



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

ΙΑΤΡΙΚΗ ΣΧΟΛΗ

ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ ΔΙΑΣΥΝΔΕΤΙΚΗ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ: ΑΠΑΡΤΙΩΜΕΝΗ ΦΡΟΝΤΙΔΑ ΣΩΜΑΤΙΚΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΚΗΣ ΥΓΕΙΑΣ

ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

"ΠΟΙΟΤΗΤΑ ΖΩΗΣ ΚΑΙ ΨΥΧΙΑΤΡΙΚΗ ΣΥΝΝΟΣΗΣΗ ΕΝΗΛΙΚΩΝ ΑΤΟΜΩΝ ΜΕ
ΕΠΙΛΗΨΙΑ ΚΑΙ ΧΟΡΗΓΗΣΗ ΑΝΤΙΕΠΙΛΗΠΤΙΚΩΝ ΦΑΡΜΑΚΩΝ."

Υπεύθυνος εκπόνησης ερευνητικής εργασίας:

Καραμάνης Δημήτριος (Α.Μ. 20170532)

Ψυχίατρος

Επιμελητής Β΄ Ψυχιατρικής, Κέντρο Υγείας Ραφήνας Πικερμίου

Φοιτητής του Προγράμματος Μεταπτυχιακών Σπουδών του ΕΚΠΑ

"Διασυνδεδετική Ψυχιατρική: Απαρτιωμένη Φροντίδα Σωματικής και Ψυχικής Υγείας."

Επιβλέπον μέλος ΔΕΠ:

Φερεντίνος Παναγιώτης

Αναπληρωτής Καθηγητής Ψυχιατρικής ΕΚΠΑ

Β' Πανεπιστημιακή Ψυχιατρική Κλινική

Αττικό Νοσοκομείο.

Μέλη ΔΕΠ τριμελούς επιτροπής:

Μπονάκης Αναστάσιος

Επίκουρος Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική

Αττικό Νοσοκομείο.

Βουμβουράκης Κωνσταντίνος

Καθηγητής Νευρολογίας ΕΚΠΑ

Β' Πανεπιστημιακή Νευρολογική Κλινική

Αττικό Νοσοκομείο.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Πρόκειται για Συγχρονική Μελέτη Επιπολασμού που πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το Ιατρείο Επιληψίας του Π.Γ.Ν.Α. “Αττικόν”, με στόχο τη μελέτη της επίδρασης του τύπου του χορηγούμενου αντιεπιληπτικού (AED) στην ποιότητα ζωής (QOL) και στην αγχώδη και καταθλιπτική συμπτωματολογία των ασθενών, τη μελέτη του επιπολασμού των ψυχικών διαταραχών σε επιληπτικούς ασθενείς και τη διερεύνηση των παραγόντων που επηρεάζουν την εκδήλωση ψυχικής διαταραχής μετά τη χορήγηση AED. Στη μελέτη συμμετείχαν 57 ενήλικες με εστιακή ή γενικευμένη επιληψία, οι οποίοι ελάμβαναν ενδεδειγμένη θεραπεία με AED για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Κάθε άτομο συμμετείχε συμπληρώνοντας τρία ερωτηματολόγια (κλινικοδημογραφικά στοιχεία, QOLIE-31, HADS) κι ακολούθησε συνέντευξη με βάση την ημιδομημένη συνέντευξη SCID-5, ώστε να εκτιμηθεί η παρούσα ψυχική κατάσταση και το ιστορικό. Κρίθηκε απαραίτητη η ταξινόμηση της χορηγούμενης θεραπείας να γίνει σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα συμπεριέλαβε εκείνους που ελάμβαναν μόνο παλαιά AED ή θεραπεία συνδυασμού με παλαιά και νέα AED (36,8%) κι η δεύτερη ομάδα συμπεριέλαβε εκείνους που ελάμβαναν μόνο νέο AED (63,2%). Έγιναν αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης για την ανάδειξη παραγόντων που σχετίζονται με τη διαμόρφωση των δεικτών ποιότητας ζωής και την εκάστοτε βαθμολογία της κλίμακας HADS. Η ανάλυση αναγνώρισε την εμφάνιση κρίσεων κατά τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση ως τον σημαντικότερο παράγοντα για τη διαμόρφωση της συνολικής βαθμολογίας QOLIE-31 (Beta= -10.684, p=0.027), της υποκλίμακας Κοινωνικής Λειτουργικότητας (Beta=-17.463, p=0.021) και της υποκλίμακας Νοητικής Λειτουργικότητας (Beta=-14.625, p=0.025). Η εμφάνιση αγχωδών συμπτωμάτων (HADS-A) σχετίστηκε με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (Beta=-0.051, p=0.01). Η εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων (HADS-D) σχετίστηκε με την εμφάνιση κρίσεων κατά τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση (Beta=2.750, p=0.014), την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (Beta=-0.039, p=0.015) και την ηλικία του ατόμου (Beta=0.074, p=0.043). Ποσοστό 42,1% των επιληπτικών ασθενών εκδήλωσαν ψυχική διαταραχή μετά την έναρξη χορήγησης AED. Οι ψυχικές διαταραχές με τον μεγαλύτερο επιπολασμό ήταν η ομάδα Καταθλιπτικών Διαταραχών (21,1%) και των Διαταραχών σχετιζόμενων με ψυχοτραυματικές ή ψυχοπρεστικές καταστάσεις (17,5%). Η ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης για την ανάδειξη παραγόντων που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα διάγνωσης ψυχικής διαταραχής μετά την έναρξη AED ανέδειξε ως προβλεπτικούς παράγοντες την εργασιακή κατάσταση (OR=0.240, p=0.030) και την ηλικία (OR=1.049, p=0.044). Με την παρούσα εργασία επιβεβαιώθηκε η καθιέρωση της χορήγησης νεότερης γενιάς αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη θεραπεία της επιληψίας, πόσο σημαντικός είναι ο επαρκής έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων, αφού σχετίζεται με την ποιότητα ζωής των ασθενών και την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας και υπογραμμίζεται η ανάγκη για συστηματική εκτίμηση και καταγραφή της πορείας της ψυχικής υγείας των επιληπτικών ασθενών, με βάση τα σύγχρονα ταξινομικά συστήματα.

1.ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η επιληψία είναι μία κοινή νευρολογική πάθηση η οποία χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων διαφορετικού βαθμού βαρύτητας κι ανθεκτικότητας, αντίστοιχη με εκείνη των αιτιολογικών τους παραγόντων. Ο όρος αντιστοιχεί περισσότερο σε μία ετερογενή ομάδα διαταραχών που αντανακλούν σε υποκείμενη εγκεφαλική δυσλειτουργία, παρά σε μία και μόνο ασθένεια (Fisher et al., 2005). Κοινό σημείο αποτελεί η επαναλαμβανόμενη και απρόβλεπτη διακοπή της φυσιολογικής εγκεφαλικής λειτουργίας που ονομάζεται επιληπτική κρίση. Σύμφωνα με τον ορισμό που προτείνεται από την International League Against Epilepsy (ILAE) και το International Bureau for Epilepsy (IBE), η επιληπτική κρίση ορίζεται ως η παροδική εμφάνιση συμπτωμάτων ή/και σημείων που οφείλεται σε υπερβολική και συγχρονισμένη νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο (Fisher et al., 2005). Οι κρίσεις μπορεί να είναι εστιακές, δηλαδή η νευρωνική υπερδραστηριότητα να περιορίζεται σε ένα εκ των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων, ή να είναι γενικευμένες, δηλαδή να εμπλέκονται νευρωνικά δίκτυα κι από τα δύο ημισφαίρια (Berg et al., 2010; Fisher, 2017). Ως επιληψία ορίζεται η διαταραχή που χαρακτηρίζεται από μόνιμη προδιάθεση για την παραγωγή επιληπτικών κρίσεων κι από τα νευροβιολογικά, γνωσιακά, ψυχολογικά και κοινωνικά επακόλουθα αυτής της κατάστασης, ενώ απαραίτητη προϋπόθεση για τη διάγνωση επιληψίας αποτελεί η εμφάνιση τουλάχιστον μίας επιληπτικής κρίσης (Fisher et al., 2005).

Η επιληψία είναι συχνή νευρολογική πάθηση, εμφανίζεται και στα δύο φύλα, σε όλες τις ηλικίες, με παγκόσμια κατανομή. Υπολογίζεται ότι, παγκοσμίως, επηρεάζει περίπου 50 εκατομμύρια άτομα με επιπολασμό σε ολόκληρη τη διάρκεια ζωής 7.60 / 100000 πληθυσμού [95% CI: 6,17-9,38] (Fiest et al., 2017) και της αποδίδεται ποσοστό 0,5% της συνολικής επιβάρυνσης νόσου (Burden of disease) (Beghi et al., 2019). Πρόκειται για νόσο παγκόσμια, διαχρονική, η οποία από την αρχαιότητα ως και τις μέρες μας εξακολουθεί να στιγματίζει τους ασθενείς και να επηρεάζει σε σημαντικό βαθμό τη λειτουργικότητα, την ποιότητα ζωής και την υγεία τους με την ευρύτερη έννοια (Fiest et al., 2017; Tombini et al., 2019). Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας, ως ποιότητα ζωής (QOL) ορίζεται η αντίληψη ενός ατόμου της τοποθέτησης του στη ζωή σε σχέση με το πολιτισμικό κι αξιακό σύστημα μέσα στο οποίο ζει και σε σχέση με τους

στόχους, τις προσδοκίες, τα πρότυπα και τις ανησυχίες του. Πρόκειται για μία ευρεία αντίληψη που ενσωματώνει τη σωματική υγεία του ατόμου, την ψυχολογική του κατάσταση, το επίπεδο ανεξαρτησίας του, τις κοινωνικές σχέσεις, τις προσωπικές πεποιθήσεις και τις σχέσεις με προεξάρχοντα στοιχεία του περιβάλλοντος. Μέσω αυτής της οπτικής, η ποιότητα ζωής αντανακλά σε μία υποκειμενική εκτίμηση του εαυτού, ενσωματωμένη στο πολιτισμικό, κοινωνικό και περιβαλλοντικό πλαίσιο (World Health Organization, 1999).

Σχεδόν οι μισοί από τα άτομα που έχουν επιληπτικές κρίσεις εμφανίζουν μία ή παραπάνω συνυπάρχουσες σωματικές ή ψυχικές παθήσεις (A. Gaitatzis, Trimble, & Sander, 2004; Athanasios Gaitatzis, Sisodiya, & Sander, 2012). Οι συννοσήσεις σχετίζονται με χειρότερη εξέλιξη της υγείας, χειρότερη ποιότητα ζωής, φτωχότερη ανταπόκριση στη θεραπεία, αυξημένες ανάγκες χρήσης του συστήματος υγείας κι υψηλότερα ποσοστά θνησιμότητας (Keezer, Sisodiya, & Sander, 2016). Πιο συγκεκριμένα, η εκδήλωση ψυχιατρικής συννόσησης είναι πολύ συχνή, με τον επιπολασμό των ψυχικών διαταραχών να κυμαίνεται μεταξύ 29 – 40%, κάτι το οποίο αντιστοιχεί σε αύξηση 7 – 8 φορές σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. Συχνότερες ψυχικές διαταραχές είναι η κατάθλιψη (23,1%) κι οι αγχώδεις διαταραχές (20,2%), σε σύγκριση με ποσοστό 4,4% και 3,6% στο γενικό πληθυσμό παγκοσμίως αντίστοιχα (Josephson & Jetté, 2017; Sandmire, Austin, & Bechtel, 2017; Siarava et al., 2019). Ιδιαίτερα σημαντική είναι κι η συννόσηση της επιληψίας με ψυχικές διαταραχές του φάσματος της σχιζοφρένειας – ψύχωση της επιληψίας (POE), η οποία εμφανίζεται σε ποσοστό πέντε φορές μεγαλύτερο από το γενικό πληθυσμό (5.2% έναντι 1%) (Clancy, Clarke, Connor, Cannon, & Cotter, 2014; Kanner & Rivas-Grajales, 2016; Patel et al., 2017). Απόπειρες αυτοκαταστροφής κι ολοκληρωμένες αυτοκτονίες υπολογίζονται σε 5 – 14,3% των ατόμων με επιληψία (Pompili, Girardi, Tatarelli, Angeletti, & Tatarelli, 2006). Τα άτομα με επιληψία εμφανίζουν ως και τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο θανάτου σε σχέση με το γενικό πληθυσμό (Watila, Balarabe, Ojo, Keezer, & Sander, 2018). Άμεσα αίτια πρόκλησης θανάτου που σχετίζονται με την επιληψία είναι ο αιφνίδιος θάνατος που σχετίζεται με την επιληψία (SUDEP), η επιληπτική κατάσταση (Status Epilepticus), τραυματισμοί κατά τη διάρκεια των κρίσεων και η αυτοκτονία (Thurman et al., 2017).

Η επιληψία χαρακτηρίζεται από χρόνια πορεία κι η αντιμετώπιση της υπαγορεύει των έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, που δυνητικά μπορεί να γίνουν επικίνδυνες (Specchio et al., 2002), με τη χορήγηση ενδεδειγμένης για κάθε περίπτωση αντιεπιληπτικής θεραπείας (J. A. French et al., 2004; Holloway et al., 2005). Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα διακρίνονται σε πρώτης, δεύτερης και τρίτης γενιάς (Hung & Shih, 2011). Όλα τα αντιεπιληπτικά μεταγενέστερα της δεύτερης γενιάς καλούνται "νεότερα" (Hanaya&Arita, 2016). Τα νεότερα αντιεπιληπτικά χαρακτηρίζονται από καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα, κάτι που τα έχει τοποθετήσει υψηλά στην προτίμηση για τη θεραπεία της επιληψίας (Jacqueline A. French & Gazzola, 2011).

Παρά το μεγάλο όγκο βιβλιογραφίας γύρω από την επιληψία και τις νευροψυχιατρικές εκδηλώσεις που τη συνοδεύουν, ένας περιορισμένος αριθμός εργασιών, κυρίως τα τελευταία χρόνια, αφορά στη μελέτη των δεικτών ποιότητας ζωής των ασθενών με επιληψία (Maria et al., 2019; Michaelis et al., 2018). Επίσης υπάρχει περιορισμένος αριθμός μελετών που αφορούν στην εμφάνιση ψυχιατρικής συννόησης (ψυχωσικών, καταθλιπτικών, αγχώδων συμπτωμάτων ή διαταραχών που εμφανίζονται στην πορεία της θεραπείας) (Chen et al., 2018; Siarava et al., 2019; Stephen, Wishart, & Brodie, 2017) όπως τεκμηριώνεται με βάση τα σύγχρονα ταξινομικά συστήματα.

Ως εκ τούτου, στόχοι της παρούσας εργασίας ήταν:

(1) Η μελέτη της επίδρασης του τύπου του χορηγούμενου αντιεπιληπτικού φαρμάκου κατά τη στιγμή της μελέτης (παλαιάς ή νεότερης γενιάς) στους δείκτες ποιότητας ζωής (QOL) και στην αγχώδη και καταθλιπτική συμπτωματολογία των ατόμων με επιληψία λαμβάνοντας υπόψη δημογραφικές παραμέτρους, το είδος της επιληψίας, τη διάρκεια χορήγησης αντιεπιληπτικής θεραπείας, τον τύπο της θεραπείας με AED (μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού) και την εμφάνιση κρίσεων τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση.

(2) α. Η μελέτη του επιπολασμού των ψυχικών διαταραχών στα άτομα με επιληψία δια βίου και μετά από την έναρξη χορήγησης αντιεπιληπτικής αγωγής.

β. Η διερεύνηση της συσχέτισης της εμφάνισης ψυχικής διαταραχής μετά την έναρξη της επιληψίας με δημογραφικές παραμέτρους, το είδος της επιληψίας και τη συνολική διάρκεια χορήγησης θεραπείας, αποκλείοντας τα άτομα που είχαν εμφανίσει ψυχική διαταραχή πριν από τη διάγνωση επιληψίας.

2.ΜΕΘΟΔΟΣ

2.1 Συμμετέχοντες

Πρόκειται για Περιγραφική Συγχρονική Μελέτη Επιπολασμού που πραγματοποιήθηκε σε συνεργασία με το ειδικό Ιατρείο Επιληψίας της Β΄ Πανεπιστημιακής Νευρολογικής κλινικής του Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου “Αττικόν”, αφού έλαβε θετική γνωμοδότηση από το Επιστημονικό Συμβούλιο του νοσοκομείου κι ολοκληρώθηκε από 11/2018 έως 08/2020.

Στη μελέτη συμμετείχαν ενήλικες με εστιακή ή γενικευμένη επιληψία, οι οποίοι παρακολουθούνταν στο Ιατρείο Επιληψίας και ελάμβαναν ενδεδειγμένη θεραπεία με αντιεπιληπτικά φάρμακα για τουλάχιστον 4 εβδομάδες. Εξετάστηκαν από ψυχίατρο που είναι υπεύθυνος για την εκπόνηση της εργασίας. Η ψυχιατρική συνέντευξη πραγματοποιήθηκε αφού κάθε συμμετέχων έδωσε τη συγκατάθεση του κατόπιν ενημέρωσης.

Κριτήρια αποκλεισμού από τη συμμετοχή αποτελούσαν: (1) το ιστορικό νευροχειρουργικής αντιμετώπισης της επιληψίας, (2) η διάγνωση νοητικής υστέρησης (Μέτρια, Σοβαρή, Βαριά), (3) η διάγνωση διαταραχής του φάσματος του αυτισμού, (4) η αδυναμία καλής κατανόησης ομιλίας της ελληνικής γλώσσας, (5) η αδυναμία γραφής κι ανάγνωσης στην ελληνική γλώσσα, (6) η διάγνωση βαριάς διαταραχής προσωπικότητας, (7) η διάγνωση ΔΕΠΥ Ενηλίκων, (8) κατάχρηση / εξάρτηση από ψυχοδραστικές ουσίες κατά το χρόνο εξέτασης, (9) ατομικό ιστορικό εκδήλωσης μη επιληπτικών σπασμών. Τα κριτήρια αυτά υιοθετήθηκαν ώστε να υπάρξει μεγαλύτερη ομοιογένεια στα χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων. Η επιληψία είναι μία πάθηση η οποία

χαρακτηρίζεται από μεγάλη ποικιλομορφία κλινικών εκδηλώσεων, διαφορετικού βαθμού βαρύτητας και ανθεκτικότητας, αντίστοιχη με εκείνη των αιτιολογικών τους παραγόντων. Για επίτευξη μεγαλύτερης ακρίβειας και αξιοπιστίας των ευρημάτων, κρίθηκε απαραίτητη η δυνατότητα καλής συνεργασίας του ασθενή, η καλή κι απρόσκοπτη επικοινωνία κατά τη διάρκεια της ψυχιατρικής συνέντευξης.

2.2 Ψυχιατρική εξέταση

Κάθε άτομο συμμετείχε συμπληρώνοντας τρία ερωτηματολόγια κι ακολούθησε η εξέταση από ψυχίατρο.

Το πρώτο ερωτηματολόγιο αφορούσε σε δημογραφικά στοιχεία και συμπληρώθηκε επιπλέον και από στοιχεία του φακέλου του ασθενούς σχετικά με το ιστορικό της επιληψίας και τη χορηγούμενη θεραπεία. Πιο συγκεκριμένα, ζητήθηκαν τα ατομικά στοιχεία, τα στοιχεία επικοινωνίας, η ηλικία, η οικογενειακή κατάσταση, η εργασιακή κατάσταση, το επίπεδο εκπαίδευσης. Επιπλέον, αναζητήθηκαν από το φάκελο του ασθενούς πληροφορίες σχετικά με τον τύπο της επιληψίας (εστιακή ή γενικευμένη), την ηλικία έναρξης της, τη διάρκεια της αντιεπιληπτικής αγωγής δια βίου και αν εξακολουθούσαν να εμφανίζονται κρίσεις κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα πριν από τη συνέντευξη. Αν δεν εμφανίζονταν κρίσεις, ζητήθηκε προσδιορισμός του ελεύθερου κρίσεων χρονικού διαστήματος σε μήνες. Σχετικά με τη χορηγούμενη αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή, καταγράφηκαν η κατηγορία του αντιεπιληπτικού φαρμάκου (παλαιάς ή νεότερης γενιάς) που ελάμβανε καθένας κατά τη στιγμή της μελέτης, αν το θεραπευτικό σχήμα περιλάμβανε ένα ή περισσότερα σκευάσματα (μονοθεραπεία ή συνδυασμός φαρμάκων), προσδιορισμός του αριθμού αντιεπιληπτικών φαρμάκων και τέλος, εάν κάποιος ελάμβανε κάποια άλλη αγωγή εκτός από την αντιεπιληπτική.

Το δεύτερο ερωτηματολόγιο ήταν το Quality Of Life In Epilepsy-31 (QOLIE-31) (Cramer et al., 1998, 1995), που έχει σχεδιαστεί ώστε να εκτιμά την ποιότητα ζωής επιληπτικών ασθενών. Εκτιμά πώς η νόσος τους επηρεάζει σωματικά και ψυχικά, στο επίπεδο της κοινωνικής δραστηριοποίησης και της γενικής λειτουργικότητας, χρησιμοποιώντας επτά υποκλίμακες που απηχούν διαφορετικές συνιστώσες (υποκλίμακα

Ανησυχίας λόγω επιληπτικών κρίσεων, υποκλίμακα Συνολικής Ποιότητας Ζωής, υποκλίμακα Συναισθηματικής Ευεξίας, υποκλίμακα Ενέργειας/Κόπωσης, υποκλίμακα Νοητικής Λειτουργικότητας, υποκλίμακα Ανεπιθύμητων Ενεργειών λόγω Φαρμάκων, υποκλίμακα Κοινωνικής Λειτουργικότητας, Συνολική Βαθμολογία) (Cramer et al., 1998, 1995; Zhu et al., 2019). Είναι ερωτηματολόγιο που έχει καθιερωθεί για τη μελέτη της ποιότητας ζωής των επιληπτικών ασθενών, το οποίο σε προηγούμενες μελέτες βρέθηκε να διαθέτει ικανοποιητική αξιοπιστία και εγκυρότητα (Beghi, Niero, & Roncolato, 2005; Maria et al., 2019). Είναι διαθέσιμο σε πολλές γλώσσες, μεταξύ των οποίων και η ελληνική, με υψηλή εσωτερική εγκυρότητα (Haritomeni et al., 2006), η οποία επιβεβαιώθηκε και από τα δεδομένα της παρούσας μελέτης (Cronbach's $\alpha=0,75$).

Το τρίτο ερωτηματολόγιο ήταν η Κλίμακα Άγχους και Κατάθλιψης στο γενικό νοσοκομείο (HADS) για την εκτίμηση αγχώδους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, με ανιχνευτικό κι όχι διαγνωστικό χαρακτήρα (Zigmond A & Snalth R, 1983) που σε προηγούμενες μελέτες βρέθηκε ότι διαθέτει ικανοποιητική εγκυρότητα και αξιοπιστία (McCartney et al., 2020). Το ερωτηματολόγιο έχει μεταφραστεί κι είναι διαθέσιμο στην ελληνική γλώσσα (Μιχόπουλος et al., 2007). Ο δείκτης εσωτερικής εγκυρότητας της κλίμακας από τα δεδομένα της μελέτης ήταν υψηλός (Cronbach's $\alpha=0,89$).

Ακολούθησε ψυχιατρική συνέντευξη, ώστε να εκτιμηθεί η παρούσα ψυχική κατάσταση και το ψυχιατρικό ιστορικό, με βάση την Ημιδομημένη Κλινική Συνέντευξη για τις Διαταραχές του DSM-5 (SCID-5) (First, 2015). Αυτό έδωσε τη δυνατότητα διάγνωσης ψυχικής διαταραχής και σε περιπτώσεις που η εκδήλωση διαταραχής δεν είχε διαγνωστεί από το θεράποντα νευρολόγο ή άλλο ειδικό της ψυχικής υγείας. Έγινε έλεγχος σε παρελθόντα χρόνο και κατά τη φάση της συνέντευξης για διαταραχές του φάσματος Σχιζοφρενικών κι άλλων Ψυχωτικών διαταραχών, Διπολικές και συναφείς διαταραχές, Καταθλιπτικές διαταραχές, Αγχώδεις διαταραχές, Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή, Διαταραχές σχετιζόμενες με ψυχοτραυματικές ή ψυχοπνευματικές καταστάσεις, διαταραχή χρήσης ουσιών, αυτοκτονικότητα. Προσδιορίστηκε η ηλικία έναρξης της κάθε διαταραχής.

2.3 Στατιστική Ανάλυση

Η επεξεργασία των δεδομένων έγινε με χρήση του Στατιστικού Πακέτου IBM SPSS Statistics for Windows v.25. Οι ποσοτικές μεταβλητές περιγράφηκαν μέσω της μέσης τιμής, της τυπικής απόκλισης, και της διαμέσου και οι ποιοτικές μεταβλητές εκφράστηκαν ως απόλυτες και σχετικές συχνότητες. Για τον έλεγχο της κανονικότητας των κατανομών χρησιμοποιήθηκε η στατιστική δοκιμασία Shapiro-Wilk. Για τη σύγκριση των αναλογιών μεταξύ των δύο ομάδων της μελέτης χρησιμοποιήθηκε το χ^2 test. Για τη σύγκριση ποσοτικών μεταβλητών μεταξύ των δύο ομάδων χρησιμοποιήθηκε ο παραμετρικός έλεγχος Student's t-test ή το μη παραμετρικό κριτήριο Mann-Whitney, αναλόγως του αν τα δεδομένα ακολουθούν προσεγγιστικά την κανονική κατανομή.

Για την ανάδειξη σημαντικών παραγόντων που σχετίζονται με τη διαμόρφωση της βαθμολογίας των δεικτών ποιότητας ζωής των ασθενών, όπως αυτή εκτιμάται από τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου QOLIE-31 και των επιμέρους υποκλιμάκων, καθώς και της αγχώδους (HADS-A) και καταθλιπτικής (HADS-D) συμπτωματολογίας έγιναν αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise linear regression analyses). Ως προβλεπτικοί παράγοντες ορίστηκαν τα κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων με επιληψία (ηλικία, φύλο), ο τύπος επιληψίας, η συνολική διάρκεια χορήγησης αντιεπιληπτικής θεραπείας, ο τύπος της θεραπείας με AED (μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού), η εμφάνιση κρίσεων τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση και το είδος της χορηγούμενης αντιεπιληπτικής θεραπείας (παλαιά ή νέα AED).

Για να αναγνωριστούν παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα διάγνωσης ψυχικής διαταραχής μετά την έναρξη αντιεπιληπτικής θεραπείας, έγινε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης (backward stepwise multiple logistic regression analyses), αποκλείοντας τα άτομα που είχαν εμφανίσει ψυχική διαταραχή πριν από τη διάγνωση επιληψίας. Ως προβλεπτικοί παράγοντες ορίστηκαν το φύλο, η ηλικία, ο τύπος της επιληψίας, η συνολική διάρκεια χορήγησης AED, το επίπεδο εκπαίδευσης, η εργασιακή κατάσταση κι η οικογενειακή κατάσταση. Σε όλες τις στατιστικές δοκιμασίες η τιμή p μικρότερη από 0,05 θεωρήθηκε στατιστικά σημαντική.

3. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

3.1 Δημογραφικά χαρακτηριστικά των συμμετεχόντων σε σχέση με το είδος θεραπείας.

Στη μελέτη συμμετείχαν 57 ενήλικες με εστιακή ή γενικευμένη επιληψία, με ηλικία από 18 έως 64 ετών, εκ των οποίων 34 (59,64%) ήταν γυναίκες και 23 (40,36%) άνδρες. Από το σύνολο των συμμετεχόντων, 6 (10,5%) ελάμβαναν μόνο παλαιάς γενιάς αντιεπιληπτικό φάρμακο (OLD AED ONLY). Τα νεότερης γενιάς αντιεπιληπτικά φάρμακα χαρακτηρίζονται από καλύτερο προφίλ ανεπιθύμητων ενεργειών και λιγότερες αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά σκευάσματα, κάτι που τα έχει τοποθετήσει υψηλά στην προτίμηση για τη θεραπεία της επιληψίας σε σχέση με τα παλαιάς γενιάς αντιεπιληπτικά φάρμακα (Jacqueline A. French & Gazzola, 2011). Ήταν συχνή η χορήγηση μόνο νεότερης γενιάς αντιεπιληπτικού φαρμάκου (NEW AED ONLY) ή θεραπεία συνδυασμού παλαιάς και νεότερης γενιάς αντιεπιληπτικών φαρμάκων (COMBIN OLD NEW). Για το λόγο αυτό, κρίθηκε απαραίτητη η ταξινόμηση της χορηγούμενης αντιεπιληπτικής αγωγής (AED_CLASS) για την εργασία αυτή να γίνει σε δύο ομάδες. Η πρώτη ομάδα συμπεριέλαβε εκείνους που ελάμβαναν OLD AED ONLY ή COMBIN OLD NEW και αποτελούνταν από 21 άτομα (36,8%). Η δεύτερη ομάδα συμπεριέλαβε εκείνους που ελάμβαναν NEW AED ONLY και αποτελούνταν από 36 άτομα (63,2%).

Συγκρίνοντας τις δύο αυτές ομάδες (Πίνακας 1), δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές για φύλο, ηλικία, επίπεδο εκπαίδευσης, οικογενειακή κατάσταση, εργασιακή κατάσταση. Η χορήγηση νεότερης γενιάς AED ήταν συχνότερη στα άτομα με εστιακού τύπου επιληψία, σε σχέση με τη γενικευμένη [$\chi^2(1)=19.050$, $p<0.001$] και συχνότερη σε μονοθεραπεία αντί θεραπείας συνδυασμού [$\chi^2(1)=28.428$, $p<0.001$]. Επιπλέον, τα άτομα που ελάμβαναν μόνο νεότερης γενιάς αντιεπιληπτική αγωγή ήταν ελεύθερα επιληπτικών κρίσεων κατά τον τελευταίο μήνα πριν από την εξέταση συχνότερα από τα άτομα που ελάμβαναν μόνο παλαιάς γενιάς αντιεπιληπτικό ή θεραπεία συνδυασμού με παλαιά και νέα αντιεπιληπτικά [$\chi^2(1)=8.083$, $p=0.004$], ενώ είχαν στατιστικά σημαντικά μεγαλύτερο χρονικό διάστημα ελεύθερο κρίσεων [Mann-Whitney $U=212.000$, $z=-2.811$, $p=0.005$]. Τα άτομα που ελάμβαναν μόνο παλαιάς γενιάς AED ή θεραπεία συνδυασμού με παλαιά και νέα AED βρίσκονταν σε μεγαλύτερη συνολική διάρκεια θεραπείας από εκείνους που ελάμβαναν μόνο νεότερης γενιάς AED [Mann-Whitney $U=115.500$, $z=-4.367$, $p<0.001$].

Πίνακας 1

Κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά ατόμων με επιληψία σε σχέση με το είδος AED.

	OLD AED ONLY ή COMBIN OLD NEW (n=21)	NEW AED ONLY (n=36)	p value
	Mean±SD ή n (%)		
Φύλο (Γυναίκες)	12 (57.1)	22 (61.1)	0.768 ¹
Ηλικία	34.90±13.49	37.36 ± 14.42	0.524 ²
Επίπεδο Εκπαίδευσης			0.572 ¹
Δημοτικό	1 (4.8)	2 (5.6)	
Γυμνάσιο	5 (23.8)	7 (19.4)	
Λύκειο	8 (38.1)	20 (55.6)	
Πανεπιστήμιο	7 (33.3)	7 (19.4)	
Οικογενειακή Κατάσταση			0.155 ¹
Άγαμος / -η	14 (66.7)	17 (47.2)	
Έγγαμος / -η	7 (33.3)	19 (52.8)	
Εργασία			0.355 ¹
Ανεργος	12 (57.1)	16 (44.4)	
Εργαζόμενος	9 (42.9)	20 (55.6)	
Τύπος Επιληψίας			<0.001 ¹
Εστιακή	9 (42.9)	34 (94.4)	
Γενικευμένη	12 (57.1)	2 (5.6)	
Τύπος θεραπείας με AED			<0.001 ¹
Μονοθεραπεία	3 (14.3)	31 (86.1)	
Θεραπεία Συνδυασμού	18 (85.7)	5 (13.9)	
Αριθμός AED 1	3 (14.3)	31 (86.1)	
2	12 (57.1)	4 (11.1)	
3	3 (14.3)	1 (2.8)	
4	3 (14.3)	0 (0.0)	
Διάρκεια Θεραπείας με AED	15.38±11.60	4.08±5.23	<0.001 ³
Κρίση τον τελευταίο μήνα	11 (19.3)	6 (10.5)	0.004 ¹
Μήνες χωρίς Κρίση	8.1 ± 17.34	14.50 ± 17.32	0.005 ³

AED = Αντιεπιληπτικό φάρμακο, SD = τυπική απόκλιση, mean = αριθμητικός μέσος, 1 χ^2 , 2 t-test, 3 Mann-Whitney

3.2 Εκτίμηση των Δεικτών Ποιότητας Ζωής και Συμπτωμάτων Άγχους και Κατάθλιψης.

Δεν αναδείχθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές ανάλογα με το είδος της χορηγούμενης θεραπείας σε σχέση με τη Συνολική Βαθμολογία του ερωτηματολογίου QOLIE-31, τη βαθμολογία των επιμέρους υποκλιμάκων και τη βαθμολογία του Ερωτηματολογίου HADS (Πίνακας 2).

Πίνακας 2

Βαθμολογία QOLIE-31 και HADS στα άτομα με επιληψία (μ.τ. ±τ.α.) ανάλογα με την αντιεπιληπτική θεραπεία

	Συνολικό Δείγμα	OLD ONLY/ COMBIN OLD NEW AED	NEW AED ONLY	p
QOLIE31SWT	53.06±30.09	48.81± 35.26	55.54±26.85	0.503
QOLIE31OQLT	66.05±17.54	62.50±16.58	68.13±17.97	0.106
QOLIE31EWBT	62.68±18.68	61.76±20.56	63.22±17.78	0.727
QOLIE31EFT	56.97±18.33	59.64±16.28	55.42±19.47	0.299
QOLIE31COGT	62.21±22.70	57.96±23.57	64.68±22.13	0.212
QOLIE31MET	61.79±32.35	53.96±28.27	66.36±34.06	0.105
QOLIE31SFT	63.67±26.36	63.43±19.41	63.80±29.94	0.643
QOLIE31OVSC	61.75±16.84	60.35±15.06	62.57±17.96	0.437
HADS_A	6.26±4.86	6.81±4.37	5.94±5.17	0.374
HADS_D	4.23±4.16	5.14±4.48	3.69±3.93	0.214

μ.τ.=μέση τιμή, τ.α.=τυπική απόκλιση, QOLIE31SWT=υποκλίμακα Ανησυχίας λόγω επιληπτικών κρίσεων, QOLIE31OQLT=υποκλίμακα Συνολικής Ποιότητας Ζωής, QOLIE31EWBT=υποκλίμακα Συναισθηματικής Ευεξίας, QOLIE31EFT=υποκλίμακα Ενέργειας/Κόπωσης, QOLIE31COGT=υποκλίμακα Νοητικής Λειτουργικότητας, QOLIE31MET=υποκλίμακα Ανεπιθύμητων Ενεργειών λόγω Φαρμάκων, QOLIE31SFT=υποκλίμακα Κοινωνικής Λειτουργικότητας, QOLIE31OVSC=Συνολική Βαθμολογία, HADS_A=Αγχώδης Συμπτωματολογία, HADS_D=Καταθλιπτική Συμπτωματολογία.

Στη συνέχεια, έγιναν αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise linear regression analyses) για την ανάδειξη σημαντικών παραγόντων που σχετίζονται με τη διαμόρφωση της βαθμολογίας των δεικτών ποιότητας ζωής των ασθενών, όπως αυτή εκτιμάται από τη συνολική βαθμολογία του ερωτηματολογίου QOLIE-31 και των επιμέρους υποκλιμάκων. Ως προβλεπτικοί παράγοντες ορίστηκαν τα κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων με επιληψία (ηλικία, φύλο), ο τύπος επιληψίας, η συνολική διάρκεια χορήγησης αντιεπιληπτικής θεραπείας, ο τύπος της θεραπείας με AED (μονοθεραπεία ή θεραπεία συνδυασμού), η εμφάνιση κρίσεων τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση και το είδος της χορηγούμενης αντιεπιληπτικής θεραπείας (παλαιά AED μόνο / συνδυασμός νέου και παλαιού AED ή νέα AED μόνο). Η ανάλυση γραμμικής παλινδρόμησης αναγνώρισε την εμφάνιση κρίσεων κατά τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση ως τον σημαντικότερο παράγοντα για τη διαμόρφωση της συνολικής βαθμολογίας του QOLIE-31 (Beta= -10.684, t=-2.271, p=0.027) (Πίνακας 3). Ο ίδιος παράγοντας εντοπίστηκε για την υποκλίμακα Κοινωνικής Λειτουργικότητας (Beta=-17.463, t=-2.382, p=0.021) και για την υποκλίμακα Νοητικής Λειτουργικότητας (Beta=-14.625, t=-2.310, p=0.025). Για τις υπόλοιπες υποκλίμακες δεν αναγνωρίστηκε σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας.

Τέλος, πραγματοποιήθηκαν αναλύσεις πολλαπλής γραμμικής παλινδρόμησης (stepwise linear regression analyses) με εξαρτημένη μεταβλητή την εκάστοτε βαθμολογία της κλίμακας HADS (HADS-A, HADS-D). Ως προβλεπτικοί παράγοντες ορίστηκαν τα κλινικοδημογραφικά χαρακτηριστικά των ατόμων όπως παραπάνω κι επιπλέον προστέθηκε η βαθμολογία της υποκλίμακας Ανεπιθύμητων Ενεργειών λόγω φαρμάκων (QOLIE31MET) που βρέθηκε να διαφέρει μεταξύ των δύο ομάδων με p=0.105. Η εμφάνιση αγχωδών συμπτωμάτων (HADS-A) σχετίστηκε σημαντικά μόνο με την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (Beta=-0.051, t=-2.673, p=0.01). Η εκδήλωση καταθλιπτικών συμπτωμάτων (HADS-D) σχετίστηκε σημαντικά με την εμφάνιση κρίσεων κατά τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση (Beta=2.750, t=2.539, p=0.014), την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών (Beta=-0.039, t=-2.514, p=0.015) και την ηλικία του ατόμου (Beta=0.074, t=2.070, p=0.043).

Σταθερά αναγνωρίστηκε ως σημαντικός παράγοντας για τη διαμόρφωση των δεικτών ποιότητας ζωής κι εμφάνισης ψυχοπαθολογίας ο καλός έλεγχος των κρίσεων κατά το χρόνο εξέτασης ανεξάρτητα με το είδος της χορηγούμενης φαρμακευτικής αγωγής.

Πίνακας3

Αναλύσεις Γραμμικής Παλινδρόμησης

Εξαρτημένη Μεταβλητή	Προβλεπτικός Παράγοντας	Beta	t	p	95%CI
QOLIE31 Overall Score	F=5.158, p=0.027, R ² =0.086				
	Κρίση τον τελευταίο μήνα	-10.684	-2.271	0.027	-20.112 ; -1.256
QOLIE31SWT	NSP				
QOLIE31OQLT	NSP				
QOLIE31EWBT	NSP				
QOLIE31EFT	NSP				
QOLIE31COGT	F=5.337, p=0.025, R ² =0.088				
	Κρίση τον τελευταίο μήνα	-14.625	-2.310	0.025	-27.313 ; -1.938
QOLIE31MET	NSP				
QOLIE31SFT	F=5.672, p=0.021, R ² =0.093				
	Κρίση τον τελευταίο μήνα	-17.463	-2.382	0.021	-32.158 ; -2.768
HADS_A	F=7.143, p=0.01, R ² =0.115				
	QOLIE31MET	-0.051	-2.673	0.01	-0.089 ; -0.013
HADS_D	F=5.470, p=0.002, R ² =0.236				
	Κρίση τον τελευταίο μήνα	2,750	2.539	0.014	0.577 ; 4.923
	QOLIE31MET	-0.039	-2.514	0.015	-0.070 ; -0.008
	Ηλικία	0.074	2.070	0.043	0.002 ; 0.146

QOLIE31SWT= υποκλίμακα Ανησυχίας λόγω επιληπτικών κρίσεων, QOLIE31OQLT= υποκλίμακα Συνολικής Ποιότητας Ζωής, QOLIE31EWBT= υποκλίμακα Συναισθηματικής Ευεξίας, QOLIE31EFT= υποκλίμακα Ενέργειας/Κόπωσης, QOLIE31COGT=υποκλίμακα Νοητικής Λειτουργικότητας, QOLIE31MET=υποκλίμακα Ανεπιθύμητων Ενεργειών λόγω Φαρμάκων, QOLIE31SFT=υποκλίμακα Κοινωνικής Λειτουργικότητας, QOLIE31Overall Score=Συνολική Βαθμολογία, HADS_A=Αγχώδης Συμπτωματολογία, HADS_D=Καταθλιπτική Συμπτωματολογία, NSP= δεν αναδείχθηκε στατιστικά σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας

3.3 Επιληψία και εμφάνιση Ψυχικών Διαταραχών σε σχέση με τη χορήγηση AED.

Πάνω από ένας στους δύο επιληπτικούς ασθενείς πληρούσε κριτήρια για διάγνωση τουλάχιστον μίας ψυχικής διαταραχής κατά τη διάρκεια ζωής του, ενώ διαπιστώθηκε ψυχιατρική συννόσηση σε ορισμένα άτομα (Πίνακας 4). Από το σύνολο των επιληπτικών ασθενών, 42,1% εκδήλωσαν ψυχική διαταραχή μετά την έναρξη χορήγησης αντιεπιληπτικής φαρμακευτικής αγωγής, ενώ διαπιστώθηκε ψυχιατρική συννόσηση σε ορισμένα άτομα. Οι ψυχικές διαταραχές με τον μεγαλύτερο επιπολασμό κατά τη διάρκεια της ζωής και μετά την έναρξη AED ήταν εκείνες της ομάδας των Καταθλιπτικών Διαταραχών και των Διαταραχών σχετιζόμενων με ψυχοτραυματικές ή ψυχοπιεστικές καταστάσεις (Πίνακας 4).

Πίνακας 4

Επιπολασμός Ψυχικών Διαταραχών στα άτομα με επιληψία.

ΨΔ*	Διάγνωση ΨΔ κατά τη Διάρκεια Ζωής (N=57)	Διάγνωση ΨΔ μετά την έναρξη AED (N=57)
	N (%)	
Διαταραχή Σχιζοφρενικού Φάσματος κι άλλων Ψυχωτικών διαταραχών	6 (10.5)	5 (8.8)
Διπολικές και συναφείς Διαταραχές	4 (7)	3 (5.3)
Καταθλιπτικές Διαταραχές	19(33.3)	12 (21.1)
Αγχώδεις Διαταραχές	8 (14)	5 (8,8)
Ιδεοψυχαναγκαστική Διαταραχή	1 (1.8)	-
Διαταραχές σχετιζόμενες με ψυχοτραυματικές ή ψυχοπιεστικές καταστάσεις	12 (21.1)	10 (17.5)
Διαταραχή χρήσης ουσιών	4 (7)	-
Αυτοκτονικός Ιδεασμός	11 (19)	-
Ιστορικό Απόπειρας Αυτοκτονίας	3 (5.3)	-
Οποιαδήποτε Ψυχική Διαταραχή*	32 (56.1)	24 (42.1)

ΨΔ= ψυχική διαταραχή, *δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο συννόσησης

Στη συνέχεια, έγινε ανάλυση πολλαπλής λογιστικής παλινδρόμησης (backward stepwise multiple logistic regression analyses) για να αναγνωριστούν παράγοντες που σχετίζονται με αυξημένη πιθανότητα διάγνωσης οποιασδήποτε ψυχικής διαταραχής μετά την έναρξη αντιεπιληπτικής θεραπείας. Το ίδιο επαναλήφθηκε για Διαταραχές του Σχιζοφρενικού φάσματος, για Διπολικές και συναφείς διαταραχές, για Καταθλιπτικές διαταραχές, για Αγχώδεις Διαταραχές και για Διαταραχές σχετιζόμενες με Ψυχοτραυματικές ή Ψυχοπρεστικές Καταστάσεις. Ως προβλεπτικοί παράγοντες ορίστηκαν το φύλο, η ηλικία, ο τύπος της επιληψίας, η συνολική διάρκεια χορήγησης AED, το επίπεδο εκπαίδευσης, η εργασιακή κατάσταση κι η οικογενειακή κατάσταση. Από την ανάλυση αποκλείστηκαν 8 ασθενείς που είχαν διαγνωστεί με ψυχική διαταραχή πριν από την έναρξη χορήγησης αντιεπιληπτικής αγωγής. Ταυτοποιήθηκαν ως σημαντικοί προβλεπτικοί παράγοντες για τη διάγνωση ψυχικής διαταραχής μετά την έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής (model chi-square=7.92, df=2, p=0.019) η εργασιακή κατάσταση [OR=0.240, z=-2.17, p=0.030, (95% CI:0.066; 0.873)] και η ηλικία [OR=1.049, z=2.02, p=0.044, (95% CI:1.001; 1.100)]. Για την εμφάνιση Καταθλιπτικής Διαταραχής μετά τη χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής (model chi-square=5.95, df=1, p=0.014), αναγνωρίστηκε ως μοναδικός σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας η εργασιακή κατάσταση [OR=0.180, z=-2.28, p=0.023, (95% CI:0.041; 0.785)]. Για τις υπόλοιπες ψυχικές διαταραχές δε διαπιστώθηκε σημαντικός προβλεπτικός παράγοντας.

4.ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Τα τελευταία χρόνια έχει καθιερωθεί η χορήγηση νεότερης γενιάς αντιεπιληπτικών φαρμάκων (Jacqueline A. French & Gazzola, 2011) όπως επιβεβαιώνεται και σε αυτή τη μελέτη, με αποτέλεσμα οι περισσότεροι από τους συμμετέχοντες ελάμβαναν νέα AED (Πίνακας 1). Τα νέα αντιεπιληπτικά χορηγούνται σε εστιακού τύπου επιληψία, η οποία είναι συχνότερη μορφή και συνήθως σε μονοθεραπεία (Hanaya & Arita, 2016). Τα παλαιά αντιεπιληπτικά φάρμακα επιλέγονται συχνότερα σε περιπτώσεις γενικευμένης επιληψίας ή ανθεκτικής στη θεραπεία επιληψίας, που συχνά απαιτείται θεραπεία συνδυασμού, για μεγάλα χρονικά διαστήματα ή για όλη τη ζωή (Singh, Chakravarty, Baishya, Goyal, & Kharbanda, 2020). Επιπρόσθετα, ασθενείς σε θεραπεία για πολλά χρόνια, ελάμβαναν συχνότερα παλαιάς γενιάς αντιεπιληπτικό φάρμακο, αφού σε προηγούμενες δεκαετίες υπήρχαν περιορισμοί ως προς τη διαθεσιμότητα νεότερων αντιεπιληπτικών και ερωτήματα σχετικά με την αποτελεσματικότητά τους. Τα άτομα με μικρότερη συνολική διάρκεια θεραπείας συνήθως ελάμβαναν νέο AED (Πίνακας 1). Αυτό είχε ως αποτέλεσμα μικρός αριθμός ασθενών να λαμβάνουν θεραπεία αποκλειστικά με αντιεπιληπτικό φάρμακο παλαιάς γενιάς. Για το λόγο αυτό δεν ήταν δυνατό να συμπεριληφθεί στη μελέτη αμιγής ομάδα χορήγησης παλαιού αντιεπιληπτικού φαρμάκου και κρίθηκε σκόπιμο να υπάρχουν δύο

βασικές ομάδες ασθενών με βάση τον τύπο της θεραπείας (OLD ONLY ή OLD AND NEW AED και NEW AED ONLY).

Το σημαντικότερο στοιχείο στη θεραπεία της επιληψίας είναι ο ικανοποιητικός έλεγχος των κρίσεων, ζητούμενο το οποίο είναι δύσκολο να επιτευχθεί περίπου σε 30% των ασθενών με πρωτοδιάγνωση επιληψίας (Singh et al., 2020). Αυτό οδηγεί συχνά σε συγχορήγηση φαρμάκων ή σε χορήγηση υψηλών δόσεων αντιεπιληπτικών, με αποτέλεσμα την εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών που επηρεάζουν αρνητικά την ποιότητα ζωής των ασθενών. Αντίστοιχα ευρήματα επιβεβαιώθηκαν και στην παρούσα μελέτη, αφού από τις αναλύσεις γραμμικής παλινδρόμησης, αναδείχθηκε ότι ο σημαντικότερος παράγοντας για τη συνολική βαθμολογία του QOLIE-31 καθώς και για την εκδήλωση καταθλιπτικής συμπτωματολογίας HADSD, ήταν η απουσία επιληπτικών κρίσεων κατά τον τελευταίο μήνα πριν την εξέταση (Πίνακας 3). Ο ίδιος παράγοντας αναγνωρίστηκε και για τη βαθμολογία της υποκλίμακας Νοητικής και Κοινωνικής Λειτουργικότητας του QOLIE-31. Η εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών, όπως εκτιμάται από την υποκλίμακα QOLIE31MET, διαπιστώθηκε ότι επηρεάζει σημαντικά την εκδήλωση αγχώδους και καταθλιπτικής συμπτωματολογίας, όπως αποτυπώνονται στην κλίμακα HADSA και HADSD αντίστοιχα (Πίνακας 3). Στη συγκεκριμένη εργασία, δύο στους τρεις ασθενείς, ελάμβαναν αντιεπιληπτικό σε μονοθεραπεία, κάτι το οποίο σχετίζεται με πιο περιορισμένη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών στους συμμετέχοντες.

Η μελέτη του επιπολασμού των ψυχικών διαταραχών στους συμμετέχοντες επιβεβαίωσε ευρήματα της βιβλιογραφίας σχετικά με την εμφάνιση ψυχικών διαταραχών στους επιληπτικούς ασθενείς. Διαπιστώθηκε ότι 42,1% των επιληπτικών πληρούσε κριτήρια διάγνωσης οποιασδήποτε ψυχικής διαταραχής μετά την έναρξη χορήγησης θεραπείας (Πίνακας 4), ενώ τα ποσοστά με βάση τη βιβλιογραφία κυμαίνονταν μεταξύ 29 – 40% (Josephson&Jetté, 2017).

Διαπιστώθηκε ότι 8,8% των συμμετεχόντων εκδήλωσε διαταραχή του Σχιζοφρενικού φάσματος μετά την έναρξη θεραπείας με AED, ποσοστό μεγαλύτερο από 5,3% που περιγράφεται σε πρόσφατη μελέτη (Josephson&Jetté, 2017) και πολλαπλάσιο του αναμενόμενου ποσοστού στο γενικό πληθυσμό. Διαπιστώθηκε ότι στην ομάδα των συμμετεχόντων που ελάμβανε αποκλειστικά νέας γενιάς AED, εμφανίστηκε πιο συχνά διαταραχή του Σχιζοφρενικού φάσματος [$\chi^2(1)=4.387$, $p=0.036$]. Η εργασία αυτή θα μπορούσε να αποτελέσει αφορμή για περαιτέρω έρευνα γύρω από τη διερεύνηση της συσχέτισης της επιληψίας με τις διαταραχές του Σχιζοφρενικού φάσματος, τόσο σε σχέση με τον τύπο της θεραπείας, όσο και με το φαινόμενο της Αναγκαστικής Ομαλοποίησης που περιγράφεται στη θεραπεία της επιληψίας (Mangion & Rugg-Gunn, 2017; Mehmood, Dale, Parry, Snead, & Valiante, 2017). Η προσπάθεια εξαγωγής σχετικού συμπεράσματος από τη συγκεκριμένη μελέτη, ξεπερνά τα όρια και τους στόχους της. Ψυχική Διαταραχή της ομάδας των Καταθλιπτικών διαταραχών μετά τη χορήγηση AED εμφάνισε 21,1% των συμμετεχόντων, με αντίστοιχα ποσοστά (20-23,1%) να αναδεικνύονται στη βιβλιογραφία (Josephson & Jetté, 2017; Siarava et al.,

2019). Τα ποσοστά είναι πολλαπλάσια εκείνων που αναμένονται στο γενικό πληθυσμό, που υπολογίζονται μεταξύ 2,4-3,8% (Siarava et al., 2019). Κριτήρια διάγνωσης ψυχικής διαταραχής του φάσματος της Διπολικής διαταραχής και συναφών Διαταραχών, μετά την έναρξη AED, πληρούσαν 5,3%, ενώ μανιακά συμπτώματα έχουν περιγραφεί στο 12,2% σε αντίστοιχη ερευνητική εργασία (Josephson&Jetté, 2017). Ποσοστό 5,3% των συμμετεχόντων είχε προχωρήσει σε απόπειρα αυτοκαταστροφής, ενώ με βάση παλαιότερη μελέτη το αντίστοιχο ποσοστό κυμαίνεται μεταξύ 5 – 14,3% των ατόμων με επιληψία (Pompili et al., 2006).

Σημαντική διαφοροποίηση εντοπίζεται στη διάγνωση των αγχώδων διαταραχών, αφού μεγάλος αριθμός των μελετών στη βιβλιογραφία στηρίζεται σε διάγνωση ψυχικών διαταραχών με βάση το προηγούμενο ταξινομικό σύστημα όπως αυτό διατυπώνεται στο DSM-IV-TR (American Psychiatric Association, 2000). Το ποσοστό της εμφάνισης αγχώδους διαταραχής ανέρχεται σε 20,2%, σε σύγκριση με ποσοστό 3,6% στο γενικό πληθυσμό (Josephson & Jetté, 2017; Sandmire et al., 2017; Siarava et al., 2019). Στην πιο πρόσφατη έκδοση DSM 5 (American Psychiatric Association, 2013) από την ομάδα των αγχώδων διαταραχών έχουν εξαιρεθεί η Ιδεοψυχαναγκαστική διαταραχή και συναφείς διαταραχές, κι οι Διαταραχές σχετιζόμενες με ψυχοτραυματικές ή ψυχοπιεστικές καταστάσεις που ταξινομούνται πλέον σε ξεχωριστές κατηγορίες αντίστοιχα. Στη συγκεκριμένη μελέτη, με βάση το σχεδιασμό της, συμπεριλήφθηκαν ασθενείς από τον πρώτο μήνα χορήγησης αντιεπιληπτικής θεραπείας και η διάγνωση έγινε με βάση την πιο πρόσφατη ταξινόμηση, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται Αγχώδεις Διαταραχές μετά την έναρξη AED, σε ποσοστό 8,8%. Διαταραχή σχετιζόμενη με ψυχοτραυματικές ή ψυχοπιεστικές καταστάσεις διαγνώστηκε σε ποσοστό 17,5%.

Η διερεύνηση της συσχέτισης μεταξύ του είδους της χορηγούμενης αντιεπιληπτικής θεραπείας και της εμφάνισης ψυχικής διαταραχής παρουσιάζει σημαντικές δυσκολίες. Αυτό συμβαίνει διότι η θεραπεία της επιληψίας χαρακτηρίζεται από χρόνια χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής και στην πορεία της θεραπείας χρειάζεται να τροποποιηθεί αρκετά συχνά το θεραπευτικό σχήμα μέχρι να επιτευχθεί μακροχρόνιος έλεγχος των κρίσεων, χωρίς αυτό να είναι πάντα εφικτό. Αυτό καθιστά ιδιαίτερα απαιτητική την παρακολούθηση των ασθενών σε τακτική βάση για εμφάνιση ψυχοπαθολογικών εκδηλώσεων ή διάγνωση ψυχικής διαταραχής καθ' όλη τη διάρκεια της θεραπείας. Η εξέταση από ψυχίατρο σύμφωνα με το σχεδιασμό της μελέτης αυτής βοήθησε σημαντικά στην εκτίμηση της ψυχικής υγείας κατά το χρόνο εξέτασης, καθώς και αναδρομικά για προηγούμενες φάσεις της θεραπείας ή σε όλη τη διάρκεια ζωής. Επιπλέον, σε πολλές περιπτώσεις λόγω της χορήγησης θεραπείας για μεγάλο χρονικό διάστημα, δεν ήταν δυνατή η ακριβής καταγραφή των αντιεπιληπτικών σχημάτων και της πλήρους καταγραφής των χορηγούμενων φαρμάκων με βάση την ατομική καρτέλα του κάθε ασθενή. Για το λόγο αυτό έγινε ακριβής καταγραφή του χρόνου έναρξης αντιεπιληπτικού φαρμάκου και του χρόνου διάγνωσης ψυχικής διαταραχής, ώστε να είναι σίγουρο ότι δε θα συμπεριληφθούν στην ανάλυση ασθενείς που εμφάνισαν ψυχική διαταραχή πριν την εκδήλωση επιληψίας.

5.ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Με την παρούσα εργασία επιβεβαιώθηκε ότι έχει καθιερωθεί η χορήγηση νεότερης γενιάς αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη θεραπεία της επιληψίας κι ότι αποτελούν τη συχνότερη επιλογή για τη θεραπεία της, με καλή αποτελεσματικότητα. Επίσης, επιβεβαιώθηκε πόσο σημαντικός είναι ο επαρκής έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων, αφού σχετίζεται με την ποιότητα ζωής των ασθενών και την εμφάνιση ψυχοπαθολογίας. Τέλος, υπογραμμίζεται η ανάγκη για συστηματική εκτίμηση και καταγραφή της πορείας της ψυχικής υγείας των επιληπτικών ασθενών, με βάση τα σύγχρονα ταξινομικά συστήματα, κατά την πορεία της θεραπείας, ώστε να μπορεί να εκτιμηθεί με μεγαλύτερη ακρίβεια η εμφάνιση ψυχοπαθολογίας και να διερευνηθούν πιθανές συσχετίσεις με τη χορηγούμενη αντιεπιληπτική αγωγή.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΚΕΣ ΑΝΑΦΟΡΕΣ

American Psychiatric Association. (2000). Diagnostic and statistical manual of mental disorders: DSM-IV-TR. Washington, DC: American Psychiatric Association.

American Psychiatric Association: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders: Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, Fifth Edition. Arlington, VA: American Psychiatric Association, 2013.

Beghi, E., Niero, M., & Roncolato, M. (2005). Validity and reliability of the Italian version of the Quality-of-Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). *Seizure*, *14*(7), 452–458. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2005.07.008>

Beghi, E., Giussani, G., Abd-Allah, F., Abdela, J., Abdelalim, A., Abraha, H. N., ... Murray, C. J. L. (2019). Global, regional, and national burden of epilepsy, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *The Lancet Neurology*, *18*(4), 357–375. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(18\)30454-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(18)30454-X)

Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., ... Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*, *51*(4), 676–685. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x>

Chen, B., Choi, H., Hirsch, L. J., Legge, A., Buchsbaum, R., & Detyniecki, K. (2018). Cross-sensitivity of psychiatric and behavioral side effects with antiepileptic drug use. *Seizure*, *62*(August), 38–42. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2018.09.014>

Clancy, M. J., Clarke, M. C., Connor, D. J., Cannon, M., & Cotter, D. R. (2014). The prevalence of psychosis in epilepsy; a systematic review and meta-analysis. *BMC Psychiatry*, *14*(1). <https://doi.org/10.1186/1471-244X-14-75>

Cramer, J. A., Perrine, K., Devinsky, O., Bryant-Comstock, L., Meador, K., & Hermann, B. (1998). Development and cross-cultural translations of a 31-item quality of life in

epilepsy inventory. *Epilepsia*, 39(1), 81–88. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1998.tb01278.x>

Cramer, J. A., Westbrook, L. E., Devinsky, O., Perrine, K., Glassman, M. B., & Camfield, C. (1995). Development of the quality of life in epilepsy inventory. *Epilepsia*, 36(11), 1089–1104. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1157.1999.tb00828.x>

First, M. B. (2015). Structured Clinical Interview for the DSM (SCID). *The Encyclopedia of Clinical Psychology*, 1–6. <https://doi.org/10.1002/9781118625392.wbecp351>

Fiest, K. M., Birbeck, G. L., Jacoby, A., & Jette, N. (2014). Stigma in epilepsy. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 14(5). <https://doi.org/10.1007/s11910-014-0444-x>

Fiest, K. M., Sauro, K. M., Wiebe, S., Patten, S. B., Dykeman, J., Pringsheim, T., & Lorenzetti, D. L. (2017). Prevalence and incidence of epilepsy. *Neurology*, (88), 296–303. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000003509>

Fisher, R. S. (2017). The New Classification of Seizures by the International League Against Epilepsy 2017. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, 17(6), 1–6. <https://doi.org/10.1007/s11910-017-0758-6>

Fisher, R. S., Van Emde Boas, W., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J. (2005). Response: Definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE) [4]. *Epilepsia*, 46(10), 1701–1702. https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2005.00273_4.x

French, J. A., Kanner, A. M., Bautista, J., Abou-Khalil, B., Browne, T., Harden, C. L., ... Glauser, T. A. (2004). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs II: Treatment of refractory epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*, 62(8), 1261–1273. <https://doi.org/10.1212/01.WNL.0000123695.22623.32>

- French, J. A., & Gazzola, D. M. (2011). New generation antiepileptic drugs: What do they offer in terms of improved tolerability and safety? *Therapeutic Advances in Drug Safety*, 2(4), 141–158. <https://doi.org/10.1177/2042098611411127>
- Gaitatzis, A., Trimble, M. R., & Sander, J. W. (2004). The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, 110(4), 207–220. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0404.2004.00324.x>
- Gaitatzis, A., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2012). The somatic comorbidity of epilepsy: A weighty but often unrecognized burden. *Epilepsia*, 53(8), 1282–1293. <https://doi.org/10.1111/j.1528-1167.2012.03528.x>
- Hanaya, R., & Arita, K. (2016). The new antiepileptic drugs: Their neuropharmacology and clinical indications. *Neurologia Medico-Chirurgica*, 56(5), 205–220. <https://doi.org/10.2176/nmc.ra.2015-0344>
- Haritomeni, P., Aikaterini, T., Theofanis, V., Elizabeth, D., Ioannis, H., Konstantinos, V., ... Anna, K. (2006). The Greek version of the Quality of Life in Epilepsy Inventory (QOLIE-31). *Quality of Life Research*, 15(5), 833–839. <https://doi.org/10.1007/s11136-005-5149-9>
- Holloway, R. G., French, J. A., Kanner, A., Gronseth, G., Krauss, G. L., Panayiotopoulos, C. P., ... Youroukos, S. (2005). Efficacy and tolerability of the new antiepileptic drugs I: Treatment of new onset epilepsy: Report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee and Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society [1] (multiple letters). *Neurology*, 64(1), 172–174. <https://doi.org/10.1212/WNL.64.1.172>
- Hung, O. L., & Shih, R. D. (2011). Antiepileptic Drugs: The Old and the New. *Emergency Medicine Clinics of North America*, 29(1), 141–150. <https://doi.org/10.1016/j.emc.2010.09.004>

- Josephson, C. B., & Jetté, N. (2017). Psychiatric comorbidities in epilepsy. *International Review of Psychiatry*, 29(5), 409–424. <https://doi.org/10.1080/09540261.2017.1302412>
- Kanner, A. M., & Rivas-Grajales, A. M. (2016). Psychosis of epilepsy: A multifaceted neuropsychiatric disorder. *CNS Spectrums*, 21(3), 247–257. <https://doi.org/10.1017/S1092852916000250>
- Keezer, M. R., Sisodiya, S. M., & Sander, J. W. (2016). Comorbidities of epilepsy: Current concepts and future perspectives. *The Lancet Neurology*, 15(1), 106–115. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(15\)00225-2](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(15)00225-2)
- Mangion, S. A., & Rugg-Gunn, F. (2017). Development of forced normalisation psychosis with ethosuximide. *BMJ Case Reports*, 2017, 1–4. <https://doi.org/10.1136/bcr-2017-220838>
- Maria, G., Souza, A., Mario, J., Junior, L., Victor, J., & Zuntini, R. (2019). Resilience, quality of life, and clinical aspects of patients with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, (xxxx), 106398. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.041>
- Martin-McGill, K. J., Bresnahan, R., Levy, R. G., & Cooper, P. N. (2020). Ketogenic diets for drug-resistant epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 2020(6). <https://doi.org/10.1002/14651858.CD001903.pub5>
- McCartney, L., Johnstone, B., O'Brien, T., Kwan, P., Kalincik, T., Velakoulis, D., & Malpas, C. (2020). Psychometric properties of the Hospital Anxiety and Depression Scale in an inpatient video-monitoring epilepsy cohort. *Epilepsy and Behavior*, 103(xxxx), 106631. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.106631>
- Mehmood, S., Dale, C., Parry, M., Snead, C., & Valiante, T. A. (2017). Predictive coding: A contemporary view on the burden of normality and forced normalization in individuals undergoing epilepsy surgery. *Epilepsy and Behavior*, 75, 110–113. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.06.042>

- Michaelis, R., Tang, V., Wagner, J. L., Modi, A. C., Curt LaFrance, W., Goldstein, L. H., ... Reuber, M. (2018). Cochrane systematic review and meta-analysis of the impact of psychological treatments for people with epilepsy on health-related quality of life. *Epilepsia*, 59(2), 315–332. <https://doi.org/10.1111/epi.13989>
- Patel, R. S., Elmaadawi, A., Mansuri, Z., Kaur, M., Shah, K., & Nasr, S. (2017). Psychiatric Comorbidities and Outcomes in Epilepsy Patients: An Insight from a Nationwide Inpatient Analysis in the United States. *Cureus*, 9(9). <https://doi.org/10.7759/cureus.1686>
- Perucca, E. (2002). Overtreatment in epilepsy: Adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Research*, 52(1), 25–33. [https://doi.org/10.1016/S0920-1211\(02\)00182-1](https://doi.org/10.1016/S0920-1211(02)00182-1)
- Pompili, M., Girardi, P., Tatarelli, G., Angeletti, G., & Tatarelli, R. (2006). Suicide after surgical treatment in patients with epilepsy: A meta-analytic investigation. *Psychological Reports*, 98(2), 323–338. <https://doi.org/10.2466/PR.98.2.323-338>
- Sandmire, H. F., Austin, S. D., & Bechtel, R. C. (2017). *Depression and Other Common Mental Disorders*. World Health Organisation.
- Siarava, E., Hyphantis, T., Katsanos, A. H., Pelidou, S. H., Kyritsis, A. P., & Markoula, S. (2019). Depression and quality of life in patients with epilepsy in Northwest Greece. *Seizure*, 66(December 2018), 93–98. <https://doi.org/10.1016/j.seizure.2019.02.012>
- Singh, R., Chakravarty, K., Baishya, J., Goyal, M. K., & Kharbanda, P. (2020). Management of Refractory Epilepsy. *International Journal of Epilepsy*, 6(1), 15–23. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1712777>
- Specchio, L., Specchio, N., Boati, E., Defanti, C., Pinto, P., Breviario, E., ... Giovanni Rotondo, S. (2002). Morbidity and Accidents in Patients with Epilepsy: Results of a European Cohort Study * †Ettore Beghi, *Cesare Cornaggia, and the RESt-1 Group, 43(9), 1076–1083.

- Stephen, L. J., Wishart, A., & Brodie, M. J. (2017). Psychiatric side effects and antiepileptic drugs: Observations from prospective audits. *Epilepsy and Behavior*, 71, 73–78. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2017.04.003>
- Thurman, D. J., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W. A., Hesdorffer, D. C., Newton, C. R., ... Tomson, T. (2017). The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 17–26. <https://doi.org/10.1111/epi.13604>
- Tombini, M., Assenza, G., Quintiliani, L., Ricci, L., Lanzone, J., De Mojà, R., ... Di Lazzaro, V. (2019). Epilepsy-associated stigma from the perspective of people with epilepsy and the community in Italy. *Epilepsy and Behavior*, 98, 66–72. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2019.06.026>
- Watila, M. M., Balarabe, S. A., Ojo, O., Keezer, M. R., & Sander, J. W. (2018). Overall and cause-specific premature mortality in epilepsy: A systematic review. *Epilepsy and Behavior*, 87, 213–225. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.07.017>
- World Health Organization. (1999). *WHOQOL - Annotated Bibliography for the WHO Quality of Life Assessment Instrument*.
- Zhu, X. rui, Zhao, T., Gu, H., Gao, Y. juan, Wang, N., Zhao, P., ... Yang, S. jun. (2019). High risk of anxiety and depression in caregivers of adult patients with epilepsy and its negative impact on patients' quality of life. *Epilepsy and Behavior*, 90, 132–136. <https://doi.org/10.1016/j.yebeh.2018.11.015>
- Zigmond A., & Snalth R. (1983). The Hospital Anxiety and Depression Scale. *Acta Psychiatrica Scandinavica*. [revista en Internet] 2014 [acceso 28 de noviembre de 2019]; 64(5): 361-370. *Acta Psychiatrica Scandinavica*, 67(6), 361–370. Retrieved from <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/6880820>
- Μιχόπουλος, Ι., Καλκαβούρα, Χ., Μιχαλοπούλου, Π., Φινέτη, Κ., Καλέμη, Γ., Ψαρρά, Μ., ... Λύκουρας, Ε. (2007). Η Κλίμακα Άγχους Και Κατάθλιξης Στο Γενικό

Νοσοκομείο (Hads): Στάθμιση Σε Ελληνικό Πληθυσμό. *Ψυχιατρική*, 18(3), 5–12.
<https://doi.org/10.1111/aman.12147>