediatric neurology*, 2016; 20(4), 661-665.
24. Alyfanti, M., Tsaousoglou, M., Nikolaidou, M., & Maritsi, D. Status dystonicus: An unusual presentation related to KCNQ2 mutations in homozygotic twins. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2017; 21, e215.
25. Alhejaily, A. M., & Alfadhel, M. Genetics of autism spectrum disorders: a long road to pass. *Journal of Biochemical and Clinical Genetics*, 2019; 2(2), 122-138.
26. Cellini, E., Vignoli, A., Pisano, T., Falchi, M., Molinaro, A., Accorsi, P., & FOXP1 Syndrome Study Group. The hyperkinetic movement disorder of FOXP 1-related epileptic–dyskinetic encephalopathy. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 2016; 58(1), 93-97.
27. Strømme, P., Mangelsdorf, M. E., Shaw, M. A., Lower, K. M., Lewis, S. M., Bruyere, H., & Turner, G. Mutations in the human ortholog of *Aristaless* cause X-linked mental retardation and epilepsy. *Nature genetics*, 2002; 30(4), 441-445.
28. Guerrini, R., Moro, F., Kato, M., Barkovich, A. J., Shiihara, T., McShane, M. A., & Hayasaka, K. Expansion of the first PolyA tract of ARX causes infantile spasms and status dystonicus. *Neurology*, 2007; 69(5), 427-433.
29. Gorman, K. M., Cary, H., Gaffney, L., Forman, E., Waldron, D., Al-Delami, F., & Allen, N. M. Status dystonicus due to missense variant in ARX: Diagnosis and management. *European Journal of Paediatric Neurology*, 2018; 22(5), 862-865.
30. Thier, S., Kuhlenbäumer, G., Lorenz, D., Nothnagel, M., Nebel, A., Christensen, K., ... & Klebe, S. GABAA receptor-and GABA transporter polymorphisms and risk for essential tremor. *European journal of neurology*, 2011; 18(8), 1098-1100.



31. Thibert, R. L., Larson, A. M., Hsieh, D. T., Raby, A. R., & Thiele, E. A. Neurologic manifestations of Angelman syndrome. *Pediatric neurology*, 2013; 48(4), 271-279.
32. Ohashi, T., Akasaka, N., Kobayashi, Y., Magara, S., Kawashima, H., Matsumoto, N., & Tohyama, J. Infantile epileptic encephalopathy with a hyperkinetic movement disorder and hand stereotypies associated with a novel SCN1A mutation. *Epileptic Disorders*, 2014; 16(2), 208-212.
33. Connolly, M. B. Dravet syndrome: diagnosis and long-term course. *Canadian Journal of Neurological Sciences*, 2016; 43(S3), S3-S8.
33. Tohyama, J., Nakashima, M., Nabatame, S., Miyata, R., Rener-Primec, Z., Kato, M., & Saitsu, H. SPTAN1 encephalopathy: distinct phenotypes and genotypes. *Journal of human genetics*, 2015; 60(4), 167-173.
34. Buchert, R., Nesbitt, A. I., Tawamie, H., Krantz, I. D., Medne, L., Helbig, I., & Abou Jamra, R. SPATA5 mutations cause a distinct autosomal recessive phenotype of intellectual disability, hypotonia and hearing loss. *Orphanet journal of rare diseases*, 2016; 11(1), 1-7.
35. Nemani, T., Steel, D., Kaliakatsos, M., DeVile, C., Ververi, A., Scott, R., & Genomics England Research Consortium. KIF1A-related disorders in children: A wide spectrum of central and peripheral nervous system involvement. *Journal of the Peripheral Nervous System*, 2020.
36. Marchionni, E., Méneret, A., Keren, B., Melki, J., Denier, C., Durr, A., & Mochel, F. KIF1C Variants Are Associated with Hypomyelination, Ataxia, Tremor, and Dystonia in Fraternal Twins. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, 2019; 9.
37. Wang, J., Zhang, Q., Chen, Y., Yu, S., Wu, X., & Bao, X. Rett and Rett-like syndrome: Expanding the genetic spectrum to KIF1A and GRIN1 gene. *Molecular genetics & genomic medicine*, 2019; 7(11), e968.

38. Ronchi, D., Monfrini, E., Bonato, S., Mancinelli, V., Cinnante, C., Salani, S. & Di Fonzo, A. Dystonia-ataxia syndrome with permanent torsional nystagmus caused by ECHS1 deficiency. *Annals of clinical and translational neurology*, 2020; 7(5), 839-845.
39. Kurian, M. A., Gissen, P., Smith, M., Heales, S. J., & Clayton, P. T. The monoamine neurotransmitter disorders: an expanding range of neurological syndromes. *The Lancet Neurology*, 2011; 10(8), 721-733.