

ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΚΡΗΤΗΣ
ΣΧΟΛΗ ΚΟΙΝΩΝΙΚΩΝ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ
ΤΜΗΜΑ ΨΥΧΟΛΟΓΙΑΣ



ΝΕΥΡΩΝΙΚΟ ΥΠΟΣΤΡΩΜΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

ΠΤΥΧΙΑΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

ΦΡΑΓΚΙΑΔΑΚΗ ΚΩΝΣΤΑΝΤΙΝΑ

A.M. : (2963)

ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ ΚΑΘΗΓΗΤΗΣ

Παναγής Γεώργιος

ΡΕΘΥΜΝΟ 2016

Περιεχόμενα

ΕΙΣΑΓΩΓΗ	5
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ.....	6
1.1: Ορισμός Και Κριτήρια Επιληψίας.....	7
1.2.1 Εστιακές ή μερικές κρίσεις.....	15
1.2.2 Γενικευμένες κρίσεις	20
1.3. Ταξινόμηση Επιληψιών	23
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ : ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	25
2.1 Γενετικοί Παράγοντες	26
2.1.1 Μεταλλάξεις Ιοντικών Διαύλων.....	28
2.1.1 Μεταλλάξεις σε Άλλα Γονίδια	38
2.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες	42
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	47
3.1: Κροταφικός λοβός.....	48
3.2: Ιππόκαμπος.....	49
3.3: Αμυγδαλή	53
3.4: Μετωπιαίος Λοβός	55
3.5: Βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα, θάλαμος	56
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ	
ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ.....	61
4.1 : Γάμα αμινοβουτυρικό οξύ (GABA).....	62

4.2 : Γλουταμινικό Οξύ	69
4.3 : Ντοπαμίνη	72
4.4 : Σεροτονίνη.....	75
ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ: ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	78
5.1 :Βενζοδιαζεπίνες.....	79
5.2: Άλλα Αντιεπιληπτικά	82
ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	90
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	91

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η παρούσα εργασία, ασχολείται με το ζήτημα της κλινικής εικόνας των ασθενών επιληψίας και τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ειδικότερα, ως προς τη δομή διαιρείται σε πέντε κεφάλαια καθένα από τα οποία πραγματεύεται μια πτυχή της διαταραχής. Από τη διερεύνηση της βιβλιογραφίας προκύπτει το συμπέρασμα ότι η επιληψία ταλαιπωρεί ένα σημαντικό τμήμα ανθρώπων ανεξαρτήτως ηλικίας και γεωγραφικής προέλευσης. Ακόμα, διακρίνονται διάφορα είδη επιληπτικών κρίσεων ανάλογα με την κλινική εικόνα των ασθενών, τις περιοχές του εγκεφάλου που εμπλέκονται αλλά και τις αιτίες που οδήγησαν στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Έχουν εντοπιστεί πολλά γονίδια τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα εστιάζοντας κυρίως σε γονίδια που κωδικεύουν ιοντικούς διαύλους. Βέβαια, οι επιληπτικές κρίσεις δεν σχετίζονται μόνο με τη γενετική προδιάθεση αλλά και με περιβαλλοντικούς παράγοντες. Επιπρόσθετα, όσον αφορά το νευροανατομικό υπόστρωμα της διαταραχής, η δομή του ιπποκάμπου διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο αλλά εξαιτίας της συνδεσιμότητας των περιοχών εμπλέκονται και άλλες δομές στην εμφάνιση των κρίσεων. Όσον αφορά τις νευροδιαβιβαστικές συσχετίσεις φαίνεται ότι μεταλλάξεις στον υποδοχέα GABA εμπλέκονται σημαντικά στην εμφάνιση της διαταραχής. Τέλος, όσον αφορά τη φαρμακευτική αγωγή χορηγούνται συχνά βενζοδιαζεπίνες, οι οποίες δρουν ενισχύοντας τη GABAεργική δράση. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία είναι αποτελεσματικά στους ασθενείς με σκοπό τη βελτίωση της καθημερινότητας τους.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Για τη συγγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκαν επιστημονικές έρευνες που μελετούν το θέμα αυτό, με ευρύ χρονολογικό φάσμα, για τον εντοπισμό εξελίξεων, ενώ έμφαση δόθηκε σε πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα με σκοπό τη παρουσίαση μιας ολοκληρωμένης εικόνας της διαταραχής. Η επιληψία είναι μια χρόνια εγκεφαλική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες και απρόβλεπτες επιληπτικές κρίσεις. Οι κρίσεις αναφέρονται στην παθολογική νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου περιλαμβάνοντας σύντομα επεισόδια ακούσιων κινήσεων. Το 1981 η International League against Epilepsy (ILAE) διακρίνει τρεις βασικές κατηγορίες κρίσεων, τις εστιακές ή μερικές, τις γενικευμένες και εκείνες οι οποίες είναι δύσκολο να κατηγοριοποιηθούν λόγω ελλειπών στοιχείων και ανήκουν στη κατηγορία των μη ταξινομημένων κρίσεων (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981).

Ο σκοπός της εργασίας είναι η παροχή πληροφοριών για την κλινική εικόνα των επιληπτικών ασθενών αλλά και για τους μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ακόμα, δίνονται στοιχεία για τους παράγοντες κινδύνου επανεμφάνισης κρίσεων. Ένας σημαντικός παράγοντας που προμηνύει τον κίνδυνο είναι το παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα κατάλληλη φαρμακευτική αγωγή που πρέπει να χορηγηθεί με σκοπό τον έλεγχο των κρίσεων (Wo, Lee, J. Lee, Y., Sung, Lee, K., & Kim, 2013).

Ακόμα, ως προς τη δομή χωρίζεται σε πέντε κεφάλαια συνοδευόμενα με υποενότητες. Ειδικότερα, διακρίνονται στα κλινικά χαρακτηριστικά της διαταραχής και τα είδη των επιληπτικών κρίσεων., την αιτιοπαθογένεια της διαταραχής, τις νευροανατομικές και νευροδιαβιβαστικές συσχετίσεις της και τη φαρμακοθεραπεία της διαταραχής , η οποία είναι σημαντική για έναν ποιοτικότερο τρόπο ζωής των επιληπτικών ασθενών.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΡΩΤΟ: ΚΛΙΝΙΚΑ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Το παρόν κεφάλαιο, αναφέρεται σε στοιχεία τα οποία αφορούν κυρίως την ορολογία της διαταραχής και την κλινική εικόνα των ατόμων με επιληψία. Για τη συγγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκαν τόσο παλιότερα ερευνητικά δεδομένα όσο και σύγχρονα με σκοπό τη παρουσίαση μιας ολοκληρωμένης εικόνας της διαταραχής. Επιπλέον, δίνονται στοιχεία για την εξέλιξη της βιβλιογραφίας όσον αφορά τα χαρακτηριστικά που συναντώνται στην επιληψία. Η εν λόγω αναφορά κρίνεται απαραίτητη διότι υπάρχουν πολλές κλινικές μορφές επιληψίας καθιστώντας δύσκολη την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, η κατηγοριοποίηση αποτελεί αναγκαίο και αναπόσπαστο τμήμα τόσο για τη διερεύνηση της αιτιολογίας των κρίσεων όσο και για την φαρμακευτική αγωγή που πρέπει να χορηγηθεί στους πάσχοντες.

Αρχικά, δίνεται μια σαφή εικόνα σχετικά με το διαχωρισμό και τα κριτήρια ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, το 1981 η International League against Epilepsy (ILAE) διακρίνει τρεις βασικές κατηγορίες κρίσεων. Οι οποίες θα αναλυθούν εκτενώς παρακάτω, χρησιμοποιώντας κριτήρια τα οποία αφορούν εν μέρει την κλινική εικόνα των ατόμων αλλά και στοιχεία που καταγράφηκαν μέσω ηλεκτροεγκεφαλογραφημάτων.

Έπειτα, είναι χρήσιμο να αναφερθούν στοιχεία σχετικά με τη ταξινόμηση των μορφών επιληψίας και των επιληπτικών συνδρόμων. Τα κριτήρια σε αυτή την περίπτωση είναι αιτιολογικής προέλευσης καθώς υπάρχουν γενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες οι οποίοι οδηγούν στην εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων.

Έτσι, ο διαχωρισμός αυτός συμβάλλει στην καλύτερη κατανόηση του συνδρόμου και κατ' επέκταση στην ορθότερη μεταχείριση των επιληπτικών ατόμων καθώς η επιληψία επηρεάζει και συνάμα ταλαιπωρεί ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού ανεξαρτήτως γεωγραφικής προέλευσης, ηλικίας και φύλου παρόλο που παρουσιάζονται ατομικές διαφορές.

1.1: Ορισμός Και Κριτήρια Επιληψίας

Η ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων όπως αναφέρθηκε προηγουμένως στην εισαγωγή έχει αρχίσει ήδη να εξελίσσεται από τον 19^ο αιώνα με τη συμβολή της διεθνούς ένωσης κατά της επιληψίας (ILAE) και μάλιστα απασχολεί έντονα τις πρόσφατες μελέτες στη βιβλιογραφία. Ωστόσο, πριν την αναφορά στο διαχωρισμό των κρίσεων κρίνεται απαραίτητο να γίνει λόγος για τον ορισμό της διαταραχής.

Η επιληπτική κρίση και η επιληψία, παρόλο που πολλές φορές συγχέονται, δεν είναι ταυτόσημες έννοιες. Συγκεκριμένα, η επιληψία είναι μια χρόνια εγκεφαλική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες και απρόβλεπτες κρίσεις οι οποίες επιφέρουν νευροβιολογικές, κοινωνικές, γνωστικές και συναισθηματικές επιπτώσεις στα άτομα στα οποία παρουσιάζονται.

Η επιληπτική κρίση από την άλλη πλευρά αναφέρεται στην παθολογική νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Ειδικότερα, οι κρίσεις καθίστανται σύντομα επεισόδια τα οποία περιλαμβάνουν ακούσιες κινήσεις και διακρίνονται σε δύο βασικές κατηγορίες οι οποίες θα αναλυθούν σε βάθος στη συνέχεια. Εκείνες οι οποίες αφορούν κινήσεις ενός μέρους του σώματος ονομάζονται εστιακές ή μερικές κρίσεις. Σε μια τέτοιου είδους κρίση η δραστηριότητα των νευρώνων περιορίζεται στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο. Αντιθέτως, η επόμενη κατηγορία είναι οι γενικευμένες κρίσεις. Η εν λόγω ομάδα σχετίζεται με τις κρίσεις οι οποίες περιλαμβάνουν ολόκληρο το σώμα και στις οποίες συμμετέχουν και τα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια (Blume et al.,2001).

Ωστόσο, υπάρχει ένα ερώτημα που έχει απασχολήσει πολύ τους ερευνητές σχετικά με τον ορισμό της επιληψίας που παρουσιάστηκε παραπάνω. Ειδικότερα, πρόκειται για τον αριθμό των κρίσεων που πρέπει να συμβούν ώστε να μπορέσει να διαγνωστεί κάποιος με επιληψίας. Επομένως, η Διεθνής Ένωση κατά της Επιληψίας έχει θέσει διάφορα κριτήρια που είναι απαραίτητο να πληροί κάποιο άτομο για να θεωρηθεί ότι είναι επιληπτικό, και ένα από αυτά

αφορά τον αριθμό των κρίσεων. Συγκεκριμένα, γίνεται λόγος για δύο απρόκλητες κρίσεις οι οποίες συμβαίνουν εντός είκοσι τεσσάρων ωρών (Fisher et al.,2005).

Αυτό το κριτήριο για τον ορισμό της διαταραχής αφενός μοιάζει να έχει εξυπηρετήσει τους ειδικούς αφετέρου φαίνεται να είναι ανεπαρκές για κάποιες κλινικές περιπτώσεις. Παραδείγματος χάρη ένας ασθενής είναι πιθανόν να εμφανίσει μια μόνο επιληπτική κρίση μετά από κάποια εγκεφαλική προσβολή ωστόσο να υπάρχει η προδιάθεση και για περαιτέρω επιληπτικές κρίσεις. Επομένως, βάση αυτού, επιληψία υπάρχει σε έναν ασθενή οποίος είχε μια επιληπτική κρίση και του οποίου ο εγκέφαλος επιδεικνύει μια παθολογική και διαρκή τάση να συμβούν και άλλες επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις.

Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως χρησιμοποιείται ο όρος «απρόκλητη» κρίση δηλώνοντας ότι δεν υπάρχει κάποιος παράγοντας ο οποίος να προκαλεί τις επιληπτικές κρίσεις. Βέβαια, ο συγκεκριμένος όρος είναι λίγο ασαφής διότι οι ειδικοί δεν μπορούν να είναι απόλυτα σίγουροι ότι δεν υπήρξε ένας παράγοντας ο οποίος να συνέβαλε στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, το γεγονός ότι μπορεί να υπάρχει προκλητικός παράγοντας όπως θα αναλυθεί παρακάτω, δεν αναιρεί την παρουσία μιας διαρκούς τάσης του εγκεφάλου για άλλες κρίσεις. Συνοψίζοντας, σε ένα άτομο στο οποίο υπάρχει η προδιάθεση για επιληπτικές κρίσεις ένας παράγοντας πρόκλησης κρίσεων είναι πιθανόν να οδηγήσει σε κρίση ενώ αντίθετα όταν δεν υπάρχει είναι πιθανόν και να μην οδηγήσει (Fisher et al., 2014).

Συνεχίζοντας, ο κίνδυνος εμφάνισης μιας δεύτερης επιληπτικής κρίσης η οποία ακολουθεί την πρώτη, έχει απασχολήσει παλιότερα αλλά και πρόσφατα τους επιστήμονες καθώς η γνώση γι' αυτό το ζήτημα θεωρείται απαραίτητη τόσο για την κατάλληλη φαρμακευτική θεραπεία που πρέπει να χορηγηθεί όσο και για τη βελτίωση της καθημερινότητας των ατόμων που ταλαιπωρούνται από τη διαταραχή. Συγκεκριμένα, ο Allen Hauser και οι συνεργάτες του μελέτησαν 208 περιπτώσεις ατόμων για ένα διάστημα περίπου τεσσάρων

χρόνων έπειτα από την εμφάνιση της πρώτης επιληπτικής κρίσης τους και βρέθηκε ότι ένας σημαντικός αριθμός των ασθενών επανεμφάνισε κρίσεις. Συγκεκριμένα, με βάση τα ερευνητικά τους δεδομένα οι 68 ασθενείς ήταν εκείνοι οι οποίοι εμφάνισαν μια δεύτερη επιληπτική κρίση. Επιπρόσθετα, βρέθηκε ότι ο κίνδυνος για εκδήλωση μιας δεύτερης κρίσης είναι αυξημένος στο πρώτο έτος μετά την εμφάνιση της πρώτης και παράλληλα φαίνεται να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου.

Επίσης, στην έρευνά τους βρέθηκαν κάποιοι παράγοντες οι οποίοι εντείνουν τον κίνδυνο για μια εκ νέου εμφάνιση κρίσης. Αρχικά, ένας σημαντικός παράγοντας που προμηνύει τον κίνδυνο καθίσταται το παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Συγκεκριμένα, οι ασθενείς που παρουσίαζαν παθολογική δραστηριότητα του εγκεφάλου μετά την εμφάνιση της πρώτης κρίσης ήταν επιρρεπείς στην επανεμφάνιση των κρίσεων.

Η σπουδαιότητα των επιληπτικών εκφορτίσεων στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα των ασθενών ως προγνωστικός παράγοντας στην ανάπτυξη της επιληψίας τονίζεται σε πολλές έρευνες, παλιότερες και σύγχρονες. Συγκεκριμένα, συμφωνούν ότι η ύπαρξη ενός ανώμαλου ΗΕΓ προμηνύει τον κίνδυνο για την εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων με αποτέλεσμα τα άτομα αυτά να χρειάζονται διαρκή παρακολούθηση (Hauser, Rich, Annegers, & Anderson, 1990. Wo, Lee, J. Lee, Y., Sung, Lee, K., & Kim, 2013). Ωστόσο, πιο συγκεκριμένα έχει βρεθεί ότι οι εστιακές εκφορτίσεις ΗΕΓ στους ασθενείς αποτελούν προγνωστικό παράγοντα εκδήλωσης επιληψίας, αλλά όχι οι γενικευμένες (Gradisnik, Zagradisnik, Palfy, Kokalj-Vokac, & Marcun-Varda 2015).

Επιπλέον, βρέθηκε ότι αν υπάρχει στο άτομο ένα ιστορικό εγκεφαλικής βλάβης (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο, λοίμωξη, χτύπημα στο κεφάλι κ.α.) είναι περισσότερο αυξημένος ο κίνδυνος για μια δεύτερη επιληπτική κρίση. Ακόμα, σύμφωνα με τα ερευνητικά τους αποτελέσματα φάνηκε ότι όταν λαμβάνει χώρα μια επιληπτική κρίση η οποία δεν προκλήθηκε από κάποιον άλλον παράγοντα είναι περισσότερο πιθανόν να εμφανιστεί ξανά

όταν υπάρχει στην οικογένεια αδερφός/-ή που να έχει εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις. Τέλος, τα άτομα τα οποία παρουσιάζουν κάποιους από τους παράγοντες κινδύνους που αναφέρθηκαν παραπάνω, δεν βρέθηκε να επηρεάζονται από παράγοντες όπως είναι το φύλο, η ηλικία και ο τύπος των επιληπτικών κρίσεων για την εμφάνιση μιας δεύτερης κρίσης (Hauser et al., 1990).

Επιπρόσθετα, σημαντική επίδραση κατέχει και η περίοδος απουσίας κρίσεων, η οποία ακολουθεί έπειτα από την εμφάνιση της πρώτης. Ο κίνδυνος υποτροπής φαίνεται ότι εξαρτάται από το χρόνο που μεσολαβεί μέχρι τη δεύτερη επιληπτική κρίση. Συγκεκριμένα, είναι υψηλότερος στους πρώτους μήνες ενώ μειώνεται με την αύξηση της διάρκειας του χρόνου απουσίας κρίσεων (Lawn, Chan, Lee, & Dunne, 2015).

Επομένως, φαίνεται ότι υπάρχει μια πληθώρα ερευνών σχετικά με το ζήτημα της εκ νέου εμφάνισης μιας δεύτερης κρίσης καθώς εμφανίζεται σε ένα σημαντικό ποσοστό των ατόμων. Ωστόσο, με τον ερχομό μιας δεύτερης κρίσης ελλοχεύει ο κίνδυνος εκδήλωσης μιας επόμενης κρίσης και γι' αυτό το λόγο οι ερευνητές έχουν εξετάσει το ενδεχόμενο επανεμφάνισης μετά από την εκδήλωση δύο κρίσεων. Συγκεκριμένα, μέσω των αποτελεσμάτων του Hauser και των συνεργατών του φάνηκε ότι τα 41 άτομα από τα 63 που εξετάσε και είχαν ήδη εμφανίσει δύο επιληπτικές κρίσεις παρουσίασαν μια τρίτη κρίση. Δηλαδή φαίνεται ότι υπάρχει υψηλός κίνδυνος υποτροπής, σε διάστημα ενός έτους έπειτα από την εμφάνιση της πρώτης επιληπτικής κρίσης. Επιπλέον, ο φόβος μιας τρίτης μη προκαλούμενης κρίσης ήταν υψηλότερος στα άτομα εκείνα που υπήρχε κάποιο ιστορικό εγκεφαλικής βλάβης σε σύγκριση με εκείνα που δεν υπήρχε (Hauser et al., 1998)

Ειδικότερα, τα προηγούμενα ευρήματα που παρατέθηκαν για τους παράγοντες κινδύνου φαίνεται ότι έρχονται σε πλήρη συμφωνία και με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα. Η πληροφορία που προστίθεται αφορά την επίδραση της θεραπείας καθώς βρέθηκε ότι το 40-50% των ασθενών που δεν λαμβάνουν καμία μορφή θεραπείας εμφανίζουν μια δεύτερη

επιληπτική κρίση στο διάστημα περίπου δυο ετών από την πρώτη εμφάνιση. Επομένως, βάση των ερευνητικών αποτελεσμάτων, η θεραπεία φαίνεται ότι μπορεί να μειώσει τον κίνδυνο επανεμφάνισης κρίσης καθώς οι ασθενείς που δεν έλαβαν θεραπεία εμφάνισαν σε μεγαλύτερο ποσοστό μια δεύτερη κρίση σε σύγκριση με εκείνους που έλαβαν (Berg, 2008).

Ωστόσο, η χορήγηση θεραπείας από την πρώτη κιόλας κρίση αποτελεί ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα καθώς τα αντιεπιληπτικά φάρμακα διαθέτουν ένα πλήθος παρενεργειών με αποτέλεσμα να γίνεται αντικείμενο συζήτησης αν ενδείκνυται η μακροχρόνια φαρμακοθεραπεία μετά από μια μοναδική κρίση. Γι' αυτό το λόγο κρίνεται απαραίτητη η γνώση του ατομικού και οικογενειακού ιστορικού του ασθενή με σκοπό την εξέταση των παραγόντων κινδύνου καθώς όπως αναφέρθηκε προηγουμένως μια κρίση μπορεί να αντιπροσωπεύει είτε την έναρξη της επιληψίας είτε ένα μεμονωμένο περιστατικό.

Ειδικότερα, ο πληθυσμός των παιδιών έχει καταστεί αντικείμενο μελέτης για πολλούς ερευνητές καθώς αποτελεί μια ευαίσθητη ομάδα στην οποία η αντιεπιληπτική αγωγή χρήζει ιδιαίτερης προσοχής. Τα αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι ο χρόνος υποτροπής των κρίσεων εντοπίζεται στο πρώτο έτος και εστιάζεται κυρίως εντός του πρώτου εξαμήνου από την ημέρα εμφάνισης της πρώτης κρίσης. Επιπρόσθετα, σύμφωνα με τα πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα του Mizogogi και των συνεργατών του οι παράγοντες κινδύνου οι οποίοι ενισχύουν την εκδήλωση των κρίσεων είναι παρόμοιοι με τους παράγοντες που έχουν βρεθεί από μελέτες που εξετάζουν περιπτώσεις που αφορούν ενήλικες και αναφέρθηκαν παραπάνω.

Πιο συγκεκριμένα, δείχνουν ότι σπουδαίο ρόλο διαδραματίζει η ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου διότι προβλέπει ένα υψηλότερο ποσοστό υποτροπής σε σύγκριση με το κανονικό, φυσιολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα. Συμπληρώνοντας, βάση των αποτελεσμάτων της εν λόγω έρευνας ο κίνδυνος αυξάνεται όταν λαμβάνουν χώρα εστιακές παροξυσμικές κρίσεις. Η παθολογική εκφόρτιση των νευρώνων, βέβαια, αποτελεί

χαρακτηριστικό για τη διάγνωση της διαταραχής γι' αυτό το λόγο λαμβάνει χώρα πληθώρα ερευνών που έχουν ως αντικείμενο έρευνας τη μελέτη του ΗΕΓ στα παιδιά στα οποία έχει εμφανιστεί η πρώτη επιληπτική κρίση. (Mizorogi, Kanemura, Sano, Sugita, & Aihara, 2015).

Σε συμφωνία με τη μη φυσιολογική δραστηριότητα των νευρώνων έρχονται και άλλα ερευνητικά δεδομένα όπως εκείνα των Winckler & Rotta που εξέτασαν διάφορους παράγοντες που σχετίζονται με την επανεμφάνιση επιληπτικών κρίσεων τονίζοντας τη σημαντική αξία στην πρόγνωση της εκ νέου εμφάνισης κρίσεων την παρουσία ανώμαλου ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος τόσο σε παιδιά αλλά και εφήβους (Winckler & Rotta, 2004). Συμπληρωματικά, σημαντική είναι και η εγκεφαλική περιοχή που ανιχνεύονται οι ανωμαλίες της ηλεκτρικής δραστηριότητας καθώς βρέθηκε ότι στα παιδιά, τα οποία, η πρώτη μη προκαλούμενη κρίση παρουσιάστηκε με παθολογικές ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές στο μετωπιαίο τμήμα του εγκεφάλου είναι περισσότερο σε κίνδυνο για την ανάπτυξη της επιληψίας αργότερα στην ζωή τους (Kanemura, Sano, Ohyama, Mizorogi, Sugita & Aihara, 2015).

Επομένως, το ερώτημα που αφορά την κατάλληλη χρονική έναρξη της φαρμακοθεραπείας με αντιεπιληπτικά τόσο στην εμφάνιση της πρώτης επιληπτικής κρίσης όσο και στην περίπτωση που έχει καταστεί σαφής η διάγνωση της διαταραχής, μπορεί να απαντηθεί όταν υπάρχει επαρκής γνώση για τη φύση και τη πορεία της διαταραχής, του ιστορικού του ατόμου αλλά και των παρενεργειών των φαρμάκων. Επίσης, τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η θεραπεία στην έναρξη της επιληψίας, μπορεί να παραλειφθεί σε ένα μικρό μέρος των ασθενών, κυρίως στα άτομα που παρουσιάζουν καλοήθεις επιληπτικές κρίσεις. Ωστόσο, η παράλειψη ή αναβολή της θεραπείας φαίνεται ότι δεν επιδεινώνει την πρόγνωση. Επομένως, είναι σημαντικό να εξεταστούν οι ενδείξεις οι οποίες καθιστούν έγκαιρη αλλά και απαραίτητη την χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής. Επιπρόσθετα, πέρα από τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, υπάρχουν και άλλες μορφές θεραπείας που μπορούν να βοηθήσουν στην

περίπτωση ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων όπως η κετογονική δίαιτα η οποία έχει λιγότερες παρενέργειες, και μπορεί να χρησιμοποιηθεί όταν εμφανιστεί η πρώτη κρίση (Arts, & Geerts, 2009).

Ολοκληρώνοντας, σε αντίθεση με την ομάδα των παιδιών, η οποία αποτελεί το επίκεντρο πολλών ερευνών, γίνεται φανερό ότι δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα όσον αφορά την εμφάνιση της πρώτης επιληπτικής κρίσης και την πιθανή επανεμφάνιση, σε ηλικιωμένα άτομα. Μολαταύτα, συνίσταται φαρμακευτική αγωγή μετά την πρώτη κρίση διότι η υποτροπή θεωρείται δεδομένη αγνοώντας την ενδεχόμενη απουσία παραγόντων που να οδηγούν στην εκδήλωση και μιας δεύτερης κρίσης.

Ωστόσο, σύμφωνα με ερευνητικά δεδομένα, οι ηλικιωμένοι ασθενείς παρουσίαζαν μια μέτρια αύξηση υποτροπής μετά την πρώτη κρίση, αλλά η ηλικία δεν αποτελεί ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου καθώς συμβάλουν και άλλοι παράγοντες. Επιπρόσθετα, αντιπαραβάλλοντας τους νεότερους με τους ηλικιωμένους ασθενείς παρουσιάστηκαν κάποιες διαφορές. Συγκεκριμένα, οι διαφορές οφείλονταν στο γεγονός ότι οι μεγαλύτεροι σε ηλικία είχαν υψηλότερα ποσοστά εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων κυρίως μετά από εγκεφαλική προσβολή (π.χ. εγκεφαλικό επεισόδιο). Ακόμα, φάνηκε ότι είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν εστιακές κρίσεις και οι εστιακές ανωμαλίες στο ΗΕΓ ήταν κοινές στους ηλικιωμένους ασθενείς. Επιπλέον, είχαν περισσότερες πιθανότητες να έχουν για πρώτη φορά επιληπτική κρίση μετά από τον ύπνο.

Συνοψίζοντας, βάση των ερευνητικών δεδομένων, γίνεται φανερό ότι οι ηλικιωμένοι ασθενείς μετά την εμφάνιση της πρώτης κρίσης έχουν ελαφρώς υψηλότερο κίνδυνο για εκδήλωση περαιτέρω κρίσεων. Αυτό ωστόσο φάνηκε να σχετίζεται με τη μεγαλύτερη πιθανότητα μιας ενδεχόμενης κρίσης η οποία οφείλεται σε εγκεφαλικές βλάβες παρά με την ηλικία των ατόμων. Επομένως, η χορήγηση φαρμακευτικής αγωγής δεν θα πρέπει να επηρεάζεται από την ηλικία του ασθενούς αλλά από τους παράγοντες κινδύνου που μπορεί να

υπάρχουν και ενδεχομένως να οδηγήσουν στην επανεμφάνιση κρίσεων (Lawn, Kelly, Dunne, Lee, & Wesseldine, 2013).

Σε συμφωνία με τα παραπάνω ευρήματα έρχονται και τα αποτελέσματα άλλων ερευνητών που μελέτησαν την πρώτη επιληπτική κρίση σε άτομα της τρίτης ηλικίας. Ειδικότερα, όσον αφορά τους παράγοντες κινδύνου για υποτροπή των κρίσεων διαπιστώθηκε ότι υπάρχουν ομοιότητες με την περίπτωση των παιδιών και των ενηλίκων τονίζοντας το παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και τη ύπαρξη εγκεφαλικής προσβολής η οποία ενδεχομένως να οδηγήσει στην εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων (Phabphal, Geater, Limapichat, Sathirapanya, & Setthawatcharawanich, 2013).

Συνοψίζοντας, σύμφωνα με τα δεδομένα από την Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας (ILAE) η επιληψία είναι η εγκεφαλική διαταραχή που χαρακτηρίζεται από τουλάχιστον δύο απρόκλητες επιληπτικές κρίσεις εντός 24 ωρών ή από μια κρίση η οποία συνοδεύεται από προδιάθεση του τόμου για υποτροπή.

1.2 Ταξινόμηση Επιληπτικών Κρίσεων

Η κατανόηση της ταξινόμησης των επιληπτικών κρίσεων είναι καθοριστική σε ότι αφορά τη σωστή διάγνωση, την κατάλληλη θεραπεία και την ορθή πρόγνωση των συνθηκών.

Συγκεκριμένα, βάση των δεδομένων της Διεθνούς Ένωσης κατά της Επιληψίας το 1981 (ILAE) προτείνει μια διαίρεση σε τρεις βασικές κατηγορίες, με τελευταία αναθεώρηση το 1989. Ο διαχωρισμός πραγματοποιείται με βάση την κλινική εικόνα του ασθενούς αλλά και την περιοχή του εγκεφάλου που παρατηρείται η υπερδιέγερση των νευρώνων. Ειδικότερα, η εν λόγω ταξινόμηση περιλαμβάνει τις εστιακές ή μερικές κρίσεις, τις γενικευμένες και τις μη ταξινομημένες κρίσεις.

1.2.1 Εστιακές ή μερικές κρίσεις

Οι εστιακές ή μερικές κρίσεις (partial) όπως έχει ήδη αναφερθεί προηγουμένως είναι εκείνες στις οποίες τόσο η κλινική εικόνα των ατόμων αλλά και τα δεδομένα που προκύπτουν από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα δείχνουν ότι η δραστηριότητα των νευρώνων περιορίζεται στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο. Επιπρόσθετα, αυτή η κατηγορία κρίσεων υποδιαιρείται σε απλές και σύνθετες εστιακές κρίσεις.

Ειδικότερα, η απώλεια ή πρόβλημα στη συνείδηση αποτελεί κριτήριο για τη διάκριση μεταξύ απλών και σύνθετων εστιακών κρίσεων σύμφωνα με τα δεδομένα από τη Διεθνή Ένωση κατά της Επιληψίας. Συγκεκριμένα, όταν διατηρείται η συνείδηση του ασθενούς η κρίση ταξινομείται ως απλή εστιακή κρίση. Από την άλλη πλευρά, όταν υπάρχει απώλεια της συνείδησης του ασθενούς τότε πρόκειται για μια σύνθετη εστιακή κρίση. Η πολυδιάστατη έννοια της συνείδησης ορίζεται ως η επίγνωση και η ανταπόκριση του ατόμου στα εξωτερικά ερεθίσματα κατά τη διάρκεια της κρίσης (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981).

Ακόμα, οι εστιακές κρίσεις μπορούν να εκδηλωθούν με διαφορετικές μορφές αναλόγως με τη περιοχή του εγκεφάλου η οποία εμπλέκεται τόσο στην έναρξη αλλά και στην εξάπλωση της εκφόρτισης των νευρώνων. Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις ξεκινούν από μια συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφαλικού φλοιού αλλά είναι πιθανόν να εξαπλωθούν και σε άλλες περιοχές του φλοιού.

Επιπροσθέτως, έχουν αναφερθεί κάποια πρόδρομα συμπτώματα από μελέτες που έγιναν σε ασθενείς με εστιακές κρίσεις, τα οποία σύμφωνα με παλιότερα ερευνητικά δεδομένα ξεκινούσαν τουλάχιστον μισή ώρα πριν την έναρξη των επιληπτικών κρίσεων και διαρκούσαν από δέκα λεπτά ως και τρεις ημέρες. Ειδικότερα, η ευερεθιστότητα, η κατάθλιψη, ο πονοκέφαλος, το «περίεργο συναίσθημα», και η σύγχυση φάνηκε ότι αποτελούν τα πιο κοινά πρόδρομα συμπτώματα λειτουργώντας ως ένα σύστημα προειδοποίησης για

κάποιους ασθενείς (Hughes, Devinsky, Feldmann, & Bromfield, 1993). Επίσης, έχει παρατηρηθεί πριν την έναρξη των κρίσεων αυξημένο άγχος, μειωμένη διάρκεια ύπνου και συναισθηματικές μεταβολές. Αυτά τα πρόδρομα συμπτώματα καθίστανται σημαντικά κυρίως για την προληπτική θεραπεία της επιληψίας (Haut, Hall, Borkowski, Tennen, & Lipton, 2012).

Επιπλέον, γίνεται λόγος και για εμπειρίες με αύρα σε κάποια από αυτά τα άτομα πριν από την έναρξη των εστιακών κρίσεων. Αναφορές των ασθενών εστιάζουν σε εμπειρίες με θρησκευτικό περιεχόμενο, παραισθήσεις και άλλα συμπτώματα όπως θολή όραση, παράξενες μυρωδιές λάμψη φωτός και άλλα που δεν αντιστοιχούν στην ανθρώπινη εμπειρία (Hansen, & Brodtkorb, 2003).

Η μία υποκατηγορία των εστιακών κρίσεων όπως αναφέρθηκε αφορά τις απλές εστιακές κρίσεις (simple partial seizures). Ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου που εντοπίζεται η επιληπτική εκφόρτιση οι απλές εστιακές κρίσεις επιφέρουν την εκδήλωση συμπτωμάτων που αντιστοιχούν στη λειτουργία που επιτελεί η ανάλογη περιοχή. Συγκεκριμένα, οι κρίσεις μπορεί να εκδηλωθούν με κινητικά συμπτώματα που αποτελούν και την πιο συχνή μορφή ξεκινώντας από την προκεντρική έλικα ή μέσω άλλων γειτονικών εγκεφαλικών περιοχών να εξαπλώνονται στην προκεντρική έλικα.

Αρχικά, μπορούν να παραμείνουν εστιακές, δηλαδή να εκδηλωθούν αποκλειστικά σε μέρη του σώματος όπως για παράδειγμα να προκαλέσουν κλονικούς σπασμούς στο δεξί χέρι, δηλαδή μη φυσιολογική μυϊκή δραστηριότητα όπως ξαφνικό ακούσιο τίναγμα του βραχίονα (focal motor without march). Από την άλλη πλευρά μπορεί να υπάρχει επέκταση των εκφορτίσεων η οποία εκδηλώνεται ως «βάδισμα» κατά μήκος της προκεντρικής έλικας συμπεριλαμβάνοντας και άλλες περιοχές οι οποίες αφορούν κινητικές εκδηλώσεις. Αυτό το είδος κρίσης είναι γνωστό ως «Jacksonian» και

εκδηλώνεται ως κλονική δραστηριότητα η οποία έχει ως σημείο εκκίνησης το χέρι και στη συνέχεια εξαπλώνεται μέχρι το σύστοιχο βραχίονα, τον ώμο, το πρόσωπο, και το πόδι.

Επιπλέον, συχνό είναι μετά την εστιακή κρίση να λάβουν χώρα μετακρισικά συμπτώματα παράλυσης των μελών που εμπλέκονται στην κρίση η οποία μπορεί να διαρκέσει από λεπτά μέχρι ώρες (παράλυση Todd). Επιπροσθέτως, ένας άλλος τύπος εστιακών κρίσεων με κινητικές εκδηλώσεις ξεκινάει από την περιοχή της γλώσσας περιλαμβάνοντας ασυνάρτητη ομιλία ή παύση.

Ακόμα, οι versive απλές εστιακές κρίσεις αποτελούν μια άλλη εκδήλωση και προέρχονται από το ραχιαίο έξω μετωπιαίο φλοιό περιλαμβάνοντας το κεφάλι, το μάτι αλλά και δυσκαμψία κορμού. Ακόμα, οι απλές εστιακές κρίσεις όπως αναφέρεται μπορεί να περιλαμβάνουν και συμπτώματα τα οποία προέρχονται από το αυτόνομο νευρικό σύστημα όπως καθίστανται για παράδειγμα η ναυτία, ο εμετός, η εφίδρωση, η ανόρθωση των τριχών, η διαστολή της κόρης, η ωχρότητα η έξαψη, οι βορβορυγμοί και η ακράτεια.

Επιπρόσθετα, οι εν λόγω κρίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν και σωματοαισθητικά συμπτώματα τα οποία προέρχονται από την μετακεντρική έλικα και περιλαμβάνουν την αίσθηση εστιακών παραισθησιών όπως τσίμπημα βελόνας, μούδιασμα, θερμότητα, ηλεκτρικό σοκ. Οι αισθήσεις είναι δυνατόν να εξαπλωθούν όπως συμβαίνει και στις Jacksonian επιληπτικές κρίσεις (sensory Jacksonian march). Επίσης, οι οπτικές κρίσεις πηγάζουν από τον πρωτοταγή οπτικό φλοιό και αφορούν οπτικές ψευδαισθήσεις όπως για παράδειγμα φώτα που αναβοσβήνουν, κηλίδες, αστέρια, ή κύκλους από χρωματιστό φως. Ακόμα, κάποιες φορές λαμβάνουν χώρα και περισσότερο πολύπλοκες ψευδαισθήσεις όπως η θέαση προσώπων ή σκηνών. Μετά την περίοδο της οπτικής κρίσης μπορεί να ακολουθήσει μετακρισικό σκοτάδι με αποτέλεσμα την απουσία όρασης εκείνο το διάστημα. Επιπρόσθετα, όσον αφορά τις σωματοαισθητικές κρίσεις περιλαμβάνουν και τις ακουστικές επιληπτικές κρίσεις οι οποίες προκαλούνται από την άνω κροταφική έλικα και την περιοχή του Heschl και εκδηλώνονται

με ακουστικά φαινόμενα όπως βούισμα, κουδούνισμα, παραμόρφωση του ήχου, άκουσμα λέξεων ή μουσικής. Μια, άλλη εκδήλωση αφορά τις οσφρητικές κρίσεις οι οποίες περιγράφονται με δυσάρεστες οσμές όπως ο καπνός και η καύση καουτσούκ. Οι γευστικές κρίσεις παρουσιάζονται με ευχάριστες ή δυσάρεστες γεύσεις όπως μια μεταλλική γεύση ή με κάποια γλυκιά ή αλμυρή.

Τέλος, οι απλές εστιακές επιληπτικές κρίσεις μπορεί να περιλαμβάνουν και εκδηλώσεις ψυχικών φαινομένων. Συγκεκριμένα, μπορεί να είναι δυσφασικά φαινόμενα όπως δυσλειτουργία στην έκφραση και την κατανόηση της γλώσσας, επανάληψη μιας λέξης ή φράσης, παλιλαλία (επανάληψη δικών του λέξεων). Ακόμα, δυσμνησιακά φαινόμενα τα οποία περιγράφονται με διαταραχές της μνήμης, flashback, déjà vu και πανοραμική όραση. Άλλες γνωστικές διαταραχές παραδείγματος χάριν στρεβλή αίσθηση του χρόνου, ονειρική κατάσταση και αίσθηση μη πραγματικότητας. Συναισθηματικά συμπτώματα τα οποία περιλαμβάνουν χαρά, φόβο, ή θυμό που εμφανίζονται στις κρίσεις εν απουσία περιβαλλοντικού ερεθίσματος διαρκώντας δευτερόλεπτα έως λεπτά. Τέλος, περιλαμβάνουν ψευδαισθήσεις οι οποίες μπορεί να οδηγήσουν στη διαστρέβλωση της πραγματικότητας.

Οι σύνθετες εστιακές κρίσεις (complex partial seizures) είναι εκείνες στις οποίες παρουσιάζεται διαταραχή στη συνείδηση του ατόμου. Κατά την περίοδο της κρίσης οι ασθενείς φαίνεται ότι δεν είχαν μνήμη για όσα διαδραματίστηκαν εκείνη τη στιγμή (Rudzinski, & Shih, 2010). Όσον αφορά την έννοια της συνείδησης, τα ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι στους ασθενείς με σύνθετες εστιακές κρίσεις λαμβάνουν χώρα μεταβολές στις περισσότερες διαστάσεις της συνείδησης. Δηλαδή, έχουν βρεθεί επιδράσεις τόσο στο επίπεδο όσο και στο περιεχόμενο της συνείδησης. Ως επίπεδο ορίζεται το εύρος των συνθηκών που ποικίλλουν από την εγρήγορση ως το κώμα. Ενώ, το περιεχόμενο της συνείδησης αφορά τις αισθήσεις, τα συναισθήματα, τις μνήμες.

Τα δεδομένα έχουν προκύψει από τις αναφορές των ατόμων που βίωσαν τις κρίσεις καθώς πέρα από την ιατρική γνώση εξίσου σημαντική είναι και η συμβολή των εμπειριών των υποκειμένων κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, δείχνουν ότι οι διαστρεβλωμένες καταστάσεις της συνείδησης περιλαμβάνουν τροποποιημένες εμπειρίες όσον αφορά την αίσθηση του χρόνου και την αντίληψη.

Επιπρόσθετα, οι ασθενείς απορροφώνται και επικεντρώνονται σε αυτά που βιώνουν με αποτέλεσμα να διακρίνεται μια δυσκολία μετατόπισης της προσοχής τους. Δηλαδή, με άλλα λόγια, παρουσιάζεται μια έντονη εστίαση στην εμπειρία της κρίσης επισημαίνοντας ότι επηρεάζονται πτυχές της προσοχής κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης . (Johanson, Valli, Revonsuo, Chaplin, & Wedlund, 2008). Συμπληρωματικά, οι αλλοιωμένες αισθήσεις και αντιλήψεις αποτελούν βασικό γνώρισμα των μερικών σύνθετων επιληπτικών κρίσεων και γι' αυτό τα εν λόγω ευρήματα έρχονται σε συμφωνία και με άλλα ερευνητικά δεδομένα τα οποία εξέτασαν τη συνείδηση των ασθενών κατά τη διάρκεια των κρίσεων (Johanson, Valli, Revonsuo, & Wedlund, 2008. Cavanna, et al., 2008).

Ωστόσο, παρόλο που το περιεχόμενο της συνείδησης φαινόταν διαστρεβλωμένο παραδόξως οι ασθενείς γνώριζαν ότι αυτό που βιώνουν εκείνη τη στιγμή δεν ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα, δηλαδή ήταν ενήμεροι ότι οι εμπειρίες τους αποτελούσαν ψευδαισθήσεις. Αυτό μπορεί να εξηγηθεί, από το επίπεδο ενεργοποίησης του προμετωπιαίου φλοιού κατά τη διάρκεια των κρίσεων, ο οποίος είναι υπεύθυνος για τον έλεγχο των γνωστικών διαδικασιών (Campora, & Kochen, 2016. Johanson, Valli, Revonsuo, & Wedlund, 2008). Αντιθέτως, στην περίπτωση των ονείρων η περιοχή του προμετωπιαίου φλοιού είναι ανενεργή κατά τη διάρκεια του ύπνου REM με αποτέλεσμα το άτομο που ονειρεύεται να μην αντιλαμβάνεται ότι πρόκειται για ψευδαισθήση και όχι για πραγματικό γεγονός (Revonsuo, & Salmivalli, 1995).

Συνοψίζοντας, τα κλινικά χαρακτηριστικά των σύνθετων εστιακών κρίσεων εξαρτώνται από την περιοχή η οποία επηρεάζεται από την ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα. Συνήθως, πηγάζουν από το μετωπιαίο και τον κροταφικό λοβό αλλά μπορεί και να προέρχονται από το βρεγματικό και τον ινιακό λοβό. Συγκεκριμένα, οι σύνθετες εστιακές κρίσεις μπορούν να ξεκινήσουν ως απλές εστιακές κρίσεις και να εξελιχθούν σε σύνθετες έπειτα από βλάβη στη συνείδηση του ασθενούς. Ωστόσο, μπορεί να παρουσιάζονται εξ αρχής ως σύνθετες εστιακές κρίσεις όταν από την έναρξη περιγράφεται βλάβη στη συνείδηση του ατόμου. (Rudzinski,& Shih,2010). Ακόμα, στη διάρκεια μιας σύνθετης επιληπτικής κρίσης ο ασθενής μπορεί να παρουσιάζει παρεκκλίσεις συμπεριφοράς (αυτοματισμούς) οι οποίες αν και φαίνονται να γίνονται με τη θέληση του εμφανίζονται ασυνείδητα. Τέλος, υπάρχουν οι εστιακές κρίσεις οι οποίες ξεκινούν ως εστιακές (απλές οι σύνθετες) και εξελίσσονται ως δευτερογενώς γενικευμένες (Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, 1981).

1.2.2 Γενικευμένες κρίσεις

Οι γενικευμένες κρίσεις είναι εκείνες στις οποίες η κλινική εικόνα αλλά και τα δεδομένα από τα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματα φανερώνουν τη συμμετοχή και των δύο ημισφαιρίων στην εξέλιξη των κρίσεων. Ακόμα, στους ασθενείς με γενικευμένες κρίσεις παρουσιάζεται διαταραχή στη συνείδηση τους όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των σύνθετων εστιακών κρίσεων. Αποτελέσματα ερευνών έχουν δείξει ότι η διατάραξη της συνείδησης των ατόμων φανερώνει κοινά ανατομικά στοιχεία μεταξύ των σύνθετων εστιακών και των γενικευμένων κρίσεων. Συγκεκριμένα, παρόλες τις διαφορές που υπάρχουν, δεδομένα τεχνικών νευροαπεικόνισης δείχνουν ότι αυτοί οι τύποι συγκλίνουν σε ένα κοινό σύνολο δομών, περιλαμβάνοντας το μετωπιαίο και το βρεγματικό λοβό, μέσω διαφορετικού μηχανισμού, οι οποίοι διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στη διαταραχή της συνείδησης (Blumenfeld, 2012).

Ένα τύπο γενικευμένων κρίσεων αποτελούν οι αφαιρέσεις (absence seizures) οι οποίες ξεκινούν αιφνίδια χωρίς προειδοποιητικά συμπτώματα και διαρκούν από μερικά δευτερόλεπτα ως μισό λεπτό. Οι ασθενείς συνήθως κοιτάζουν με ένα κενό, απλανές βλέμμα, είναι απαθείς και μερικές φορές παρουσιάζεται σύντομη ανοδική περιστροφή των ματιών. Ακόμα, μετά την κρίση επικρατεί λίγη σύγχυση αλλά ο ασθενής επανέρχεται συνήθως στις δραστηριότητες που πραγματοποιούσε πριν την εμφάνιση της. Επιπρόσθετα, ένα κύριο χαρακτηριστικό των εν λόγω κρίσεων είναι ότι υπάρχει έντονη δυσλειτουργία στις γνωστικές ικανότητες και στη συνείδηση του ατόμου.

Συμπληρώνοντας, αναγνωρίζονται πέντε υποκατηγορίες αφαιρέσεων. Ειδικότερα διακρίνονται σε αφαιρέσεις με βλάβη μόνο στη συνείδηση, ήπιες κλονικές, ατονικές κρίσεις, τονικές και κρίσεις με αυτοματισμούς. Όσον αφορά τις κλονικές κρίσεις η κλινική εικόνα των ασθενών παρουσιάζει κλονικές κινήσεις των βλεφάρων, επιδράσεις στη γωνία του στόματος και λιγότερο συχνά κινήσεις στα άνω άκρα. Από την άλλη πλευρά στις ατονικές υπάρχει επίδραση στη στάση του σώματος με τον κορμό να γέρνει προς τα εμπρός, το κεφάλι να πέφτει και τα χέρια να χαλαρώνουν. Ωστόσο, οι πτώσεις είναι σπάνιες. Ακόμα, σχετικά με τις τονικές κρίσεις παρουσιάζεται σύσπαση στους μυς του κορμού η οποία επεκτείνεται μέχρι και τον αυχένα. Τέλος, στις κρίσεις με αυτοματισμούς ο ασθενής επαναλαμβάνει κάποιες συμπεριφορές μερικές φορές και άσκοπα όπως για παράδειγμα δαγκώνει τα χείλη του, ξύσιμο, τρίψιμο και άλλα (Rudzinski & Shih, 2010).

Μια άλλη κατηγορία των γενικευμένων κρίσεων είναι οι τονικο-κλονικές (tonic-clonic seizures) οι οποίες είναι γνωστές και ως grand mal κρίσεις. Κύριο γνώρισμα τους αποτελεί η απότομη και βαθιά απώλεια της συνείδησης καθώς τα άτομα δεν ανταποκρίνονται καθόλου στα εξωτερικά ερεθίσματα και μοιάζουν σαν να βρίσκονται σε κωματώδη κατάσταση αλλά με ανοιχτά μάτια (McPherson et al., 2012). Ακόμα, η πρώτη φάση αφορά την τονική σύσπαση των μυών η οποία ακολουθείται από επιληπτική κραυγή και το στόμα κλείνει βίβια με

ενδεχόμενο ο ασθενής να δαγκώσει τη γλώσσα του. Στη συνέχεια επέρχεται η κλονική φάση η οποία χαρακτηρίζεται από σπασμούς οι οποίοι είναι έντονης έντασης στην αρχή και στη συνέχεια επιβραδύνονται συμπεριλαμβάνοντας και αναπνευστική δυσκολία. Επιπρόσθετα, υπάρχει πιθανότητα για ακράτεια ούρων του ατόμου. Μετά το πέρας της κρίσης ο ασθενής μένει αναίσθητος για ένα σύντομο χρονικό διάστημα και επαναφέρεται στη συνέχεια. Επιπλέον όταν πρόκειται για δευτεροπαθή εξέλιξη εστιακής κρίσης παρουσιάζονται πρόδρομα συμπτώματα αύρας τα οποία προειδοποιούν το άτομο.

Οι μυοκλονικές κρίσεις (myoclonic seizures) είναι γενικευμένες κρίσεις οι οποίες χαρακτηρίζονται από σύντομες, σπασμωδικές, ακούσιες κινήσεις του κεφαλιού του κορμού ή των άκρων. Ακόμα, είναι πιθανόν να περιλαμβάνουν ολόκληρο το σώμα ή να περιορίζονται σε συγκεκριμένα μέρη του σώματος ή ακόμα και σε εστιασμένες μυϊκές ομάδες. Τείνουν να συμβαίνουν στο διάστημα κοντά στην έναρξη του ύπνου και κατά την αφύπνιση.

Οι τονικές κρίσεις (tonic seizures) είναι σύντομες και συνεπάγεται αύξηση του μυϊκού τόνου στο λαιμό και το πρόσωπο με αποτέλεσμα να οδηγούν σε πτώσεις και τραυματισμούς στο κεφάλι. Διαρκούν από δέκα δευτερόλεπτα ως ένα λεπτό, δηλαδή περισσότερο χρόνο από τις αφαιρέσεις. Αντιθέτως, οι ατονικές κρίσεις (atonic seizures) χαρακτηρίζονται από απώλεια μυϊκού τόνου. Η εν λόγω απώλεια περιορίζεται σε συγκεκριμένες μυϊκές ομάδες με αποτέλεσμα την πτώση της κεφαλής ή του σώματος στο έδαφος. Οι συγκεκριμένες κρίσεις διαρκούν λιγότερο από πέντε δευτερόλεπτα και λαμβάνει χώρα ελάχιστη μετακριτική σύγχυση. Τέλος, οι κλονικές κρίσεις (clonic seizures) χαρακτηρίζονται από επαναλαμβανόμενα κλονικά τινάγματα τα οποία συνοδεύονται από απώλεια συνείδησης. Εκδηλώνονται κυρίως στα νεογνά και τα μικρά παιδιά.

Ακόμα, μια άλλη κατηγορία κρίσεων είναι οι μη ταξινομημένες κρίσεις (είτε εστιακές είτε γενικευμένες) οι οποίες είναι δύσκολο να κατηγοριοποιηθούν λόγω ελλιπών στοιχείων. Ένα παράδειγμα κρίσεων που εμπίπτει στην εν λόγω κατηγορία αφορά τις κρίσεις οι οποίες

παρουσιάζονται συχνά στα βρέφη έπειτα από εκδήλωση υψηλού πυρετού (Rudzinski & Shih, 2010).

1.3. Ταξινόμηση Επιληψιών

Τα είδη των επιληψιών διακρίνονται με βάση αιτιολογικούς παράγοντες που έχουν προκύψει μέσω δεδομένων της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου και του ιστορικού των ασθενών. Ειδικότερα, η κατηγοριοποίηση των επιληψιών έχει βελτιώσει την επικοινωνία μεταξύ των ειδικών αλλά παράλληλα αποτελεί καθοριστικό παράγοντα της πρόγνωσης και της πορείας της διαταραχής. Συγκεκριμένα διακρίνονται τρεις βασικές κατηγορίες: η ιδιοπαθής επιληψία, η συμπτωματική και η κρυπογενής οι οποίες διαιρούνται σε υποκατηγορίες ανάλογα με το είδος των επιληπτικών κρίσεων που τις χαρακτηρίζει.

Η ιδιοπαθής επιληψία (idiopathic) αναφέρεται στις περιπτώσεις που υπάρχει προδιάθεση για την εκδήλωση της διαταραχής, δηλαδή η αιτιολογία αφορά γενετικούς παράγοντες εν απουσία εγκεφαλικής βλάβης. Αφορούν το μεγαλύτερο ποσοστό των ατόμων που υποφέρουν από τη διαταραχή και οφείλεται κυρίως σε γενετικές μεταλλάξεις των ιοντικών διαύλων αλλά ενδέχεται να υπάρχει παραπάνω από μία γενετική ανωμαλία στον ασθενή. Οι γενετικοί παράγοντες θα αναλυθούν εκτενώς στη συνέχεια (Engel, 2001).

Στις εστιακές ιδιοπαθείς επιληψίας περιλαμβάνονται οι καλοήθεις παιδικές επιληψίες στις οποίες τα δεδομένα από το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα υποδεικνύουν επιδράσεις στη περιοχή του κροταφικού και του ινιακού λοβού. Ενώ, στις γενικευμένες πρόκειται για καλοήθης μυοκλονική επιληψία της βρεφικής και παιδικής ηλικίας και αφαιρέσεις στο ίδιο ηλικιακό εύρος. Ακόμα, παρουσιάζονται και γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις τη στιγμή που ο ασθενής ξυπνάει.

Επίσης, η επόμενη κατηγορία των επιληπτικών συνδρόμων αφορά τις συμπτωματικές επιληψίες στις οποίες οι παράγοντες είναι επίκτητοι. Για παράδειγμα πρόκειται για εμφάνιση επιληψίας έπειτα από την παρουσία κάποιου εξωτερικού παράγοντα όπως εγκεφαλικό τραύμα, εγκεφαλικό επεισόδιο ή όγκο. Συγκεκριμένα, αρχικά, σχετικά με τις εστιακές συμπτωματικές επιληψίες περιλαμβάνεται η χρόνια προοδευτική εστιακή επιληψία της παιδικής ηλικίας (Kojewnikow's syndrome). Ακόμα, αφορά επιληψίες οι οποίες διακρίνονται ανάλογα με το σημείο βλάβης που έχει υποστεί ο λοβός ο οποίος συμμετέχει στη εμφάνιση των κρίσεων. Συγκεκριμένα, γίνεται λόγος για επιληψία κροταφικού λοβού, ινιακού, βρεγματικού και μετωπιαίου λοβού. Επιπρόσθετα, η κατηγορία των γενικευμένων συμπτωματικών επιληπτικών συνδρόμων περιλαμβάνει την πρόωρη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια και την πρόωρη βρεφική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια με καταστολή.

Τέλος, η κρυπτογενής επιληψία αναφέρεται στις κατηγορίες των επιληψιών οι οποίες θεωρούνται συμπτωματικές αλλά η αιτιολογία δεν είναι γνωστή. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνει το σύνδρομο West, το σύνδρομο Lennox-Gastaut το οποίο εμφανίζεται πριν τα οχτώ έτη με σημείο αιχμής τα τρία με πέντε έτη. Χαρακτηρίζεται από πολλαπλούς τύπους κρίσεων και συνοδεύεται από νοητική υστέρηση. Ακόμα, μπορεί να εξελιχθεί από το σύνδρομο West αλλά η διάγνωση καθίσταται δύσκολη διότι δεν παρουσιάζονται όλα τα συμπτώματα εξ' αρχής. (Rudzinski & Shih, 2010).

Κλείνοντας, ο Shorvon κάνει αναφορά και για ένα άλλο είδος επιληψίας χρησιμοποιώντας τον όρο «προκλητή». Σε αυτή την κατηγορία συγκαταλέγονται οι κρίσεις στις οποίες κυρίαρχο ρόλο διαδραματίζει κάποιος περιβαλλοντικός παράγοντας χωρίς μεταβολές σε νευροανατομικό επίπεδο. Ως παράδειγμα αναφέρει την αντανακλαστική επιληψία στην οποία ο πιο συχνός τύπος είναι η φωτοευαίσθητη επιληψία που εμφανίζεται εξαιτίας φώτων που αναβοσβήνουν (Shorvon, 2011).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΔΕΥΤΕΡΟ : ΑΙΤΙΟΠΑΘΟΓΕΝΕΙΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Το παρόν κεφάλαιο ασχολείται με το ζήτημα των παραγόντων οι οποίοι μπορούν να οδηγήσουν στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Αρχικά γίνεται μια εκτενής αναφορά ,βασισμένη σε παλιότερα αλλά και πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα, στους γενετικούς παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την εμφάνιση της διαταραχής. Συγκεκριμένα, έχουν εντοπιστεί πολλά γονίδια τα οποία θεωρούνται υπεύθυνα εστιάζοντας κυρίως σε γονίδια που κωδικεύουν ιοντικούς διαύλους. Υπάρχουν μεταλλάξεις τόσο στους τασεο-ελεγχόμενους διαύλους όσο και στους προσδετο-ελεγχόμενους. Ωστόσο, αναφέρονται και άλλα γονίδια τα οποία διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση κάποιων ειδών επιληπτικών κρίσεων και δεν αφορούν μεταλλάξεις σε ιοντικούς διαύλους. Στη συνέχεια γίνεται αναφορά και στους περιβαλλοντικούς παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με τη διαταραχή καθώς οι επιληπτικές κρίσεις δεν αφορούν μόνο τη γενετική προδιάθεση.

Σκοπός της συγγραφής του κεφαλαίου είναι η τόσο η γνώση των γονιδίων και των περιβαλλοντικών παραγόντων, όσο και κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τις επιληπτικές κρίσεις. Ακόμα, το εν λόγω κεφάλαιο κρίνεται ιδιαίτερα σημαντικό διότι συμβάλει στην επιλογή της κατάλληλης θεραπείας των ασθενών με αποτέλεσμα τη βελτίωση της καθημερινότητας τους.

2.1 Γενετικοί Παράγοντες

Η εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων είναι αποτέλεσμα πολλών παραγόντων καθώς οφείλεται στη διατάραξη της φυσιολογικής δραστηριότητας των νευρώνων είτε υφίσταται βλάβη ο εγκέφαλος είτε πρόκειται για γενετικούς παράγοντες. Ωστόσο, τα αποτελέσματα ερευνών δείχνουν ότι η γενετική προδιάθεση διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην εμφάνιση των επιληψιών. Συγκεκριμένα, οι ιδιοπαθείς επιληψίες οι οποίες απασχολούν ένα σημαντικό τμήμα των ασθενών με επιληψία είναι εκείνες οι οποίες σχετίζονται άμεσα με το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου.

Όπως είχε αναφερθεί ήδη και στο προηγούμενο κεφάλαιο είναι πολλοί οι τύποι επιληψιών οι οποίοι εμπίπτουν στην κατηγορία των ιδιοπαθών γι' αυτό το λόγο και είναι δύσκολη η αναφορά σε επιδημιολογικά στοιχεία. Ωστόσο, σχετικά με τις γενικευμένες ιδιοπαθείς επιληψίες στο σύνολο υπολογίζεται ότι απασχολούν περίπου το 15-20% του συνολικού πληθυσμού που έχει διαγνωστεί με επιληψία, αν και ο επιπολασμός της διαταραχής είναι ένα ζήτημα το οποίο είναι δύσκολο να διερευνηθεί (Jallon, & Latour, 2005).

Αξίζει να αναφερθεί, ότι οι μελέτες στους διδύμους παρέχουν μια αποτελεσματική μέθοδο για την εξέταση της σημασίας των γενετικών και των περιβαλλοντικών παραγόντων στην αιτιολογία των διαταραχών. Γι' αυτό το λόγο, πολλοί ερευνητές έχουν μελετήσει περιπτώσεις διδύμων για την καλύτερη κατανόηση των γενετικών επιδράσεων στην εκδήλωση της επιληψίας. Συγκεκριμένα, ο Corey και οι συνεργάτες του μελέτησαν ζευγάρια διδύμων στα οποία υπήρχε ιστορικό επιληψίας είτε στο ένα μέλος είτε και στα δύο και βρήκαν περίπου τρεις φορές μεγαλύτερο ποσοστό αντιστοιχίας στους μονοζυγωτικούς δίδυμους σε σύγκριση με τους διζυγωτικούς δίδυμους. Τα αποτελέσματά τους υποδεικνύουν ότι οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην έκφραση της επιληψίας (Corey, Berg, Pellock, Solaas, Nance & DeLorenzo 1991).

Επιπρόσθετα, αν και έχει βρεθεί ότι οι γενετικοί παράγοντες συμβάλουν στον κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας, ωστόσο, δεν έχει διευκρινιστεί επαρκώς ο ρόλος τους όσον αφορά μεμονωμένα τα είδη της επιληψίας. Συγκεκριμένα, ερευνητές οι οποίοι εξέτασαν ομάδες διδύμων αφενός βρήκαν μεγαλύτερη συμφωνία στην εκδήλωση της διαταραχής στις περιπτώσεις των μονοζυγωτικών, όπως ακριβώς έχει αναφερθεί και στα προηγούμενα στοιχεία. Αφετέρου, βρέθηκε ότι οι γενετικοί παράγοντες διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο όσον αφορά την εκδήλωση των αφαιρέσεων της παιδικής και νεανικής ηλικίας, τις μυοκλονικές κρίσεις αλλά και τις ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες. Ωστόσο, βρέθηκε ότι το γενετικό υπόβαθρο σχετίζονταν μεν αλλά σε μικρότερο βαθμό με την εμφάνιση κρίσεων *grand mal* κατά την αφύπνιση και με τις κρυπτογενείς γενικευμένες επιληψίες (Corey, Pellock, Kjeldsen, & Nakken, 2011).

Επιπλέον, τα αποτελέσματα του Corey και των συνεργατών του έρχονται σε συμφωνία και με πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, φαίνεται να υπάρχει ισχυρή γενετική συμβολή και στις υποκατηγορίες των πυρετικών σπασμών τόσο στην περίπτωση των απλών πυρετικών σπασμών όσο και στην περίπτωση των σύνθετων. Ο ρόλος των γενετικών παραγόντων επιβεβαιώθηκε από το γεγονός ότι στην ομάδα των μονοζυγωτικών διδύμων παρατηρήθηκε μεγαλύτερη συμφωνία στην εμφάνιση των πυρετικών σπασμών σε σύγκριση με την περίπτωση των διζυγωτικών (Eckhaus et al., 2013).

Επίσης, αξίζουν να αναφερθούν και τα αποτελέσματα του Seinfeld και των συνεργατών του, σχετικά με το γενετικό υπόβαθρο στους πυρετικούς επιληπτικούς σπασμούς. Ειδικότερα, αφενός υπήρχε υψηλό ποσοστό αντιστοιχίας εμφάνισης πυρετικών σπασμών στους μονοζυγωτικούς δίδυμους επισημαίνοντας την επίδραση των γενετικών παραγόντων. Αφετέρου, τα εν λόγω στοιχεία αναφέρουν ότι οι απλοί πυρετικοί σπασμοί είναι εκείνοι οι οποίοι αυξάνουν περισσότερο τον κίνδυνο εμφάνισης κρίσεων, σε σύγκριση με τους σύνθετους. Ωστόσο, σε αυτή την περίπτωση απαραίτητη προϋπόθεση για να εμφανιστούν οι

κρίσεις είναι η παρουσία ενός εξωτερικού παράγοντα, του πυρετού. Επομένως, οι πυρετικοί σπασμοί αποτελούν χαρακτηριστικό παράδειγμα της αλληλεπίδρασης των γενετικών και περιβαλλοντικών παραγόντων, στην εμφάνιση της διαταραχής (Seinfeld, Pellock, Kjeldsen, Nakken, & Corey, 2015).

2.1.1 Μεταλλάξεις Ιοντικών Διαύλων

Τα αποτελέσματα από τις μελέτες των μονοζυγωτικών διδύμων φανερώνουν την επίδραση της κληρονομικότητας στην εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, οι ιδιοπαθείς επιληψίες, όπως αναφέρθηκε, σχετίζονται άμεσα με το γενετικό υπόβαθρο του ατόμου. Ακόμα, οι επιληπτικές κρίσεις είναι αποτέλεσμα της υπερδιέγερσης των νευρώνων και πολλές φορές η αιτία που την προκάλεσε είναι άγνωστη. Ωστόσο, οι επιληψίες ως επί το πλείστο είναι πολυγονιαδικές με αποτέλεσμα η μετάλλαξη οποιουδήποτε γονιδίου ενός ατόμου να συνεισφέρει στη συνολική κληρονομικότητα της διαταραχής. Επιπρόσθετα, στα περισσότερα είδη ιδιοπαθών επιληψιών, τα γενετικά ελλείμματα έχουν προσδιοριστεί, με επίκεντρο εκείνα τα οποία επηρεάζουν τους ιοντικούς διαύλους (Mulley, Scheffer, Harkin, Berkovic, & Dibbens, 2005. Steinlein, 2004).

Ειδικότερα, μεταλλάξεις έχουν παρουσιαστεί στους τασεο-ελεγχόμενους ιοντικούς διαύλους και κυρίως στους διαύλους Νατρίου (Na^+) και Καλίου (K^+) οι οποίοι διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο στη διάδοση των ηλεκτρικών σημάτων στα νευρικά κύτταρα και κατ' επέκταση στην επικοινωνία μεταξύ των νευρώνων. Ακόμα, μεταλλάξεις έχουν αναφερθεί και σε άλλη κατηγορία ιοντικών διαύλων, τους προσδετο-ελεγχόμενους οι οποίοι ανοίγουν έπειτα από τη σύνδεσή τους με κάποιο πρόσδεμα. Συγκεκριμένα, σε αυτούς συμπεριλαμβάνονται ο διάυλος του GABA_A υποδοχέα και ο διάυλος του νικοτινικού υποδοχέα ακετυλοχολίνης (Berkovic, Mulley, Scheffer, & Petrou, 2006). Αξίζει, να προστεθεί, ότι έχει βρεθεί στις μελέτες οι οποίες εξετάζουν τα γενετικά μοντέλα των

ιδιοπαθών επιληψιών στα τρωκτικά, ότι τα γονίδια τα οποία είναι υπεύθυνα στην έκφραση της διαταραχής αφορούν μεταλλάξεις στους ιοντικούς διαύλους, όπως ακριβώς συμβαίνει και στην περίπτωση των ανθρώπων (Noebels, 2003).

Επιπρόσθετα, τα ερευνητικά αποτελέσματα δείχνουν ότι αφενός η κληρονομικότητα μπορεί να είναι μονογονιδιακή και η μετάλλαξη η οποία έχει ανιχνευτεί να είναι επαρκής για τον προσδιορισμό του φαινότυπου της διαταραχής. Αφετέρου, ενδεχομένως να είναι πολυγονιδιακή με αποτέλεσμα ο φαινότυπος να προσδιορίζεται από δευτερεύοντα γενετικά ελλείμματα και η κληρονομικότητα να καθίσταται πολύπλοκη. Επίσης, βάση των ερευνητικών δεδομένων φαίνεται ότι έχουν αναγνωριστεί κάποια γονίδια επιληψίας τα οποία είναι υπεύθυνα για την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων στα διάφορα είδη της διαταραχής. Ωστόσο, φαίνεται ότι ένα μικρό ποσοστό των ιδιοπαθών επιληψιών ανήκει στη κατηγορία των μονογονιδιακών.

Συγκεκριμένα, το σύνδρομο των καλοηθών οικογενών νεογνικών σπασμών (BFNS) το οποίο χαρακτηρίζεται από κρίσεις τις πρώτες ημέρες της ζωής και εξαφανίζεται σε μερικούς μήνες (λίγα παιδιά εμφανίζουν κρίσεις στη μετέπειτα ζωή τους) έχει βρεθεί ότι οφείλεται σε μεταλλάξεις στο γονίδιο *KCNQ2* που κωδικεύει το διαύλο K^+ και κάποιες περιπτώσεις οφείλονται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *KCNQ3* (Weber, & Lerche, 2008). Ειδικότερα, οι διαύλοι του καλίου διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην ικανότητα του κυττάρου να μεταδίδει ηλεκτρικά σήματα, δηλαδή στη διεγερσιμότητα του κυττάρου. Ακόμα, οι διαύλοι οι οποίοι σχετίζονται με το *KCNQ2* γονίδιο μεταδίδουν ένα συγκεκριμένο τύπο ηλεκτρικού σήματος το οποίο ονομάζεται «M-current» το οποίο συμβάλει στο να μην παραμένει συνεχώς ενεργός ο νευρώνας καθώς τον εμποδίζει από το να συνεχίζει να στέλνει μηνύματα σε άλλους νευρώνες (Delmas, & Brown, 2005). Επομένως, μεταλλάξεις στο γονίδιο *KCNQ2* επηρεάζουν τη λειτουργία του «M-current» διαταράσσοντας τη μετάδοση των ηλεκτρικών σημάτων (Borgatti et al., 2004). Η μείωση των ιόντων καλίου εξηγεί την

εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων, καθώς υπάρχει εκπόλωση της μεμβράνης (αυξάνεται το δυναμικό στο εσωτερικό του κυττάρου) προκαλώντας υπερδιεγερσιμότητα των νευρώνων (Weber, Geiger, Kämpchen, Landwehrmeyer, Sommer, & Lerche, 2006).

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι στους ασθενείς με το σύνδρομο των καλοηθών οικογενών νεογνικών σπασμών (BFNS) περιγράφονται κυρίως μεταλλάξεις στο γονίδιο KCNQ2. Ενώ, αντίθετα, μεταλλάξεις στο γονίδιο KCNQ3 σπάνια περιγράφονται. Ωστόσο, αποτελέσματα ερευνητών οι οποίοι εξέτασαν την περίπτωση δύο αδερφών οι οποίοι παρουσίαζαν μεταλλάξεις KCNQ3, η κλινική τους πορεία χαρακτηριζόταν από επαναλαμβανόμενες κρίσεις πέρα από την τυπική ηλικία των BFNS σε συνδυασμό με διανοητική αναπηρία (Miceli et al., 2015).

Επιπρόσθετα, κλινικές ομοιότητες με το προηγούμενο σύνδρομο παρουσιάζονται στην περίπτωση των καλοηθών οικογενών νεογνικών/βρεφικών σπασμών (BFNIS). Σε αυτή την περίπτωση, το σύνδρομο συνοδεύεται από συνδυασμό νεογνικών και βρεφικών κρίσεων. Η έναρξη των κρίσεων κυμαίνεται από τη νεογνική περίοδο ως τις αρχές της βρεφικής ηλικίας ενώ με το πέρασμα του πρώτου έτους δεν εκδηλώνεται καμία περαιτέρω κρίση.

Συγκεκριμένα, όσον αφορά τους σπασμούς στη βρεφική ηλικία εμφανίζονται κυρίως σε ηλικία έξι μηνών. Ενώ, συνήθως, φαίνεται ότι η ηλικία έναρξης κυμαίνεται περίπου στους πρώτους 3 ως 9 μήνες ζωής. Ωστόσο, παρά τις κλινικές ομοιότητες των συνδρόμων, τα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι διαφέρουν στο γενετικό υπόβαθρο. Ειδικότερα, παρουσιάζονται μεταλλάξεις στο SCN2A γονίδιο το οποίο κωδικεύει μία από τις α -υπομονάδες των τασεο-ελεγχόμενων διαύλων νατρίου (Na^+). Η αναγνώριση των γονιδίων τα οποία σχετίζονται με την εκδήλωση των κρίσεων διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ταξινόμηση και στο διαχωρισμό των επιληπτικών συνδρόμων που εμφανίζονται στον πρώτο χρόνο ζωής (Berkovic et al., 2004).

Σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα έρχονται και τα ερευνητικά δεδομένα του Grinton και των συνεργατών του, οι οποίοι μελέτησαν οικογένειες στις οποίες δύο ή περισσότερα μέλη είχαν εμφανίσει νεογνικούς σπασμούς και σε δύο από αυτές βρέθηκαν μεταλλάξεις στο SCN2A γονίδιο. Συγκεκριμένα, αρχικά οι εν λόγω οικογένειες είχαν θεωρηθεί ότι ανήκαν στην περίπτωση των νεογνικών κρίσεων αλλά αργότερα εντοπίστηκαν μεταλλάξεις στο SCN2A γονίδιο. Αξίζει να προστεθεί ότι τα μέλη των οικογενειών δεν εμφάνισαν τις επιληπτικές κρίσεις στην ίδια ηλικία καθώς σε κάποια μέλη παρουσιάστηκαν στις πρώτες ημέρες της ζωής τους, ενώ σε κάποια μετά το πέρασμα των τριών πρώτων μηνών. Επομένως, η ηλικία έναρξης των επιληπτικών κρίσεων αποτελεί βασικό κλινικό χαρακτηριστικό για την ταξινόμηση του συνδρόμου (Grinton et al., 2015).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά την κατηγορία της γενικευμένης επιληψίας με πυρετικούς σπασμούς (GEFS+) το πρώτο γενετικό έλλειμα το οποίο ανιχνεύτηκε αφορούσε το SCN1B γονίδιο που κωδικεύει την β1-υπομονάδα των τασεο-ελεγχόμενων διαύλων Νατρίου (Wallace et al., 1998). Συγκεκριμένα, σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα του, ο Wallace και οι συνεργάτες του το 2002 εξέτασαν ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει το εν λόγω επιληπτικό σύνδρομο και παρατηρήθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1B. Ωστόσο, δεν βρέθηκαν στοιχεία που να εμπλέκουν και το SCN2B γονίδιο στην εκδήλωση του συνδρόμου (Wallace et al., 2002).

Επίσης, όσον αφορά το γενετικό υπόβαθρο του συνδρόμου, ερευνητές οι οποίοι εξέτασαν την περίπτωση μιας οικογένειας από την Κίνα, της οποίας μέλη είχαν εκδηλώσει γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς (GEFS+) κάνουν λόγο για την εμπλοκή και άλλου γονιδίου. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η αιτία η οποία προκάλεσε τη διαταραχή εντοπίζεται στο χρωμόσωμα 2q24 στο οποίο βρίσκεται το γονίδιο SCN1A. Ακόμα, οι γενετικές ανωμαλίες στο γονίδιο SCN1A είχαν ως αποτέλεσμα την παθολογική νευρωνική δραστηριότητα του εγκεφάλου η οποία επιφέρει τις επιληπτικές κρίσεις (Cui et al., 2011).

Επιπρόσθετα, το γονίδιο SCN1A κωδικεύει την α -1 υπομονάδα των τασο-ελεγχόμενων διαύλων Νατρίου (Escayg et al., 2000).

Με τα αποτελέσματα που προέκυψαν από τη μελέτη της οικογένειας από την Κίνα συμφωνούν και τα δεδομένα άλλων ερευνητών οι οποίοι εξέτασαν τις περιπτώσεις άλλων οικογενειών. Ειδικότερα, βρέθηκε ότι οι ασθενείς οι οποίοι είχαν εκδηλώσει τόσο εστιακές όσο και γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις με πυρετικούς σπασμούς εμφάνισαν μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1A (Abou-Khalil et al., 2001). Επιπρόσθετα, περαιτέρω ερευνητικά δεδομένα περιέγραψαν μια οικογένεια στην οποία είχε εκδηλωθεί γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς και αφενός βρέθηκε μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1A , αφετέρου παρατηρήθηκε ετερογένεια όσον αφορά τον φαινότυπο της οικογένειας. Συγκεκριμένα, φαίνεται ότι η ίδια μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1A μπορεί να συνδυαστεί με διαφορετικά επίπεδα φαινοτύπου (Goldberg-Stern et al., 2013). Ακόμα, όσον αφορά τα εν λόγω στοιχεία φαίνεται ότι έρχονται σε συμφωνία με ερευνητικά δεδομένα τα οποία εξέτασαν το φάσμα του γονιδίου SCN1A (Harkin et al., 2007). Ωστόσο, λαμβάνουν χώρα παράγοντες οι οποίοι εξηγούν την ετερογένεια του φαινοτύπου όπως είναι για παράδειγμα οι περιβαλλοντικοί παράγοντες. Ειδικότερα, επιβεβαιώνεται από τα αποτελέσματα μελέτης δύο μονοζυγωτικών διδύμων οι οποίοι αρχικά παρουσίαζαν κοινά στοιχεία όσον αφορά τη συμπτωματολογία της διαταραχής και είχαν εμφανίσει μετάλλαξη στο γονίδιο SCN1A. Ωστόσο, αργότερα ως προς την εξέλιξη της νόσου παρουσιάστηκαν διαφορές, μετά από την εκδήλωση βακτηριακής μηνιγγίτιδας στο ένα από τα δίδυμα. Έτσι, η βακτηριακή μηνιγγίτιδα επηρέασε την κλινική πορεία της διαταραχής (Miyama, Goto, Inoue, & Yamakawa, 2008). Ακόμα , βάση των βιβλιογραφικών δεδομένων, ένας άλλος παράγοντας ο οποίος, σε μερικές περιπτώσεις, είναι σε θέση να εξηγήσει τη μεταβλητότητα του φαινοτύπου είναι οι μωσαϊκές μεταλλάξεις του γονιδίου SCN1A. Ο όρος «μωσαϊκισμός» περιγράφει την παρουσία σε ένα άτομο δύο ή περισσότερων τύπων κυττάρων, τα οποία ενώ προέρχονται από το ίδιο γονιμοποιημένο ωάριο ,έχουν

διαφορετική γενετική σύσταση (Marini, Mei, Helen Cross, & Guerrini, 2006. Shi et al., 2012).

Αξίζει, να προστεθεί ότι γενετικό έλλειμα στο γονίδιο SCN1A εμπλέκεται και στην περίπτωση της βρεφικής μυοκλονικής επιληψίας (σύνδρομο Dravet). Το συγκεκριμένο σύνδρομο έχει βρεθεί ότι χαρακτηρίζεται από ένα ευρύ φάσμα μεταλλάξεων του γονιδίου SCN1A. Ειδικότερα, περιλαμβάνει παρανοηματικές και μη νοηματικές μεταλλάξεις (Depienne et al., 2008. Sugawara, et al., 2002). Επομένως, στην περίπτωση της μυοκλονικής επιληψίας στη βρεφική ηλικία έχουν βρεθεί οι πιο σοβαρές μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN1A , ιδίως εκείνων που οδηγούν σε αποκοπή πρωτεΐνης (Mulley, Scheffer, Harkin, Berkovic, & Dibbens, 2005).

Επιπρόσθετα, σύμφωνα είναι και τα αποτελέσματα από μια μελέτη αδερφών οι οποίοι είχαν εμφανίσει και οι δύο μυοκλονικούς σπασμούς στη βρεφική ηλικία . Και στα δύο αδέλφια, η ανάλυση του DNA έδειξε μετάλλαξη στο εξόνιο 20 του γονιδίου SCN1A. Ωστόσο, η μετάλλαξη πιθανότατα κληρονομήθηκε από τον πατέρα, ο οποίος παρουσίαζε μια πολύ ήπια κλινική εικόνα με ένα μόνο πυρετικό σπασμό και περιστασιακές γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Επιπρόσθετα, φαίνεται ότι τα μέλη της παρούσας οικογένειας παρουσίαζαν διαφορετικούς επιληπτικούς φαινότυπους στις δύο γενεές ,οι οποίοι είναι αποτέλεσμα της μετάλλαξης στο γονίδιο SCN1A. Βέβαια, η φαινοτυπική διακύμανση των μεταλλάξεων SCN1A και γενικότερα η κατανόηση της πολύπλοκης σχέσης μεταξύ του φαινοτύπου και της παθολογικής λειτουργίας του συγκεκριμένου διαύλου νατρίου αποτελεί σημείο εστίασης πολλών ερευνητών (Dimova, Yordanova, Bojinova, Jordanova, & Kremenski, 2010).

Αξίζει να προστεθεί , όπως αναφέρθηκε και παραπάνω, ότι οι μεταλλάξεις αφορούν και τους προσδετο-ελεγχόμενους ιοντικούς διαύλους οι οποίοι ανοίγουν αφού συνδεθούν με κάποιο πρόσδεμα. Συγκεκριμένα, οι GABA υποδοχείς φαίνεται ότι εμπλέκονται σε διάφορες

συμπεριφορές αλλά και παθολογικές καταστάσεις όπως για παράδειγμα στην περίπτωση της εκδήλωσης των επιληπτικών κρίσεων. Τα ερευνητικά δεδομένα τα οποία μελέτησαν περιπτώσεις οικογενειών οι οποίες σχετίζονται με την περίπτωση του συνδρόμου της γενικευμένης επιληψίας με πυρετικούς σπασμούς, έχουν εντοπίσει μεταλλάξεις στη $\gamma 2$ -υπομονάδα του GABA_A υποδοχέα (GABRG2) οι οποίες σχετίζονται με την περίπτωση του συνδρόμου της γενικευμένης επιληψίας με πυρετικούς σπασμούς (Baulac et al., 2001).

Επιπλέον, σύμφωνα με τα αποτελέσματα του Baulac και των συνεργατών του είναι και τα ερευνητικά δεδομένα τα οποία μελέτησαν οικογένειες που τα μέλη τους είχαν εκδηλώσει το σύνδρομο της γενικευμένης επιληψίας με πυρετικούς σπασμούς. Οι ερευνητές σε αυτή την περίπτωση βρήκαν μεταλλάξεις στη $\gamma 2$ -υπομονάδα του GABA_A υποδοχέα. Επομένως, φαίνεται ότι οι μεταλλάξεις στην υπομονάδα του νευροδιαβιβαστή προκαλούν πλήρη ή και η μερική απώλεια της ευαισθησίας του GABA και σχετίζονται με τις οικογένειες στις οποίες έχει εκδηλωθεί το σύνδρομο της γενικευμένης επιληψίας με πυρετικούς σπασμούς (Harkin et al., 2002).

Ο ρόλος του GABA στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων είναι σημαντικός καθώς η μείωση της GABAεργικής νευροδιαβίβασης έχει ως αποτέλεσμα την πρόκληση των σπασμών. Έτσι, έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται και η μετάλλαξη στο γονίδιο GABRD στην εκδήλωση του συνδρόμου. Συγκεκριμένα, το GABRD κωδικεύει την υπομονάδα δ του GABA_A υποδοχέα. Ωστόσο, οι υποδοχείς GABA_A ρυθμίζουν την νευρωνική αναστολή και έτσι η μείωση της GABAεργικής δραστηριότητας έχει ως αποτέλεσμα την υπερδιέγερση των νευρώνων και κατ' επέκτασιν την πρόκληση κρίσεων (Dibbens, et al., 2004). Επομένως, συνοψίζοντας όσον αφορά το σύνδρομο της γενικευμένης επιληψίας με πυρετικούς σπασμούς (GEFS) πρόκειται για ένα σύνδρομο το οποίο χαρακτηρίζεται από φαινοτυπική και γενετική ετερογένεια. Συγκεκριμένα σχετίζεται με μεταλλάξεις στα γονίδια SCN1A, SCN2A, SCN1B τα οποία κωδικεύουν τον τασεο-ελεγχόμενο δίαυλο Νατρίου αλλά και με μεταλλάξεις στα

γονίδια GABRG2 και GABRD του προσδετο- ελεγχόμενου δίαυλου του GABA. Ως εκ τούτου, καθίσταται φανερό ότι εμπλέκονται πολλά γονίδια στην εκδήλωση του συνδρόμου (Sun, et al., 2008).

Επιπρόσθετα, ένα άλλο σύνδρομο στο οποίο έχει βρεθεί γενετική αιτιολογία είναι η αυτοσωματική κυρίαρχη νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού. Συγκεκριμένα, χαρακτηρίζεται από σύντομες επιληπτικές κρίσεις οι οποίες συμβαίνουν συνήθως το βράδυ και συνοδεύονται από κινητικά φαινόμενα όπως για παράδειγμα υπερκινητικές κινήσεις και κλονικούς σπασμούς. Ακόμα, σύμφωνα με τα ερευνητικά δεδομένα, η πρώτη ιοντική μετάλλαξη για το συγκεκριμένο τύπο επιληψίας προσδιορίστηκε στο CHRNA4 γονίδιο που κωδικοποιεί την α4-υπομονάδα του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης (Wang, Liu, Wang, J., & Wu, 2014). Ειδικότερα, έπειτα από εξέταση περιπτώσεων στους οποίους είχε εκδηλωθεί αυτοσωματική κυρίαρχη νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού βρέθηκε ότι προκλήθηκε από μεταλλάξεις στη διαμεμβρανική περιοχή. Επομένως, η μετάλλαξη φαίνεται ότι προκαλεί αλλαγές στη δομή της πρωτεΐνης (Chen et al., 2009).

Ακόμα, αξίζει να προστεθεί ότι επόμενες έρευνες αναφέρουν μεταλλάξεις και στο γονίδιο CHRNB2, το οποίο κωδικεύει την υπομονάδα β2 του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Συγκεκριμένα, το CHRNB2 είναι ένα νέο γονίδιο για και αποτελεί τη δεύτερη υπομονάδα υποδοχέα ακετυλοχολίνης η οποία εμπλέκεται στην αυτοσωματική κυρίαρχη νυκτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού (Phillips et al., 2001).

Επίσης, έχει βρεθεί ότι για την εκδήλωση του συνδρόμου εμπλέκεται και μετάλλαξη στο γονίδιο CHRNA2, το οποίο κωδικεύει την α2-υπομονάδα, του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Συγκεκριμένα, είναι ο τρίτος χολινεργικός υποδοχέας που έχει βρεθεί ότι σχετίζεται με την εκδήλωση του συνδρόμου. Βάση των ερευνητικών δεδομένων, η μετάλλαξη στο γονίδιο CHRNA2 φαίνεται ότι αυξάνει την ευαισθησία του υποδοχέα στην ακετυλοχολίνη. Ακόμα, οι χολινεργικοί νευρώνες επιδρούν στη διαμόρφωση του ύπνου και

ως εκ τούτου η παθολογική νευρωνική δραστηριότητα εξαιτίας της μετάλλαξης του νικοτινικού υποδοχέα έχει ως αποτέλεσμα τις επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια του ύπνου. Επίσης, η αυξημένη ακετυλοχολίνη συνδέεται με την ενίσχυση δραστηριοτήτων υψηλής συχνότητας των εγκεφαλικών κυμάτων, όπως είναι η εγρήγορση, με αποτέλεσμα να επηρεάζεται η ρύθμιση του ύπνου. Τέλος, συγκρίνοντας τις CHRNA4 και CHRNB2 μεταλλάξεις με τις μεταλλάξεις CHRNA2 είναι περισσότερο πιθανόν οι τελευταίες να προκαλέσουν μια πιο σύνθετη επιληπτική συμπεριφορά (Aridon et al., 2006).

Ωστόσο, οι μεταλλάξεις οι οποίες αναλύθηκαν δεν είναι κοινές σε όλους τους ασθενείς του συνδρόμου. Ειδικότερα, πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα τα οποία εξέτασαν περιπτώσεις Κινέζων οι οποίοι είχαν εκδηλώσει αυτοσωματική κυρίαρχη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού, παρόλο που η κλινική τους εικόνα παρουσίαζε κοινά στοιχεία με άλλων ασθενών ωστόσο δεν βρέθηκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο CHRNB2 και CHRNA2 (Chen et al., 2015).

Επομένως, συνοψίζοντας, αξίζει να αναφερθεί ότι ένα ποσοστό των περιπτώσεων αυτοσωματικής κυρίαρχης νυχτερινής επιληψίας του μετωπιαίου λοβού, οφείλονται σε μεταλλάξεις στα τρία γονίδια (CHRNA2, CHRNA4 και CHRNB2) τα οποία κωδικεύουν τις α_2 , α_4 και β_2 υπομονάδες του νικοτινικού υποδοχέα της ακετυλοχολίνης. Ωστόσο, πρόσφατες έρευνες έδειξαν την εμπλοκή και άλλων γονιδίων στην εκδήλωση της διαταραχής όπως το KCNT1 το οποίο κωδικεύει έναν τασεο-ελεγχόμενο διάυλο Νατρίου καλίου (Heron et al., 2012). Επιπρόσθετα, άλλο γονίδιο το οποίο έχει ανιχνευτεί ότι σχετίζεται με την αιτιοπαθογένεια της διαταραχής είναι το DEPD5, το οποίο σχετίζεται με διαφορετικούς τύπους των εστιακών επιληψιών, συμπεριλαμβανόμενου και του εν λόγω συνδρόμου (Becchetti, Aracri, Meneghini, Brusco, & Amadeo, 2015. Picard et al., 2014).

Ωστόσο, μόνο το 1 έως 2% των ιδιοπαθών επιληψιών φαίνεται να είναι μονογονιδιακές, ενώ οι περισσότερες από αυτές έχει βρεθεί ότι είναι πολυγονιδιακές, όπως είναι οι πιο κοινές

ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες, παραδείγματος χάριν, οι αφαιρέσεις στην παιδική ηλικία (CAE), οι αφαιρέσεις στην νεανική επιληψία (JAE), η νεανική μυοκλονική επιληψία (JME), και οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις στην αφύπνιση. Σε αντίθεση με τα μονογονιδιακά επιληπτικά σύνδρομα που συζητήθηκαν παραπάνω, οι ιδιοπαθείς γενικευμένες επιληψίες παρουσιάζουν μια περίπλοκη γενετική κληρονομικότητα. Για τον εντοπισμό των γενετικών ελλειμμάτων σε αυτές τις κατηγορίες, έχουν εφαρμοστεί διαφορετικές προσεγγίσεις.

Συνοπτικά, η πρώτη μετάλλαξη στο γονίδιο GABRA1 το οποίο κωδικεύει την $\alpha 1$ -υπομονάδα του υποδοχέα GABA_A ανιχνεύθηκε σε ασθενείς με νεανική μυοκλονική επιληψία (Cossette et al., 2002). Ακόμα, τα εν λόγω αποτελέσματα έρχονται σε συμφωνία και με τα ερευνητικά δεδομένα τα οποία εξέτασαν πειραματόζωα στα οποία είχε εκδηλωθεί η διαταραχή και βρήκαν μεταλλάξεις στο γονίδιο GABRA1 (Arain, Zhou, Ding, Zaidi, & Gallagher, 2015). Επιπρόσθετα, ένα άλλο γονίδιο που σχετίζεται με την νεανική μυοκλονική επιληψία είναι το EFHC1 το οποίο κωδικεύει μια πρωτεΐνη με το μοτίβο EF hand το οποίο βρίσκεται στις πρωτεΐνες δέσμησης ασβεστίου. Ειδικότερα, τα αποτελέσματα της ανάλυσης έδειξαν ότι το EFHC1 αυξάνει τον R- τύπο του διαύλου ασβεστίου ο οποίος αποτελεί έναν τύπο τασεο-εξαρτώμενου διαύλου ασβεστίου που σχετίζεται με τις νεανικές μυοκλονικές κρίσεις (Suzuki et al., 2004).

Ακόμα, αξίζει να προστεθεί ότι μεταλλάξεις στο γονίδιο GABRA1 εντοπίστηκαν και στην περίπτωση των αφαιρετικών κρίσεων στην παιδική ηλικία (Maljevic, et al., 2006).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά τις αφαιρετικές κρίσεις έχει βρεθεί μετάλλαξη και στο γονίδιο GABRG2 το οποίο εντοπίζεται στους ασθενείς στους οποίους έχει εκδηλωθεί γενικευμένη επιληψία με πυρετικούς σπασμούς (Audenaert et al., 2006). Επομένως, φαίνεται ότι υπάρχει γενετική σχέση μεταξύ αφαιρετικών κρίσεων και πυρετικών σπασμών παρόλο που παρουσιάζονται διαφορές στη κλινική εικόνα και στην ηλικία έναρξης των κρίσεων (Wallace et al., 2001).

Επίσης, σε μερικές περιπτώσεις αφαιρετικών κρίσεων έχουν βρεθεί μεταλλάξεις στο γονίδιο CLCN2 το οποίο κωδικεύει ένα τασηο-ελεγχόμενο διάυλο χλωρίου ο οποίος διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην νευρωνική αναστολή (Everett et al., 2007). Τέλος, όσον αφορά τις αφαιρετικές κρίσεις αποτελέσματα ερευνών έδειξαν ότι το CACNA1H, το οποίο κωδικεύει διάυλο ασβεστίου θα μπορούσε να είναι ένα σημαντικό γονίδιο το οποίο να εμπλέκεται στην αιτιοπαθογένεια των αφαιρέσεων της παιδικής ηλικίας (Chen et al., 2003).

Συνοψίζοντας, γίνεται φανερή η σημασία των γενετικών παραγόντων στην εμφάνιση της διαταραχής καθώς η γνώση των γενετικών ελλειμμάτων τα οποία οδήγησαν στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων, σε συνδυασμό με τη γνώση και των μηχανισμών τους μπορεί να συμβάλει στη θεραπεία της επιληψίας.

2.1.1 Μεταλλάξεις σε Άλλα Γονίδια

Επιπρόσθετα, όπως αναφέρθηκε τα περισσότερα γονίδια τα οποία εμπλέκονται στην εκδήλωση της διαταραχής αφορούν μεταλλάξεις σε ιοντικούς διαύλους τόσο στους τασηο-ελεγχόμενους (κυρίως K^+ Na^+) όσο και στους προσδετο-ελεγχόμενους διαύλους (συμπεριλαμβάνοντας γονίδια υπομονάδων του $GABA_A$ υποδοχέα και διαύλους του νικοτινικού υποδοχέα ακετυλοχολίνης). Ωστόσο, παρόλο που τα περισσότερα από τα γονίδια που συμμετέχουν στην εκδήλωση των ιδιοπαθών επιληπιών κωδικεύουν ιοντικούς διαύλους, έχουν βρεθεί πρωτεΐνες οι οποίες κωδικεύονται από γονίδια μη ιοντικών διαύλων και συμμετέχουν στην εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων. Βέβαια, αξίζει να αναφερθεί ότι αυτές οι πρωτεΐνες αλληλεπιδρούν με ιοντικούς διαύλους.

Συγκεκριμένα, μεταλλάξεις στο γονίδιο LGI1 προκαλούν το σύνδρομο της αυτοσωματικής κυρίαρχης εστιακής επιληψίας με ακουστικά χαρακτηριστικά το οποίο χαρακτηρίζεται από εστιακές επιληπτικές κρίσεις με ακουστικές διαταραχές (Kalachikov et

al., 2002). Το LGI1 είναι το πρώτο γονίδιο LGI που εντοπίστηκε και φαίνεται να δρα στις συνάψεις. Ειδικότερα, η πρωτεΐνη, LGI, περιέχει τρεις πλούσιες σε λευκίνη επαναλήψεις (LRRs) και εκφράζεται κυρίως σε νευρώνες παρά σε νευρογλοία.

Ακόμα, ο μηχανισμός με τον οποίο το εν λόγω γονίδιο προκαλεί επιληψία δεν έχει διερευνηθεί επαρκώς αλλά έχει βρεθεί ότι οι LGI πρωτεΐνες διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην ανάπτυξη του νευρικού συστήματος γι' αυτό το λόγο και κρίνεται σημαντική η μελέτη αυτών των πρωτεϊνών (Kegel, Aunin, Meijer & Bermingham, 2013). Επιπρόσθετα, το γεγονός ότι το γονίδιο LGI1 αφορά μια κοινή αιτία εμφάνισης του συνδρόμου έχει επιβεβαιωθεί και σε άλλα ερευνητικά δεδομένα. Συγκεκριμένα, εξετάστηκαν δεκαπέντε οικογένειες στις οποίες υπήρχαν τουλάχιστον δύο άτομα τα οποία είχαν εκδηλώσει ιδιοπαθή εστιακή επιληψία με ακουστικά συμπτώματα και αναφέρθηκαν μεταλλάξεις στις οχτώ, δηλαδή σε περισσότερες από τις μισές. Επομένως, είναι σημαντικό να διευκρινιστούν τα κλινικά χαρακτηριστικά της επιληψίας τα οποία σχετίζονται με μεταλλάξεις στο γονίδιο LGI1 καθώς θα παρέχουν σημαντικές ενδείξεις όσον αφορά το μηχανισμό δράσης του γονιδίου (Ottman et al., 2004).

Αξίζει να προστεθεί ότι εκτός από το σύνδρομο της αυτοσωματικής κυρίαρχης εστιακής επιληψίας με ακουστικά χαρακτηριστικά έχει βρεθεί ότι το γονίδιο LGI1 εμπλέκεται και στην περίπτωση της επιληψίας πλάγιου κροταφικού λοβού. Ειδικότερα, βάση ερευνητικών δεδομένων έχουν αναφερθεί εικοσιπέντε μεταλλάξεις σε ασθενείς με επιληψία πλάγιου κροταφικού λοβού, περιλαμβάνοντας κυρίως παρανοηματικές μεταλλάξεις (Nobile, Michelucci, Andreazza, Pasini, Tosatto, & Striano, 2009).

Επιπρόσθετα, αρχικά το LGI1 θεωρούνταν ότι δεν σχετίζεται με ιοντικούς διαύλους. Ωστόσο, τα ερευνητικά δεδομένα έδειξαν ότι είναι μια νέα υπομονάδα του διαύλου καλίου η οποία σχετίζεται με την πρωτεΐνη. Συγκεκριμένα, η υπομονάδα Kv1.1 του τασεο-ελεγχόμενου διαύλου καλίου και διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στη ρύθμιση τη συναπτική

διαβίβαση. Ακόμα, η υπομονάδα Kv1.1 περιέχει διαύλους οι οποίοι σχετίζονται με το LGI1 το οποίο όπως αναφέρθηκε αποτελεί αιτιολογικό παράγοντα εκδήλωσης τόσο του συνδρόμου της αυτοσωματικής κυρίαρχης εστιακής επιληψίας με ακουστικά χαρακτηριστικά όσο και στην περίπτωση της επιληψίας πλάγιου κροταφικού λοβού (Schulte et al., 2006).

Ακόμα, έχουν εντοπιστεί μεταλλάξεις του γονιδίου *mass1* (monogenic audiogenic seizure-susceptible) σε μελέτες πειραματόζων. Συγκεκριμένα, η μετάλλαξη αυτή έχει ως αποτέλεσμα την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων έπειτα από την έκθεση σε ήχους υψηλής συχνότητας. Στην περίπτωση των ανθρώπων το εν λόγω γονίδιο χαρτογραφήθηκε στο χρωμόσωμα 5q14, το οποίο σχετίζεται με την εμφάνιση των πυρετικών επιληπτικών σπασμών. Μελέτες οι οποίες εξέτασαν περιπτώσεις οικογενειών με μεταλλάξεις στο συγκεκριμένο γονίδιο αναφέρουν ότι αλλαγές στη λειτουργία του *MASS1* μπορεί να ευθύνονται για την εκδήλωση κρίσεων, ωστόσο δεν φαίνεται να αποτελούν την κύρια αιτία στην περίπτωση των πυρετικών σπασμών (Nakayama et al., 2002).

Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ένα άλλο γονίδιο επιληψίας είναι το *BRD2* το οποίο εμπλέκεται στην περίπτωση της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας. Συγκεκριμένα, το γονίδιο *BRD2* διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην περίπτωση της μεταγραφής γονιδίων. Ο Pal και οι συνεργάτες του, οι οποίοι μελέτησαν οικογένειες που είχαν εμφανίσει το σύνδρομο της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας και αναφέρουν την εμπλοκή του γονιδίου στην εκδήλωση της διαταραχής. Ωστόσο, το εν λόγω σύνδρομο δεν κατατάσσεται στις μονογονιδιακές διαταραχές με αποτέλεσμα η κληρονομικότητα σε αυτή την περίπτωση, να είναι περισσότερο πολύπλοκη (Pal, Evgrafov, Tabares, Zhang, Durner, & Greenberg, 2003). Συνοψίζοντας, βάση ερευνητικών στοιχείων πέντε είναι τα γονίδια τα οποία έχουν αναγνωριστεί ότι εμπλέκονται στην εκδήλωση της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας. Ειδικότερα, πρόκειται για τα γονίδια *CACNB4*, *CAST*, *GABRa1*, *GABRD*, και *EFHC1* (Delgado-Escueta, Koeleman, Bailey, Medina, & Durón, 2013).

Επομένως, τα στατιστικά στοιχεία, υποστηρίζουν ότι οι μεταλλάξεις στο γονίδιο BRD2 αφενός προσδίδουν αυξημένο κίνδυνο στην εμφάνιση νεανικής μυοκλονικής επιληψίας. Αφετέρου, φαίνεται ότι παρουσιάζονται διαφορές στους πληθυσμούς των ασθενών. Ειδικότερα, βρέθηκε επίδραση του γονιδίου για την εκδήλωση της διαταραχής σε Βρετανικούς πληθυσμούς, αλλά όχι τόσο σε Ευρωπαϊκούς πληθυσμούς (Cavalleri, et al., 2007).

Επιπρόσθετα, το γονίδιο BRD2 είναι μέλος μια οικογένειας γονιδίων που ονομάζεται «BET» η οποία περιλαμβάνει τα γονίδια BRD2, BRD3, BRD4 και BRDT, ωστόσο ο ρόλος του όσον αφορά την κυτταρική λειτουργία χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση (Florence, & Faller, 2001). Βέβαια, αξίζει να αναφερθεί ότι πέρα από το σύνδρομο της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας, το BRD2 σχετίζεται με άλλα είδη επιληπτικών κρίσεων, συμπεριλαμβάνοντας για παράδειγμα την περίπτωση της φωτοευαίσθητης επιληψίας, δηλαδή, στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων έπειτα από έκθεση σε διακοπτόμενα και ρυθμικά επαναλαμβανόμενα φωτεινά ερεθίσματα. Ωστόσο, φαίνεται ότι υπάρχει μια ισχυρή νευροβιολογική σχέση ανάμεσα στην φωτοευαίσθητη επιληψία και στη νεανική μυοκλονική επιληψία. Τα αποτελέσματα των ερευνών δείχνουν ότι αυτές οι δύο μορφές επιληψίας παρουσιάζουν κοινά στοιχεία όσον αφορά τις οδούς που εμπλέκονται στην εκδήλωση των κρίσεων, συμπεριλαμβάνοντας την εμπλοκή του γονιδίου BRD2 (Lorenz et al., 2006. Tauer et al., 2005).

Τέλος, συνοψίζοντας, τα γονίδια διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση διαφόρων επιληπτικών κρίσεων, τονίζοντας τη σημασία της κληρονομικότητας. Επομένως, η αναγνώριση των γονιδίων τα οποία εμπλέκονται στις πολύπλοκες επιληψίες, αποτελούν ένα ζήτημα έντονης ενασχόλησης πολλών ερευνητών. Ωστόσο, αν τα γονίδια τα οποία αναφέρθηκαν στο τέλος κωδικεύουν ιοντικούς διαύλους, ή αλληλοεπιδρούν με ιοντικούς διαύλους δεν έχει ερευνηθεί επαρκώς.

2.2 Περιβαλλοντικοί Παράγοντες

Στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων, όπως αναφέρθηκε προηγουμένως, σημαντική είναι η συμβολή των γενετικών παραγόντων. Σε αυτή την περίπτωση, γίνεται λόγος, για την κατηγορία των ιδιοπαθών επιληψιών. Από την άλλη πλευρά, υπάρχουν περιπτώσεις επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες είναι αποτέλεσμα περιβαλλοντικών παραγόντων και ταλαιπωρούν ένα σημαντικό τμήμα των ασθενών. Συγκεκριμένα, πρόκειται για τη περίπτωση των συμπτωματικών επιληψιών. Οι περιβαλλοντικοί παράγοντες περιλαμβάνουν εγκεφαλικά τραύματα, εγκεφαλικά επεισόδια, όγκους, αναπτυξιακές βλάβες, λοιμώξεις αλλά και περιγεννητικούς παράγοντες.

Ειδικότερα, ένας παράγοντας ο οποίος ενδεχομένως να οδηγήσει στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων αποτελεί κάποιο εγκεφαλικό τραύμα. Ως μετατραυματική επιληψία (Posttraumatic epilepsy) ορίζονται οι επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις λόγω εγκεφαλικής βλάβης η οποία είναι αποτέλεσμα εγκεφαλικών κακώσεων. Ακόμα, αυτό το είδος επιληψίας αντιστοιχεί στο 10-20% των συμπτωματικών επιληψιών και στο 5% όλου του φάσματος της επιληψίας (Herman, 2002). Η εγκεφαλική βλάβη μπορεί να είναι αποτέλεσμα διάφορων παραγόντων, όπως για παράδειγμα μπορεί να προέλθει από ένα χτύπημα στο κεφάλι, από κάποια έκρηξη ή από την διείδυση κάποιας σφαίρας στο κεφάλι. Ωστόσο, ένα χτύπημα στο κεφάλι δεν επιφέρει πάντοτε κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις καθώς υπάρχουν κλινικά συμπτώματα τα οποία καθορίζουν τη διάγνωση κρανιοεγκεφαλικών κακώσεων (Maas, Stocchetti, & Bullock, 2008).

Όσον αφορά τα επιδημιολογικά στοιχεία, ερευνητικά δεδομένα φανερώνουν ότι η μετατραυματική επιληψία παρουσίαζε μεγαλύτερη συχνότητα στους βετεράνους (25%) σε σύγκριση με τον άμαχο πληθυσμό (2%), ο οποίος είχε πολύ λιγότερες πιθανότητες να εκδηλώσει επιληπτικές κρίσεις (Lowenstein, 2009). Επιπρόσθετα, αν και η κλινική εικόνα των ατόμων παρουσιάζει διαφορές ανάλογα και με τη σοβαρότητα της βλάβης, ωστόσο

υπάρχουν κάποια κλινικά συμπτώματα. Ένα παράδειγμα κλινικού συμπτώματος είναι η απώλεια της συνείδησης και μνήμης μετά τον τραυματισμό. Επιπλέον, κάποιες φορές οι ασθενείς παρουσιάζουν αϋπνία, όπως στην περίπτωση των βετεράνων οι οποίοι αντιμετώπιζαν πολλές δυσκολίες με τον ύπνο (Lopez, Cheng, Kanner, Carvalho, Diamond, & Wallace, 2013). Ακόμα, σε κάποιες περιπτώσεις υπήρχαν στους ασθενείς και συμπτώματα κατάθλιψης (Ferguson, Smith, Wannamaker, Thurman, Pickelsimer, & Selassie, 2010).

Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι έπειτα από την εγκεφαλική βλάβη η εκδήλωση των κρίσεων ταξινομείται σε τρεις κατηγορίες. Αρχικά, ως άμεση επιληπτική κρίση ορίζεται εκείνη η οποία θα εμφανιστεί σε λιγότερο από 24 ώρες μετά τη βλάβη, ως σύντομη εκείνη η οποία θα εμφανιστεί σε διάστημα 1-7 ημερών και ως καθυστερημένες επιληπτικές κρίσεις εκείνες οι οποίες θα εκδηλωθούν σε διάστημα περισσότερο μίας εβδομάδας έπειτα από το τραύμα. Επίσης, οι άμεσες και οι σύντομες εκδηλώσεις των επιληπτικών κρίσεων αντικατοπτρίζουν τη σοβαρότητα του τραύματος, δηλαδή όσο πιο έντονη είναι η βλάβη τόσο περισσότερες πιθανότητες υπάρχουν για άμεση εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Επιπρόσθετα, σημαντικοί παράγοντες κινδύνου όσον αφορά την ανάπτυξη κρίσεων κατά την πρώτη εβδομάδα μετά τον τραυματισμό φαίνεται ότι είναι το οξύ ενδοεγκεφαλικό αιμάτωμα, η νεαρή ηλικία, ο αλκοολισμός και η σοβαρότητα του τραυματισμού. Ενώ, στην περίπτωση της ανάπτυξης των κρίσεων μετά το πέρασμα μίας εβδομάδας, έπειτα την εγκεφαλική βλάβη σημαντικός παράγοντας ο οποίος αυξάνει τον κίνδυνο καθίσταται η ηλικία άνω των 65 ετών κατά τη στιγμή του τραυματισμού (Frey, 2003).

Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχει περιορισμένη γνώση όσον αφορά το μηχανισμό ο οποίος οδηγεί στην ανάπτυξη κρίσεων. Δηλαδή, στοιχεία τα οποία εξηγούν πως ένα εγκεφαλικό τραύμα μπορεί να επιφέρει επιληπτικές κρίσεις. Βέβαια, τέτοιου είδους γνώση κρίνεται ιδιαίτερα σημαντική καθώς θα συμβάλει στην εξέλιξη της θεραπείας όσον αφορά την πρόληψη των κρίσεων. Η ανεπάρκεια των γνώσεων σχετικά με τους μηχανισμούς οι

οποίοι μπορούν να συμβάλλουν στην εκδήλωση της μετατραυματικής επιληψίας την καθιστά ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή (Gupta et al., 2014). Ωστόσο, οι μηχανισμοί της βλάβης που εμπλέκονται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων, έχει βρεθεί ότι περιλαμβάνουν τη διεγερσιμοτοξικότητα από το γλουταμινικό. Συγκεκριμένα, μελέτες σε πειραματόζωα έχουν δείξει ότι μέσα στις πρώτες ημέρες που ακολουθούν μετά τον τραυματισμό, η διατάραξη των microRNAs διευκολύνει τη μετάβαση προς την εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων ερεθίζοντας τη διεγερσιμοτοξικότητα που διαμεσολαβείται από το γλουταμινικό. Επιπρόσθετα, ένας άλλος μηχανισμός που αναφέρεται ότι εμπλέκεται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων είναι ο μηχανισμός της νευροφλεγμονής (Lucke-Wold et al., 2015).

Ακόμα, αξίζει να προστεθεί ότι το εγκεφαλικό επεισόδιο αποτελεί την κύρια αιτία της εκδήλωσης επιληψίας στην τρίτη ηλικία (Stefan, 2011). Ωστόσο, υπάρχει μια διαφοροποίηση όσον αφορά τα επιδημιολογικά δεδομένα από προηγούμενες έρευνες. Ειδικότερα, οι επιληπτικές κρίσεις μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο, διακρίνονται σε δύο κατηγορίες. Στις κρίσεις που ακολουθούν γρήγορα το εγκεφαλικό επεισόδιο (λιγότερο από 2- 14 ημέρες) και σε εκείνες οι οποίες επέρχονται αργότερα. Το ποσοστό των ασθενών οι οποίοι έχουν εκδηλώσει επιληπτικές κρίσεις μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο κυμαίνεται στο 2-4% περίπου, ενώ αυξημένος είναι ο κίνδυνος στην κατηγορία των καθυστερημένων κρίσεων (Camilo, & Goldstein, 2004).

Επιπρόσθετα, ο Jungehulsing και οι συνεργάτες του μελέτησαν ασθενείς που είχαν εμφανίσει την πρώτη τους επιληπτική κρίση μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο με σκοπό να εντοπίσουν τους παράγοντες πρόβλεψης της επιληπτικής κρίσης μετά από το εγκεφαλικό. Ειδικότερα, ο μόνος προβλεπτικός παράγοντας ο οποίος βρέθηκε αφορά τη σοβαρότητα του επεισοδίου καθώς όσο πιο σοβαρό παρουσιαζόταν το επεισόδιο τόσο πιο αυξημένες ήταν οι πιθανότητες για εκδήλωση κρίσεων (Jungehulsing, Heuschmann, Holtkamp, Schwab, & Kolominsky-Rabas, 2013).

Επίσης, όπως αναφέρθηκε, οι επιληπτικές κρίσεις αυτού του είδους απασχολούν κυρίως τους ηλικιωμένους. Επομένως, ελάχιστα ερευνητικά δεδομένα υπάρχουν όσον αφορά τη συχνότητα και τον κίνδυνο των επιληπτικών κρίσεων μετά από εγκεφαλικό επεισόδιο σε νέους ενήλικες. Παρ' όλα αυτά κυρίως στον πληθυσμό των νέων ατόμων οι επιληπτικές κρίσεις μπορούν να επηρεάσουν εντονότερα τη λειτουργικότητα τους και την εξέλιξη της ποιότητας της ζωής τους. Βέβαια, ο Arntz και οι συνεργάτες του εξέτασαν τις επιπτώσεις ενός εγκεφαλικού επεισοδίου στην ομάδα των νέων ενηλίκων. Ωστόσο, τα αποτελέσματα τους έδειξαν ότι τα ποσοστά επιληψίας η οποία είναι αποτέλεσμα εγκεφαλικού επεισοδίου, είναι πολύ πιο συχνά από ότι πίστευαν μέχρι τότε. Υψηλότερα ποσοστά παρατηρήθηκαν στους ασθενείς οι οποίοι είχαν παρουσιάσει ενδοεγκεφαλική αιμορραγία (Arntz et al.,2013).

Ακόμα, αξίζει να προστεθεί ότι ένας άλλος επίκτητος παράγοντας ο οποίος επιφέρει επιληπτικές κρίσεις αφορά την ύπαρξη όγκων (Rajneesh, & Binder, 2009). Ειδικότερα, έχει βρεθεί σχετικά με τον επιπολασμό της διαταραχής ότι περίπου το 30-50% των ασθενών με όγκους του εγκεφάλου εμφανίζει επιληπτικές κρίσεις, δηλαδή ένα αρκετά υψηλό ποσοστό. Ωστόσο, όπως αναφέρθηκε και προηγουμένως η παθογένεση της επιληψίας που σχετίζεται με όγκους δεν έχει γίνει πλήρως κατανοητή. Τα ερευνητικά δεδομένα έχουν δείξει ότι τα ίδια τα καρκινικά κύτταρα ενδεχομένως να δημιουργούν μια προδιάθεση για επιληψία η οποία να οδηγήσει στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ακόμα, η ύπαρξη των όγκων επιφέρει και άλλες αλλαγές στο μεταβολισμό και στα ένζυμα οι οποίες θα μπορούσαν να συμβάλλουν στην εμφάνιση των κρίσεων. Είναι γενικά αποδεκτό ότι οι αλλαγές στην νευροδιαβίβαση αμινοξέων είναι ένας θεμελιώδης μηχανισμός ο οποίος σχετίζεται με τις επιληπτικές κρίσεις οι οποίες είναι αποτέλεσμα όγκων. Επιπρόσθετα, υποξία, οξέωση, και φλεγμονώδεις μεταβολές ενδεχομένως επίσης να εμπλέκονται στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Η

γνώση αυτών των μηχανισμών διαδραματίζει σημαντικό ρόλο γιατί μπορεί να παρέχει καθοδήγηση την κατάλληλη επιλογή φαρμοκοθεραπείας (You, Sha, & Jiang, 2012).

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΡΙΤΟ: ΝΕΥΡΟΑΝΑΤΟΜΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Το παρόν κεφάλαιο αναφέρεται σε στοιχεία που αφορούν το νευροανατομικό υπόστρωμα της διαταραχής. Για τη συγγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκαν τόσο παλιότερα όσο και σύγχρονα ερευνητικά δεδομένα με σκοπό τη παρουσίαση μιας ολοκληρωμένης εικόνας για τις εγκεφαλικές δομές οι οποίες εμπλέκονται στην εκδήλωση της διαταραχής.

Συγκεκριμένα, η επιληψία κροταφικού λοβού είναι αρκετά συχνή στους ασθενείς και αποτελεί επίκεντρο πολλών ερευνών διότι εμπλέκονται πολλές περιοχές στην εμφάνιση της εξαιτίας της συνδεσιμότητας του φλοιού με το μεταιχμιακό σύστημα. Γι' αυτό το λόγο θα αναλυθούν εκτενώς οι περιοχές αυτές.

Η αναφορά στο νευροανατομικό υπόστρωμα κρίνεται απαραίτητη διότι συμβάλει τόσο στην καλύτερη μεταχείριση των ασθενών οι οποίοι υποφέρουν από τη διαταραχή όσο και στην επιλογή της κατάλληλης φαρμακοθεραπείας. Ωστόσο, ένα είδος κροταφικής επιληψίας είναι ανθεκτικό στη φαρμακευτική χορήγηση με αποτέλεσμα να συνιστάται η χειρουργική επέμβαση ως θεραπεία, η οποία μπορεί να έχει κάποιες αρνητικές συνέπειες στα άτομα που θα αναλυθούν επαρκώς στη συνέχεια.

3.1: Κροταφικός λοβός

Η επιληψία, όπως αναφέρθηκε, μπορεί να έχει διαφόρων ειδών συνέπειες στα άτομα καθώς επηρεάζει τόσο τη γνωστική και τη συναισθηματική τους ικανότητα όσο και τη συμπεριφορά τους, επιδρώντας αρνητικά στην ποιότητα της ζωής τους. Επομένως, έχει βρεθεί ότι εμπλέκονται διάφορες περιοχές του εγκεφάλου στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων, ανάλογα βέβαια με το είδος της διαταραχής. Ακόμα, και οι συνδέσεις μεταξύ των δομών συμβάλλουν στη συμμετοχή πολλών εγκεφαλικών περιοχών σχετικά με την εμφάνιση της διαταραχής. Σε αυτό ακριβώς βασίζεται και η θεραπεία μέσω χειρουργικής επέμβασης με την αφαίρεση της επιληπτογόνου περιοχής.

Ωστόσο, δεν είναι εύκολο σε πολλές περιπτώσεις να εντοπιστεί η περιοχή προέλευσης των επιληπτικών κρίσεων, δημιουργώντας με αυτό τον τρόπο δυσκολίες στην ταξινόμηση των συμπτωματικών επιληπτικών κρίσεων οι οποίες σχετίζονται με βλάβες σε συγκεκριμένες δομές του εγκεφάλου. Βέβαια, η κλινική εικόνα των ασθενών και τα δεδομένα από τις μαγνητικές τομογραφίες συμβάλλουν στην ταξινόμηση τους. Ειδικότερα, όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, οι εστιακές συμπτωματικές επιληψίες οι οποίες σχετίζονται με συγκεκριμένη περιοχή του εγκεφάλου, έχει βρεθεί ότι διακρίνονται σε επιληψία κροταφικού λοβού, μετωπιαίου, βρεγματικού και ινιακού λοβού (Manford, Hart, Sander, & Shorvon, 1992).

Συγκεκριμένα, όσον αφορά την επιληψία κροταφικού λοβού (Temporal Lobe Epilepsy-TLE) φαίνεται ότι είναι μια σχετικά συχνή νευρολογική διαταραχή η οποία χαρακτηρίζεται από εστιακές επαναλαμβανόμενες κρίσεις, τόσο σε ανθρώπους όσο και πειραματόζωα. Στην εκδήλωσή τους έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται ο κροταφικός λοβός και ότι αυτού του είδους οι επιληπτικές κρίσεις είναι ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή (Semah et al., 1998).

Η εν λόγω διαταραχή είναι ο περισσότερο συχνός τύπος της εστιακής επιληψίας καθώς ευθύνεται για περίπου 40% των περιπτώσεων επιληψίας σε ενήλικες. Αξίζει να προστεθεί ότι

έχουν βρεθεί αρκετοί αιτιολογικοί παράγοντες οι οποίοι σχετίζονται με την εκδήλωση της διαταραχής. Ειδικότερα, κάποιοι παράγοντες αφορούν όγκους οι οποίοι έχουν ανιχνευτεί στην περιοχή του κροταφικού λοβού (Lee et al., 2010). Επιπρόσθετα, πρόσφατα ερευνητικά στοιχεία υποδηλώνουν ότι η δυσλειτουργία των αστροκυττάρων μπορεί να αποτελεί μια πρωταρχική αιτία της επιληψίας του κροταφικού λοβού (Bedner et al., 2015). Και τέλος, μια αρκετά συχνή αιτία είναι η μέση κροταφική σκλήρυνση (Cendes et al., 2013).

Επιπλέον, πέρα από την επιληψία του κροταφικού λοβού υπάρχουν και άλλες μερικές κρίσεις στις οποίες εμπλέκεται ο κροταφικός λοβός. Συγκεκριμένα, οι εστιακές κρίσεις οι οποίες εκδηλώνονται με ακουστικά συμπτώματα αύρας προκαλούνται από την άνω κροταφική έλικα που στο ραχιαίο τμήμα της βρίσκεται η έλικα του Heschl. Η περιοχή αυτή ειδικεύεται στην ανίχνευση των συχνοτήτων του ήχου (Kobayashi, et al., 2003). Δηλαδή, στα είδη των επιληπτικών κρίσεων τα οποία χαρακτηρίζονται από την παρουσία ακουστικών φαινομένων έχουν παρατηρηθεί βλάβες στους ασθενείς, στον κροταφικό λοβό. Συγκεκριμένα, πρόκειται για την περίπτωση της αυτοσωματικής κυρίαρχης πλευρικής κροταφικής επιληψία (ADLTE), της αυτοσωματικής κυρίαρχης μερικής επιληψίας με ακουστικά χαρακτηριστικά (ADPEAF) και της ιδιοπαθούς εστιακής επιληψίας με ακουστικά χαρακτηριστικά (IPEAF). Οι εν λόγω κατηγορίες χαρακτηρίζονται από εστιακές κρίσεις με ακουστικά συμπτώματα αύρας και τα δεδομένα από τη μαγνητική τομογραφία υποδεικνύουν βλάβη στον κροταφικό λοβό (Michelucci, Pasini, & Nobile, 2009).

3.2: Ιππόκαμπος

Ο ιππόκαμπος ανήκει στο μεταιχμιακό σύστημα του εγκεφάλου και βρίσκεται στο βάθος του κροταφικού λοβού. Τα αποτελέσματα ερευνών υποστηρίζουν ότι η εν λόγω περιοχή διαδραματίζει ένα σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων σε διάφορους

τύπους της διαταραχής (Schwartzkroin, 1994). Η επιληπτική κατάσταση έχει ως αποτέλεσμα το θάνατο των νευρωνικών κυττάρων και ο ιππόκαμπος αποτελεί μια ευαίσθητη περιοχή όσον αφορά την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων (Kim et al., 2009).

Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι στην περίπτωση της κροταφικής επιληψίας, η οποία αναφέρθηκε παραπάνω, εμπλέκεται η δομή του ιπποκάμπου και σε κάποιες περιπτώσεις οι ασθενείς παρουσιάζουν σκλήρυνση του ιπποκάμπου (HS). Βέβαια, δυσλειτουργία στον ιππόκαμπο έχει εντοπιστεί και σε περιπτώσεις που δεν υπάρχει σκλήρυνση, καθιστώντας τη βλάβη σε αυτή την περιοχή βασική για την εκδήλωση της επιληψίας κροταφικού λοβού (Surges, Schulze-Bonhage & Altenmueller, 2008).

Συγκεκριμένα, η σκλήρυνση του ιπποκάμπου (HS) εντοπίζεται στους ασθενείς οι οποίοι εκδηλώνουν επιληψία κροταφικού λοβού (TLE) η οποία είναι ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή (Isnard & Bourdillon, 2015). Επομένως, καθώς οι ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού συχνά, δεν ανταποκρίνονται στη φαρμακευτική αγωγή, τότε η χειρουργική επέμβαση μπορεί να θεωρηθεί ως μια κατάλληλη θεραπεία. Ωστόσο, η σύντομη διάγνωση της διαταραχής σε αυτούς τους ασθενείς θεωρείται απαραίτητη για την φροντίδα τους (Landazuri, 2014). Σύμφωνα με τα δεδομένα της Διεθνούς Ένωσης Κατά της Επιληψίας η σκλήρυνση του ιπποκάμπου αναφέρεται σε σοβαρή απώλεια νευρωνικών κυττάρων στην περιοχή (Blümcke et al., 2013).

Ένας τύπος της κροταφικής επιληψίας είναι η επιληψία μέσου κροταφικού λοβού (medial temporal lobe epilepsy), η οποία επηρεάζει τη μάθηση και τη μνημονική ικανότητα των ασθενών. Επομένως, η βλάβη στον ιππόκαμπο επιφέρει στους ασθενείς ελλείμματα στην προσοχή και τη μνήμη καθώς η εν λόγω περιοχή διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη μνημονική ικανότητα. Ακόμα, εξαιτίας της ασυμμετρίας του εγκεφάλου αναφέρεται ότι βλάβη του ιπποκάμπου του αριστερού κροταφικού λοβού παράγει ελλείμματα στη λεκτική μνήμη ενώ εκείνη του δεξιού κροταφικού λοβού παράγει ελλείμματα στην οπτική μνήμη

(Saling, 2009). Ωστόσο, αξίζει να προστεθεί ότι έχει βρεθεί ισχυρότερη σχέση μεταξύ των ελλειμμάτων της λεκτικής μνήμης και της ατροφίας του αριστερού ιπποκάμπου, παρά μεταξύ της οπτικής μνήμης και της ατροφίας του δεξιού ιπποκάμπου (Alessio, Damasceno, Camargo, Kobayashi, Guerreiro, & Cendes, 2004).

Επιπρόσθετα, μια μορφή θεραπείας για την επιληψία αποτελεί η χειρουργική επέμβαση. Ωστόσο, η αφαίρεση των ιπποκάμπων σε ασθενείς, για την αντιμετώπιση των κρίσεων επηρεάζει τη μνημονική τους ικανότητα. Ειδικότερα, παλιότερα ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι αφαίρεση του αριστερού τμήματος του ιπποκάμπου σε ασθενείς είχε ως αποτέλεσμα την εμφάνιση δυσλειτουργιών στη λεκτική μνήμη (Rausch, & Babb, 1993). Ακόμα, σε συμφωνία έρχονται και περισσότερο πρόσφατα δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν ότι ένας κίνδυνος που αφορά τη χειρουργική επέμβαση στους ασθενείς με επιληψία, είναι η βλάβη στη λειτουργία της μνήμης (Lineweaver, Naugle, Cafaro, Bingaman, & Lüders, 2004). Επίσης, τα αποτελέσματα του Elliott και των συνεργατών του υποδεικνύουν ότι στους ασθενείς που υποβλήθηκαν είτε σε πρόσθια κροταφική λοβοτομή είτε σε επιλεκτική αφαίρεση ιπποκάμπου με σκοπό τη θεραπεία τους, ανιχνεύτηκε αμέσως μετά τη χειρουργική επέμβαση σημαντική ατροφία του ιπποκάμπου (Elliott, Gross, Wheatley, Beaulieu, & Sankar, 2016).

Επιπρόσθετα, αξίζει να προστεθεί ότι τα ελλείματα στη μνήμη κυρίως στη μακρόχρονη μνήμη και στη μνήμη εργασίας συναντώνται και στο ζωικό μοντέλο λίθιο-πιλοκαρπίνη, όπως συμβαίνει και στην περίπτωση των ανθρώπων. Επομένως, και οι έρευνες στα πειραματόζωα υποδεικνύουν το σημαντικό ρόλο του ιπποκάμπου στην εκδήλωση των επιληψιών (Faure et al., 2013. Inostroza et al., 2011). Σε συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα του Arcaro και των συνεργατών του οι οποίοι βρήκαν την εμπλοκή του ιπποκάμπου σε πειραματόζωα που εκδήλωσαν αφαιρετικές κρίσεις. Επομένως, βάση αυτών των ευρημάτων εξηγούνται τα

ελλείμματα στην προσοχή και τη μνήμη των ασθενών οι οποίοι εκδηλώνουν αφαιρετικές κρίσεις (Arcaro, Ma, Chu, Kuo, Mirsattari, & Leung, 2016).

Ακόμα, στους ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού έχουν αναφερθεί ελλείμματα στις εκτελεστικές λειτουργίες και στην προσοχή τα οποία συνοδεύονται από βλάβες στη περιοχή του ιπποκάμπου (Hermann, Seidenberg, Lee, Chan, & Rutecki, 2007). Επίσης, ο Faure και οι συνεργάτες του μελέτησαν επίμυες οι οποίοι είχαν εκδηλώσει επιληπτικές κρίσεις εμφανίζοντας μειωμένη προσοχή η οποία συνοδευόταν από νευρωνική απώλεια στον ιππόκαμπο (Faure et al., 2014). Μείωση στον όγκο του ιπποκάμπου βρέθηκε και σε ασθενείς με ιδιοπαθείς γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις. Ακόμα, η μείωση του όγκου στον ιππόκαμπο ήταν πιο σοβαρή στο αριστερό ημισφαίριο και σχετιζόταν με γνωστικά ελλείμματα (Zhou et al., 2015).

Επιπρόσθετα, πέρα από την περίπτωση των γνωστικών δυσλειτουργιών στη κροταφική επιληψία ο ιππόκαμπος εμπλέκεται και στην εμφάνιση άλλων συμπτωμάτων. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι συμβάλλει στη ρύθμιση του άγχους που επιφέρουν οι επιληπτικές κρίσεις. Το άγχος στους ασθενείς με επιληψία αναφέρεται συχνά διότι οι ίδιοι δεν μπορούν να προβλέψουν την πιθανότητα επανεμφάνισης κρίσης αλλά και επειδή η εκδήλωση της διαταραχής επιδρά σημαντικά στην λειτουργικότητα τους. Γι' αυτό το λόγο είναι σημαντικές οι ορμόνες οι οποίες ρυθμίζουν το στρες, όπως είναι η εκλυτική ορμόνη κορτικοτροπίνης και τα κορτικοστεροειδή τα οποία εμπλέκονται στην απόκριση του στρες. Συγκεκριμένα, ερευνητικά δεδομένα από πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι οι επιδράσεις των ορμονών είναι έντονες στην περιοχή του ιπποκάμπου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι εν λόγω ορμόνες ενισχύουν άμεσα τη δραστηριότητα των περιοχών CA1 και CA3 του ιππόκαμπου λίγο μετά την εκδήλωση του άγχους. Επομένως, φαίνεται ότι η δομή του ιπποκάμπου είναι σε θέση να συμβάλλει περισσότερο στη ρύθμιση των αγχογόνων συμπτωμάτων, σε σύγκριση με άλλες

περιοχές, τα οποία ταλαιπωρούν τους ασθενείς. Με αυτό τον τρόπο, βοηθάει στην εξέλιξη της θεραπείας της διαταραχής (Joëls, 2009).

Ακόμα αξίζει να αναφερθούν τα αποτελέσματα έρευνας που αποδεικνύουν ότι η α2 υπομονάδα του υποδοχέα GABA_A στον κοιλιακό ιππόκαμπο διαμεσολαβεί στη ρύθμιση συναισθημάτων φόβου ή άγχους, ενώ η υπομονάδα α5 του υποδοχέα GABA_A του ραχιαίου ιππόκαμπου εμπλέκεται σε διεργασίες μνημών σχετικά με το φόβο. Το GABA διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων (McEown & Treit, 2013). Τέλος, η εμπλοκή του ιπποκάμπου επιβεβαιώνεται από το μηχανισμό δράσης των βενζοδιαζεπινών. Οι βενζοδιαζεπίνες, ως αντιεπιληπτικά, θεωρείται ότι δρουν επηρεάζοντας τις πύλες των δίαυλων του GABA_A υποδοχέα με αποτέλεσμα την ενίσχυση των ρευμάτων του GABA στην περιοχή του ιππόκαμπου (Lévi, LeRoux, Eugene, & Poncer, 2015).

Επομένως, ο ιππόκαμπος εμπλέκεται σημαντικά στην εκδήλωση διαφόρων επιληπτικών συνδρόμων. Ωστόσο, η περιοχή αυτή διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στη μνημονική ικανότητα με αποτέλεσμα η βλάβη της να επιφέρει στους ασθενείς ελλείμματα στη προσοχή και τη μνήμη. Βέβαια, οι έρευνες που αφορούν τη περιοχή του ιπποκάμπου συμβάλλουν σημαντικά στην εξέλιξη της φαρμακοθεραπείας με αποτέλεσμα τη βελτίωση του τρόπου ζωής των ασθενών.

3.3: Αμυγδαλή

Ακόμα, μια άλλη περιοχή η οποία εμπλέκεται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων είναι η αμυγδαλή, η οποία αποτελεί δομή του κροταφικού λοβού. Ειδικότερα, διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην έκφραση των συναισθημάτων ιδίως του άγχους και του φόβου. Πολλοί ασθενείς με επιληψία του κροταφικού λοβού (TLE) αναφέρουν συχνά συναισθηματικές αύρες εστιάζοντας κυρίως στο φόβο των επιληπτικών κρίσεων (IF), ο οποίος χαρακτηρίζεται

από μια ξαφνική βαθιά αίσθηση του φόβου πριν ή κατά τη διάρκεια της κρίσης (Millichap, & Millichap, 2014).

Επομένως, τα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η αμυγδαλή σχετίζεται με τέτοιου είδους φαινόμενα κυρίως με τις εμπειρίες των ασθενών οι οποίες συνδέονται με το φόβο. Βλάβη στην περιοχή της αμυγδαλής επιφέρει δυσκολίες στην αναγνώριση των συναισθημάτων του φόβου. Συγκεκριμένα, ο Reynders και οι συνεργάτες του μελέτησαν ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού συμπεριλαμβάνοντας ομάδα η οποία εμφάνιζε φόβο επιληπτικών κρίσεων και άλλη ομάδα η οποία δεν εμφάνιζε. Ωστόσο, τα αποτελέσματα έδειξαν και στις δύο ομάδες ελλείμματα στην αναγνώριση των συναισθηματικών εκφράσεων, αλλά σχετικά μεγαλύτερη δυσλειτουργία παρουσίασε η ομάδα η οποία είχε εκδηλώσει συμπτώματα άυρας σχετικά με το φόβο. Ακόμα, η βλάβη στην αμυγδαλή των ασθενών σχετιζόταν εξίσου με την εμφάνιση κοινωνικής φοβίας η οποία συνδέεται με την έννοια του φόβου. Βέβαια, οι μηχανισμοί μέσω των οποίων η αμυγδαλή εμπλέκεται στη διαμόρφωση των ψυχοκοινωνικών συμπτωμάτων που σχετίζονται με την επιληψία χρειάζεται περισσότερη διερεύνηση (Reynders, Broks, Dickson, Lee, & Turpin, 2005). Ο ρόλος της αμυγδαλής στην περίπτωση της κοινωνικής φοβίας έχει αναφερθεί και σε παλιότερα δεδομένα τα οποία έδειξαν ότι η εν λόγω περιοχή ενεργοποιείται στα άτομα με κοινωνική φοβία όταν αυτά είναι εκτεθειμένα σε φοβικά ερεθίσματα (Birbaumer et al., 1998).

Αξίζει να προστεθεί ότι πολλά ερευνητικά δεδομένα συμφωνούν στο ότι τα ελλείμματα στην ικανότητα των ασθενών να αναγνωρίζουν συναισθηματικές εκφράσεις του φόβου, συνδέονται με μειωμένο όγκο της αμυγδαλής σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού (Adolphs, 2002). Ωστόσο, τα εν λόγω ελλείμματα αναγνώρισης συναισθημάτων παρουσιάζονται αρκετά συχνά σε ασθενείς με επιληψία μέσου κροταφικού λοβού και αφορούν όλο το εύρος των αρνητικών συναισθημάτων. Σημαντικό είναι ότι η πρόωμη έναρξη επιληπτικών κρίσεων με δυσλειτουργία στις κροταφικές δομές μπορεί να οδηγήσει σε

σοβαρά ελλείμματα στην αναγνώριση συναισθηματικών εκφράσεων του προσώπου (Meletti, Benuzzi, Cantalupo, Rubboli, Tassinari, & Nichelli, 2009). Ακόμα, σε μια παλιότερη έρευνα ο Meletti και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι η διαταραγμένη συναισθηματική αναγνώριση των προσώπων εντοπίστηκε στους ασθενείς με δεξιά κροταφική επιληψία. (Meletti, et al., 2003). Επίσης αξίζει να αναφερθεί ότι πέρα από την περίπτωση της κροταφικής επιληψίας, τα ελλείμματα στην αναγνώριση των συναισθηματικών εκφράσεων τα οποία συνοδεύονται από βλάβη στην περιοχή της αμυγδαλής, έχουν εντοπιστεί και σε ασθενείς με ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία (Realmuto et al., 2015).

Τέλος, εξαιτίας του έντονου άγχους που παρουσιάζουν σε κάποιες περιπτώσεις οι ασθενείς με επιληψία, τα ερευνητικά δεδομένα κάνουν λόγο για συννοσηρότητα με τις διαταραχές συναισθημάτων αλλά και με αγχώδεις διαταραχές. Ωστόσο, σε αυτές τις περιπτώσεις σημαντικός είναι ο ρόλος των κροταφικών δομών οι οποίες εμπλέκονται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων και στην έκφραση των συναισθημάτων (Beyenburg, Mitchell, Schmidt, Elger, & Reuber, 2005).

3.4: Μετωπιαίος Λοβός

Όσον αφορά την περίπτωση της επιληψίας κροταφικού λοβού, παρά το γεγονός ότι επηρεάζει κυρίως τους κροταφικούς λοβούς, έχει βρεθεί ότι επεκτείνεται και σε άλλα δίκτυα καθώς υπάρχει δομική και λειτουργική σύνδεση μεταξύ των περιοχών, συμβάλλοντας με αυτόν τον τρόπο στην εμπλοκή περισσότερων περιοχών σχετικά με την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων (Spencer, 2002). Συγκεκριμένα, από συμπεριφορικές τεχνικές έχει εντοπιστεί δυσλειτουργία του μετωπιαίου λοβού στην κροταφική επιληψία. Ο Blumenfeld, και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι η εκδήλωση της επιληψίας κροταφικού λοβού

σχετίζονταν με την απώλεια της συνείδησης η οποία επέφερε CBF αυξήσεις στον κροταφικό λοβό. Ωστόσο, οι αλλαγές αυτές συνοδεύτηκαν από μειώσεις CBF στην περιοχή του μετωπιαίου λοβού υποδεικνύοντας την εμπλοκή του τελευταίου στην εκδήλωση της διαταραχής (Blumenfeld et al., 2004).

Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί από τον Campo και τους συνεργάτες του οι οποίοι χρησιμοποίησαν δεδομένα από λειτουργική μαγνητική τομογραφία, λειτουργική συνδεσιμότητα μεταξύ της κάτω μετωπιαίας έλικας και του έσω κροταφικού λοβού σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού όσον αφορά τη μνήμη εργασίας (Campo et al., 2013).

Ακόμα, αξίζει να προστεθεί ότι πολλά παιδιά τα οποία έχουν εκδηλώσει επιληψία μετωπιαίου λοβού (FLE) παρουσιάζουν σημαντικές γνωστικές δυσλειτουργίες οι οποίες ενδεχομένως εξηγούνται βάση της συνδεσιμότητας του εγκεφάλου καθώς βλάβη σε μια συγκεκριμένη περιοχή είναι σε θέση να επηρεάσει γειτονικές δομές (Vaessen et al., 2013). Επίσης, όσον αφορά την επιληψία μετωπιαίου λοβού (FLE) φαίνεται ότι είναι μια επιληπτική διαταραχή στην οποία αντιστοιχεί μικρότερο ποσοστό ασθενών σε σύγκριση με την επιληψία κροταφικού λοβού (TLE). Παρά τις συνέπειές της στη γνωστική και συναισθηματική ικανότητα των ασθενών, το νευροανατομικό της υπόβαθρο δεν έχει μελετηθεί επαρκώς (Patrikelis, Angelakis, & Gatzonis, 2009).

3.5: Βασικά γάγγλια, παρεγκεφαλίδα, θάλαμος

Ακόμα, στην περίπτωση της κροταφικής επιληψίας ο Haneef και οι συνεργάτες του εντόπισαν αυξημένη συνδεσιμότητα όσον αφορά τα βασικά γάγγλια ,το στέλεχος και την παρεγκεφαλίδα (Haneef, Lenartowicz, Yeh, Levin, Engel, & Stern, 2014). Ειδικότερα, τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, σε συναισθηματικές καταστάσεις αλλά και στην εκδήλωση ορισμένων συμπεριφορών.

Επιπρόσθετα, ο Federico και οι συνεργάτες του κάνουν λόγο για ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα τα οποία υποστηρίζουν ότι τα βασικά γάγγλια εμπλέκονται στην επιληψία του κροταφικού λοβού. Η ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου σε κάποιους ασθενείς οι οποίοι είχαν εμφανίσει κρίσεις έδειξε αλλαγές σε υποφλοιϊκές περιοχές στις οποίες ανήκουν τα βασικά γάγγλια (Federico, Archer, Abbott, & Jackson, 2005).

Ωστόσο, σε αντίθεση με αυτά τα στοιχεία, άλλα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν ότι τα βασικά γάγγλια είναι πιθανόν να μην εμπλέκονται στην επεξεργασία των επιληπτικών κρίσεων διότι δεν επιφέρουν υπερδιέγερση των νευρώνων, η οποία σχετίζεται με την επιληπτική κατάσταση. Ακόμα, δεν βρέθηκε καμία εμφανής μεταβολή της ηλεκτρικής δραστηριότητας στην περιοχή των βασικών γαγγλίων αμέσως μετά την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, παρόλο που δεν μπορούν να παράγουν επιληπτικές κρίσεις φάνηκε ότι οι επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες προέρχονται από δομές του κροταφικού λοβού μπορούν να επηρεάσουν τη φυσιολογική δραστηριότητα των νευρώνων στα βασικά γάγγλια εξαιτίας της αλληλεπίδρασης της περιοχής με το φλοιό (Rektor, Kuba, Brázdil, Halámek, & Jurák, 2011).

Επιπρόσθετα, προτείνεται ένας ανασταλτικός ρόλος των βασικών γαγγλίων κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων του λοβού. Ειδικότερα, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα έδειξαν μείωση της συχνότητας στη περιοχή κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων. Οι αλλαγές της νευρωνικής δραστηριότητας στα βασικά γάγγλια παρατηρήθηκαν όταν η επιληπτική δραστηριότητα εξαπλώθηκε πάνω από το φλοιό και εν μέρει συνεχίστηκε αφότου η επιληπτική κρίση τελείωσε. Ωστόσο, δεν είχε παρατηρηθεί αλλαγή στην περίοδο αμέσως μετά την έναρξη των κρίσεων. Επομένως, η χρονική περίοδος που εμφανίζεται η αλλαγή στη νευρωνική δραστηριότητα των βασικών γαγγλίων σε συνδυασμό με το γεγονός ότι δεν εντοπίστηκε υπερδιέγερση των νευρώνων στην περιοχή των βασικών γαγγλίων κατά την έναρξη των κρίσεων οδήγησε τους ερευνητές να προτείνουν έναν ανασταλτικό ρόλο των

βασικών γαγγλίων στην περίπτωση της επιληψίας κροταφικού λοβού (Rektor, Kuba, Brázdil, & Chrastina, 2012).

Ακόμα, όπως τα βασικά γάγγλια διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στον έλεγχο της κίνησης, το ίδιο σημαντικός είναι και ο ρόλος της παρεγκεφαλίδας η οποία εμπλέκεται στις κινητικές λειτουργίες. Όπως αναφέρθηκε προηγουμένως η επιληψία κροταφικού λοβού επηρεάζει ένα εκτεταμένο δίκτυο περιοχών, πέρα από τον ιππόκαμπο. Η παρεγκεφαλίδα, αποτελεί μια περιοχή του εγκεφάλου, που διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο, στο συντονισμό και τον έλεγχο των κινήσεων μέσω των συνδέσεων της με τον εγκεφαλικό φλοιό, τη διατήρηση της κατάλληλης στάσης του σώματος και στην ισορροπία. Δεδομένου αυτού δυσλειτουργία, στην εν λόγω περιοχή επιφέρει, μεταβολές στη στάση του σώματος και διαταράσσει τις εκούσιες κινήσεις. Επομένως, αποτελεί μια εγκεφαλική περιοχή, η οποία ενεργοποιείται κατά τη διάρκεια, των επιληπτικών κρίσεων, καθώς, το άτομο αδυνατεί να ελέγξει και να συντονίσει τις κινήσεις του (Filip, Bareš, & Brázdil, 2016).

Αποτελέσματα ερευνών, αποδεικνύουν, μέσω τεχνικών νευροαπεικόνισης, την εμπλοκή της παρεγκεφαλίδας σε ασθενείς με γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (Li et al., 2010). Ακόμα, σε συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα από πειραματόζωα τα οποία είχαν εκδηλώσει επιληπτικές κρίσεις και παρατηρήθηκε δυσλειτουργία στη συμπεριφορά καθώς και μειωμένη λειτουργικότητα του GABA_A στην περιοχή της παρεγκεφαλίδας (Mathew, Kumar, Khan & Paulose, 2010).

Ακόμα, ερευνητικά δεδομένα τα οποία μελέτησαν ασθενείς οι οποίοι είχαν εκδηλώσει κρίσεις κροταφικού λοβού, αναφέρουν ότι βρέθηκε σε εκείνους μείωση της φαιάς ουσίας στην περιοχή της παρεγκεφαλίδας, σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό (Riederer, Lanzenberger, Kaya, Prayer, Serles, & Baumgartner, 2008). Σε συμφωνία με το ρόλο της παρεγκεφαλίδας έρχονται και τα αποτελέσματα του Sandok και των συνεργατών του οι οποίοι αναφέρουν ότι η ατροφία της παρεγκεφαλίδας είναι συχνή στους ασθενείς με επιληψία

κροταφικού λοβού που είναι ανθεκτική στη φαρμακευτική αγωγή. Ακόμα, αναφέρουν ότι είναι συμμετρική και στα δυο εγκεφαλικά ημισφαίρια και ότι η διάρκεια της επιληψίας συνδέεται με την εμφάνιση της ατροφίας της παρεγκεφαλίδας (Sandok, O'Brien, Jack, & So, 2000).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά τη διάρκεια της επιληψίας συμφωνούν και άλλα ερευνητικά δεδομένα τα οποία υποδεικνύουν μικρότερο όγκο της παρεγκεφαλίδας σε ασθενείς με χρόνια επιληψία κροταφικού λοβού. Ωστόσο, η παρεγκεφαλίδα πέρα από τις κινητικές λειτουργίες συμμετέχει και σε νοητικές λειτουργίες με αποτέλεσμα η ατροφία της παρεγκεφαλίδας να επιφέρει γνωστικές συνέπειες στα άτομα (Hermann, Bayless, Hansen, Parrish, & Seidenberg, 2005).

Τέλος αξίζει να αναφερθεί η σημασία του θαλάμου στην επιληψία. Ειδικότερα, ο θάλαμος συνδέεται με την παρεγκεφαλίδα και τα βασικά γάγγλια συμμετέχοντας στις αισθητικοκινητικές λειτουργίες. Ειδικότερα, ο Dreifuss, και οι συνεργάτες του εξέτασαν ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού και η ομάδα των ασθενών σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό παρουσίαζαν μικρότερο όγκο του θαλάμου και στα δύο ημισφαίρια. Επιπρόσθετα, ο θάλαμος φάνηκε να επηρεάζεται κυρίως σε ασθενείς οι οποίοι είχαν ιστορικό πυρετικών σπασμών (Dreifuss et al., 2001). Ακόμα, τα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν ότι η θαλαμική ατροφία είναι πιο έντονη στους πυρήνες που έχουν ισχυρές συνδέσεις με τον ιππόκαμπο. Το εύρημα αυτό υποδηλώνει ότι η ατροφία του θαλάμου επιβεβαιώνει την ανατομική και λειτουργική σύνδεση αυτής της περιοχής με το μεταιχμιακό σύστημα (Bonilha, Rorden, Castellano, Cendes, & Li, 2005). Συνοψίζοντας, οι δομικές ανωμαλίες που παρατηρούνται σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού (TLE) υποδεικνύουν ότι ένα μονοπάτι κροταφικού λοβού και μεταιχμιακού συστήματος το οποίο περιλαμβάνει το θάλαμο, διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην αιτιοπαθογένεια της κροταφικής επιληψίας. Ωστόσο, υπάρχουν άλλοι παράγοντες, κυρίως γενετικοί, οι οποίοι παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση και τη

σοβαρότητα της επιληψίας κροταφικού λοβού (Labate, Cerasa, Gambardella, Aguglia, & Quattrone, 2008).

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι αποτελέσματα ερευνών σχετικά με την ατροφία του θαλάμου εστιάζουν στις επιληπτικές κρίσεις του κροταφικού λοβού και όχι σε άλλες μορφές εστιακής επιληψίας ή στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία. Συγκεκριμένα, η θαλαμική ατροφία φάνηκε σχετίζεται με τη διάρκεια της νόσου. Επίσης, οι ασθενείς με ιστορικό πυρετικών σπασμών είχαν μικρότερο όγκο του θαλάμου σε συστοιχία με την εστία της κρίσης, σε σύγκριση με εκείνους που δεν είχαν εμφανίσει πυρετικούς σπασμούς (Natsume, Bernasconi, Andermann, & Bernasconi, 2003). Ωστόσο, σε αντίθεση με αυτό έρχονται τα ευρήματα του Zhong και των συνεργατών του οι οποίοι αναφέρουν αυξημένη συνδεσιμότητα του θαλάμου, και της παρεγκεφαλίδας σε γενικευμένες κρίσεις. Ειδικότερα, μελέτησαν ασθενείς με γενικευμένη τονικοκλονική επιληψία και βρήκαν αλλαγές στη ηλεκτρική δραστηριότητα των νευρώνων κατά τη διάρκεια της κρίσης στο θάλαμο και την παρεγκεφαλίδα (Zhong, Lu, Zhang, Jiao, Li, & Liu, 2011).

Συνοψίζοντας, η επιληψία είναι μια διαταραχή η οποία επιφέρει πολλές συνέπειες στους ασθενείς με αποτέλεσμα να εμπλέκονται πολλές εγκεφαλικές δομές στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, είναι σημαντική η γνώση των περιοχών που σχετίζονται με την εμφάνιση των κρίσεων τόσο για την καλύτερη μεταχείριση και φροντίδα των ασθενών, ανάλογα με τα συμπτώματα, όσο και για την επιλογή της κατάλληλης φαρμακοθεραπείας.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΤΕΤΑΡΤΟ: ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΙΚΕΣ ΣΥΣΧΕΤΙΣΕΙΣ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Το παρόν κεφάλαιο εξετάζει στοιχεία τα οποία αφορούν το νευροδιαβιβαστικό υπόστρωμα της διαταραχής. Για τη συγγραφή αυτή χρησιμοποιήθηκαν παλιότερα δεδομένα, για ιστορικούς σκοπούς ενώ έμφαση δόθηκε σε πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα.

Αρχικά, γίνεται μια εκτενής αναφορά στη σχέση του GABA με την εκδήλωση της διαταραχής. Το GABA φαίνεται να διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στα επιληπτικά σύνδρομα , γι' αυτό το λόγο και αποτελεί επίκεντρο πολλών ερευνών. Ειδικότερα, όπως έχει ήδη αναφερθεί σε προηγούμενο κεφάλαιο, μεταλλάξεις στον υποδοχέα GABA έχουν ως αποτέλεσμα την εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων. Στη συνέχεια, γίνεται αναφορά σε μικρότερη έκταση , στους υπόλοιπους νευροδιαβιβαστές οι οποίοι φαίνεται να εμπλέκονται σημαντικά στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων.

Σκοπός της συγγραφής του κεφαλαίου είναι τόσο η γνώση των νευροδιαβιβαστικών συσχετίσεων τις επιληψίας όσο και η καλύτερη κατανόηση των μηχανισμών που σχετίζονται με τις επιληπτικές κρίσεις. Τέλος, το κεφαλαίο αυτό χρήζει ιδιαίτερης σημασίας διότι συμβάλει στην εξέλιξη της φαρμακοθεραπείας και κατ' επέκταση σε έναν ποιοτικότερο τρόπο ζωής των ατόμων που υποφέρουν από τη διαταραχή.

4.1 : Γάμα αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)

Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ-GABA έχει βρεθεί ότι διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην ανασταλτική νευροδιαβίβαση, προκαλώντας υπερπόλωση στη μεμβράνη και περιλαμβάνει επιμέρους υποδοχείς και υπότυπους. Συγκεκριμένα, το GABA απελευθερώνεται στη σύναψη και δρα μέσω δύο υποδοχέων, τους GABA_A και τους GABA_B. Ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι GABA_A υποδοχείς οι οποίοι ανήκουν στους ιοντροπικούς υποδοχείς, ελέγχουν δηλαδή άμεσα διαύλους ιόντων, και αποτελούνται από πέντε υπομονάδες πρωτεϊνών (Vashchinkina, Panhelainen, Aitta-Aho, & Korpi, 2014). Ειδικότερα, η σύνδεση ενός μορίου GABA_A με τον υποδοχέα του GABA έχει ως αποτέλεσμα τη διάνοιξη του ιοντικού διαύλου, η οποία επιτρέπει τη διέλευση ιόντων χλωρίου προκαλώντας ανασταλτικά δυναμικά (D'Hulst, Atack, & Kooy, 2009).

Επομένως, γίνεται φανερός ο ρόλος του στους μηχανισμούς της επιληψίας καθώς οι επιληπτικές κρίσεις είναι αποτέλεσμα παθολογικών ηλεκτρικών εκφορτίσεων στον εγκέφαλο που προκύπτουν είτε από υπερβολική διέγερση ή από ελάχιστη αναστολή των νευρώνων στην περιοχή. Η υπερβολική διέγερση ή η ελάχιστη αναστολή των νευρώνων μπορεί να προκληθεί από πολλούς διαφορετικούς νευροδιαβιβαστές. Το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) φαίνεται ότι αναγνωρίζεται ως ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο.

Μια αιτία της επιληψίας, όπως έχει ήδη αναφερθεί στο δεύτερο κεφάλαιο, αφορά τις μεταλλάξεις στους προσδετο-ελεγχόμενους διαύλους των υποδοχέων του GABA. Γι' αυτό το λόγο ένα μεγάλο μέρος της νευροβιολογικής έρευνας, όσον αφορά τις επιληψίες έχει επικεντρωθεί στο ρόλο του GABA σε διάφορες φάσεις της εξέλιξης της διαταραχής, μιας και είναι στενά συνδεδεμένος με την ανάπτυξη και την εξέλιξη της επιληπτικής δραστηριότητας (Kaila, Ruusunuori, Seja, Voipio, & Puskarjov, 2014).

Αξίζει να προστεθεί ότι οι GABAεργικοί νευρώνες βρίσκονται σε όλο το κεντρικό νευρικό σύστημα με αποτέλεσμα να διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο στη συμπεριφορά, γενικότερα.

Όσον αφορά την επιληψία, οι μελέτες σε πειραματόζωα έχουν συμβάλει αρκετά στην κατανόηση της GABAεργικής θεωρίας. Ειδικότερα, τα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι η επιληπτική κατάσταση σχετίζεται με δυσλειτουργία της GABAεργικής νευροδιαβίβασης ή των GABAεργικών υποδοχέων. Μεταβολές έχουν βρεθεί στη σύνθεση του υποδοχέα, την έκφραση και τη λειτουργία του και ως εκ τούτου επηρεάζουν τη διεγερσιμότητα των νευρώνων (Schipper et al., 2015).

Αρχικά, παθολογική λειτουργία του GABA έχει παρατηρηθεί σε μοντέλα επιληψίας πειραματόζωων, τόσο σε γενετικά όσο και σε επίκτητα. Ειδικότερα, αξίζει να αναφερθούν παλιότερα ερευνητικά δεδομένα, για ιστορικούς λόγους, καθώς ο ρόλος του GABA όσον αφορά την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων τονίζεται σε πολλές έρευνες, παλιότερες και σύγχρονες. Συγκεκριμένα, ο Horton και οι συνεργάτες του αναφέρουν μειωμένο αριθμό θέσεων δέσμευσης των υποδοχέων GABA σε ποντίκια DBN/2 τα οποία ήταν ευαίσθητα σε επιληπτικές κρίσεις με ακουστικά συμπτώματα (Horton, Prestwich, & Meldrum 1982). Αξίζει να επισημανθεί, ότι ο υποδοχέας αυτός, διαθέτει τουλάχιστον πέντε διαφορετικές θέσεις δέσμευσης, περιλαμβάνοντας τη θέση δέσμευσης του GABA, των βενζοδιαζεπίνων, των βαρβιτουρικών, της πικροτοξίνης και άλλων στεροειδών. Επομένως, οι μειωμένες θέσεις δέσμευσης του υποδοχέα υποδεικνύουν ότι η επιληψία σχετίζεται με δυσλειτουργία των GABAεργικών υποδοχέων (Hanson & Czajkowski, 2008).

Ωστόσο, σε συμφωνία έρχονται και πρόσφατα βιβλιογραφικά δεδομένα της Soukupová και των συνεργατών της, οι οποίοι βρήκαν μειωμένη απελευθέρωση του GABA στον ιππόκαμπο κατά τη στιγμή της πρώτης κρίσης στο μοντέλο πιλοκαρπίνης της επιληψίας κροταφικού λοβού. Συγκεκριμένα, αναφέρουν σοβαρή βλάβη του ανασταλτικού ελέγχου του GABA, ευνοώντας με αυτόν τον τρόπο σε μεγάλο βαθμό την εμφάνιση των κρίσεων. Ειδικότερα, γίνεται λόγος για μείωση της ροής του GABA από νωρίς στην πορεία της επιληψίας του κροταφικού λοβού. Ακόμα, τα αποτελέσματα έδειξαν ότι οι GABAεργικοί

νευρώνες του ιππόκαμπου πεθαίνουν πολύ γρήγορα κατά τη διάρκεια της επιληπτογένεσης. Επίσης, αυτή η δυσλειτουργία φαίνεται να παραμένει σταθερή μέχρι και τις τελικές φάσεις της ασθένειας (Soukironá et al., 2014).

Η περιοχή του ιππόκαμπου έχει βρεθεί ότι εμπλέκεται σημαντικά στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων και γι' αυτό το λόγο αποτελεί επίκεντρο πολλών ερευνητών. Συγκεκριμένα, τα ερευνητικά δεδομένα, τα οποία μελετούν την αιτιοπαθογένεια των επιληπτικών κρίσεων υποδεικνύουν ότι η μείωση της GABA ανασταλτικής δράσης των νευρώνων του ιππόκαμπου είχε ως αποτέλεσμα την εκδήλωση και τη διατήρηση των επιληπτικών κρίσεων. Βέβαια, η μείωση αυτή φάνηκε ότι συσχετιζόταν και με τροποποιήσεις στους μετασυναπτικούς υποδοχείς (Goodkin, & Karur, 2009).

Τα παραπάνω ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με πρόσφατα ερευνητικά αποτελέσματα των Sun και Goodkin. Ειδικότερα, αναφέρεται μείωση στον ανασταλτικό έλεγχο του GABA στην περιοχή του ιππόκαμπου, η οποία ήταν διάχυτη και δε σχετιζόταν με συγκεκριμένες περιοχές. Ακόμα, η μειωμένη αναστολή των νευρώνων είχε παρατηρηθεί από την αρχή της πορείας της διαταραχής. Επομένως, η ταχεία μείωση μπορεί να επιφέρει μείωση της αποτελεσματικότητας των βενζοδιαζεπινών, οι οποίες χρησιμοποιούνται ως αντιεπιληπτικά (Sun, & Goodkin, 2016). Επιπρόσθετα, και στην περίπτωση της σοβαρής βρεφικής μυοκλονικής επιληψίας σε πειραματόζωα έχει βρεθεί μειωμένη ροή νατρίου στους GABAεργικούς ενδονευρώνες προκαλώντας την υπερδιέγερση των νευρώνων η οποία οδηγεί στην εκδήλωση του εν λόγω επιληπτικού συνδρόμου (Frank et al., 2006). Ωστόσο, έχει βρεθεί ότι υπάρχει συνεργασία μεταξύ των GABAεργικών υποδοχέων και των NMDA υποδοχέων, οι οποίοι είναι υποδοχείς του γλουταμινικού οξέος, όσον αφορά την εκδήλωση επιληπτικών κρίσεων από την περιοχή του ιππόκαμπου (Khalilov, Le Van Quyen, Gozlan, & Ben-Ari, 2005).

Ακόμα, αξίζει να προστεθεί ότι πέρα από την περιοχή του ιπποκάμπου, έχουν βρεθεί παθολογικές αλλοιώσεις στους GABAεργικούς ενδονευρώνες και μειωμένη αναστολή στην περιοχή της αμυγδαλής κατά τη διάρκεια της επιληπτογένεσης. Η αμυγδαλή, όπως αναφέρθηκε σε προηγούμενο κεφάλαιο, εμπλέκεται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Οι αλλαγές παρατηρήθηκαν και σε αυτή την περίπτωση σε πρώιμο στάδιο της επιληπτογένεσης (Fritsch, Qashu, Figueiredo, Aroniadou-Anderjaska, Rogawski, & Braga, 2009).

Επίσης, όσον αφορά το ρόλο του GABA σημαντικά είναι και τα αποτελέσματα τα οποία έχουν προκύψει από μελέτες εγκεφαλικών ιστών των επιληπτικών ασθενών. Ειδικότερα, η χειρουργική αφαίρεση της περιοχής η οποία εμπλέκεται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων έχει συμβάλει σημαντικά στη μελέτη της παθολογικής δραστηριότητας του εγκεφάλου σε εστιακά επιληπτικά σύνδρομα όπως για παράδειγμα η επιληψία κροταφικού λοβού με ατροφία ιπποκάμπου. Οι τομές του εγκεφάλου των ασθενών διατηρούσαν τη λειτουργίες των νευρωνικών δικτύων και μπορούσαν να δημιουργήσουν επιληπτικές δραστηριότητες. Οι ιδιότητες των κυττάρων δεν μπορούν να τροποποιηθούν σε μεγάλο βαθμό και φαίνεται ότι διατηρείται η GABAεργική αναστολή (Huberfeld, Blauwblomme, & Miles, 2015). Αξίζει να προστεθεί ότι σημαντική είναι η συμβολή των ανοσοϊστοχημικών τεχνικών στη μελέτη ασθενών με επιληψία. Ειδικότερα, ο Schijns και οι συνεργάτες του μελέτησαν τους μεταφορείς GABA (GABA transporter) σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού οι οποίοι είχαν εμφανίσει ατροφία ιπποκάμπου. Οι εν λόγω μεταφορείς αφορούν ένα τύπο από τους μεταφορείς νευροδιαβιβαστών που κύρια λειτουργία τους είναι να μεταφέρουν νευροδιαβιβαστές κατά μήκος των μεμβρανών και να κατευθύνουν την περαιτέρω μεταφορά τους σε συγκεκριμένες ενδοκυτταρικές θέσεις. Ωστόσο, οι τομές του ιπποκάμπου οι οποίες εξετάστηκαν αφορούσαν τους μεταφορείς GAT1 και GAT3 καθώς είναι οι κύριοι μεταφορείς GABA. Τα αποτελέσματά τους έδειξαν μειωμένη έκφραση του GAT1 σε ασθενείς με σοβαρή

ατροφία ιπποκάμπου, αλλά υπήρχε μείωση και στους ασθενείς με μέτρια ατροφία. Αντίθετα, οι GAT3 παρέμειναν αμετάβλητοι στην ατροφία ιπποκάμπου (Schijns et al., 2014).

Ο Silbert και οι συνεργάτες του μελέτησαν ασθενείς με γενικευμένη ιδιοπαθή επιληψία και βρήκαν μειωμένη GABAεργική αναστολή στους ασθενείς σε σύγκριση με τον υγιή πληθυσμό. Συγκεκριμένα, για τη διεξαγωγή των αποτελεσμάτων χρησιμοποιήθηκε η μέθοδος της διακρανιακής μαγνητικής διέγερσης (Transcranial Magnetic Stimulation) για τη σύγκριση της ενδοφλοιικής αναστολής των νευρώνων στον κινητικό φλοιό σε ασθενείς με γενικευμένη ιδιοπαθή επιληψία, οι οποίοι είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή, σε εκείνους οι οποίοι δεν είχαν λάβει και στον υγιή πληθυσμό. Ειδικότερα, βρέθηκαν αλλοιώσεις στον ανασταλτικό έλεγχο του GABA στους ασθενείς οι οποίοι δεν είχαν λάβει φαρμακευτική αγωγή σε σύγκριση με εκείνους οι οποίοι είχαν λάβει (Silbert et al., 2015). Αξίζει να προστεθεί ότι στη ρύθμιση της διεγερσιμότητας των νευρώνων έχει βρεθεί από μελέτες σε ανθρώπους ότι εμπλέκεται σημαντικά και ο ανασταλτικός έλεγχος του GABA_B υποδοχέα (Király et al., 2015).

Ακόμα, σχετικά με την περίπτωση της ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας, ερευνητές οι οποίοι εξέτασαν ασθενείς, οι οποίοι είχαν εμφανίσει κρίσεις, μεταξύ άλλων παρατήρησαν ότι οι μικροδιαγραφές στο γονίδιο GPHN έχουν συσχετιστεί με νευροαναπτυξιακές διαταραχές, συμπεριλαμβανόμενων του φάσματος του αυτισμού, της σχιζοφρένειας και των επιληπτικών κρίσεων. Το γονίδιο αυτό είναι απαραίτητο για την ομάδα των GABA_A υποδοχέων στις ανασταλτικές συνάψεις. Επομένως, στους ασθενείς βρέθηκε ότι οι μικροδιαγραφές στο γονίδιο επιδρούσαν αρνητικά στη GABAεργική ανασταλτική δράση, υποδεικνύοντας το ρόλο του νευροδιαβιβαστή στην εκδήλωση της διαταραχής (Dejanovic et al., 2014).

Επιπρόσθετα, αξίζει να αναφερθεί ότι ο ρόλος του GABA στην επιληψία φαίνεται από το γεγονός ότι οι αγωνιστές GABA καταστέλλουν τις επιληπτικές κρίσεις, ενώ αντιθέτως οι GABA ανταγωνιστές παράγουν κρίσεις. Επομένως, κάθε φαρμακολογικός χειρισμός ο οποίος

μειώνει την GABAεργική νευροδιαβίβαση επιφέρει επιληπτικούς σπασμούς στον άνθρωπο και στα πειραματόζωα. Έτσι, τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιεπιληπτικά εκδηλώνουν τις αντιεπιληπτικές τους δράσεις με το να ενισχύουν την ανασταλτική λειτουργία του GABA. Αντιθέτως, τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν τη λειτουργία του GABA φαίνεται ότι παράγουν κρίσεις. Βέβαια, τα αντιεπιληπτικά φάρμακα και η δράση τους θα αναλυθούν επαρκώς σε επόμενο κεφάλαιο (Treiman, 2001).

Ωστόσο, κάποια χρόνια μετά, η πρόσφατη βιβλιογραφία, αποδεικνύει και εξελίσσει τέτοιες παρατηρήσεις σχετικά με τις αντιεπιληπτικές ιδιότητες του GABA. Ειδικότερα, μια απόδειξη της σχέσης επιληψίας και GABA παρέχεται από τα ευρήματα μελετών που χρησιμοποιούν πειραματόζωα, καθώς υποδεικνύεται ότι η αντικατάσταση των χαμένων GABAεργικών ενδονευρώνων θα βελτιώσει σημαντικά την ανασταλτική νευροδιαβίβαση στην περιοχή η οποία εμπλέκεται στην εκδήλωση των κρίσεων με αποτέλεσμα τη μείωση της εμφάνισής τους. Πράγματι, αναφέρεται ότι τα GABAεργικά προγονικά κύτταρα τα οποία προέρχονται από διάφορες πηγές, με την μεταμόσχευση στις εγκεφαλικές περιοχές οι οποίες σχετίζονται με την εκδήλωση της διαταραχής μπορούν να μειώσουν τις επιληπτικές κρίσεις. Συγκεκριμένα, όσον αφορά, τα προγονικά κύτταρα είναι σαν τα βλαστοκύτταρα και έχουν την τάση να διαφοροποιούνται σε ένα συγκεκριμένο τύπο κυττάρου αλλά σε αντίθεση με τα βλαστοκύτταρα υπάρχει περιορισμός στη διαίρεση. Ωστόσο, η εν λόγω θεραπεία προέκυψε εξαιτίας της ανθεκτικότητάς κάποιων ασθενών στα αντιεπιληπτικά αλλά και εξαιτίας των ανεπιθύμητων ενεργειών τους. Η αποτελεσματικότητα των GABAεργικών προγονικών κυττάρων έχει αποδειχθεί σε μελέτες κροταφικής επιληψίας και αφαιρετικών κρίσεων στα πειραματόζωα (Shetty, & Upadhya, 2016).

Επιπλέον, οι βενζοδιαζεπίνες και τα βαρβιτουρικά, τα οποία είναι αποτελεσματικά αντιεπιληπτικά, έχει βρεθεί ότι δρουν ενισχύοντας τη GABAεργική ανασταλτική δράση. Ωστόσο, αξίζει να προστεθεί ότι οι βενζοδιαζεπίνες επειδή δεσμεύονται σε διαφορετική θέση

από το GABA δε μιμούνται τη δράση του αλλά την ενισχύουν (Spurny et al., 2012). Επιπλέον, άλλες ενδείξεις σχετικά με την ανασταλτική ενίσχυση των βενζοδιαζεπινών παρέχονται από πειράματα των Middendorp, Maldifassi, Baur, και Sigel οι οποίοι παρατήρησαν σημαντική αύξηση των GABAρευμάτων μετά από τη χορήγηση της διαζεπάμης (Middendorp, Maldifassi, Baur, & Sigel, 2015).

Επομένως, υπάρχουν σαφείς ενδείξεις ότι τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιεπιληπτικά εκδηλώνουν τις δράσεις τους ενισχύοντας τη GABAεργική λειτουργία. Από την άλλη πλευρά, τα φάρμακα τα οποία αναστέλλουν το ένζυμο GAD προκαλούν επιληπτικές κρίσεις, υπογραμμίζοντας το ρόλο του GABA στην επιληψία (Sperk, Drexel, & Pirker, 2009).

Τέλος, αξίζει να επισημανθούν οι αλλαγές στη GABAεργική λειτουργία έπειτα από κρανιοεγκεφαλική κάκωση η οποία επιφέρει σε πολλές περιπτώσεις ασθενών ένα είδος συμπτωματικής επιληψίας, τη μετατραυματική επιληψία. Πρόσφατα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν ότι το εγκεφαλικό τραύμα είχε ως αποτέλεσμα την απώλεια κυττάρων του GABA διαταράσσοντας με αυτό τον τρόπο στη διεργασία της συναπτικής διαβίβασης. Ωστόσο, οι αλλαγές στη GABAεργική λειτουργία δε διαφέρουν ανάλογα με τη σοβαρότητα της κρανιοεγκεφαλικής κάκωσης και παρουσιάζουν κοινά χαρακτηριστικά τόσο στην περίπτωση της επιληψίας, της ισχαιμίας, και των νευροεκφυλιστικών ασθένειών (Guerriero, Giza, & Rotenberg, 2015). Όσον αφορά, τη μετατραυματική επιληψία, ο Bao και οι συνεργάτες του αναφέρουν ότι ο αποκλεισμός των υποδοχέων GABA_A είχε ως αποτέλεσμα την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων σε αρουραίους έπειτα από εγκεφαλικό τραύμα, επιδεινώνοντας τη δομική βλάβη η οποία είχε ήδη προκληθεί από την κρανιοεγκεφαλική κάκωση. Επομένως, σύμφωνα με τα αποτελέσματα υπογραμμίζεται ο ρόλος του GABA στο εγκεφαλικό τραύμα και κατ' επέκταση στην μετατραυματική επιληψία (Bao et al., 2011).

Συνοψίζοντας, είναι φανερό ότι το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων διότι καθίσταται ο κύριος

ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκεφαλικό φλοιό, επομένως αντισταθμίζει την νευρωνική διέγερση. Η σχέση του GABAεργικού συστήματος με την επιληψία έχει συμβάλει στην επιλογή και εξέλιξη της φαρμακοθεραπείας. Συγκεκριμένα, πολλά από τα φάρμακα τα οποία χρησιμοποιούνται ως αντιεπιληπτικά δρουν ενισχύοντας τη GABA ανασταλτική δράση.

4.2 : Γλουταμινικό Οξύ

Το γλουταμινικό οξύ σε αντίθεση με το γάμα αμινοβουτυρικό οξύ (GABA), αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ακόμα, να αναφερθεί ότι κάποιοι από τους υποδοχείς με τους οποίους δεσμεύεται ο νευροδιαβιβαστής είναι ιοντοτροπικοί, δηλαδή υποδοχείς οι οποίοι ελέγχουν άμεσα διαύλους ιόντων και κάποιοι άλλοι μεταβολοτροπικοί, δηλαδή συνδεδεμένοι με πρωτεΐνες G (Niswender, & Conn, 2010). Οι υποδοχείς του γλουταμινικού προτείνεται ότι διαδραματίζουν σπουδαίο ρόλο σε πολλές νευρολογικές ασθένειες (Traynelis et al., 2010).

Αρχικά, θα αναφερθούν για ιστορικούς λόγους παλιότερα ερευνητικά δεδομένα όσον αφορά το ρόλο του γλουταμινικού οξέος στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, έχει βρεθεί ότι σε μοντέλα τρωκτικών, μεταβολές στη σύνθεση των υποδοχέων γλουταμινικού ή στην έκφραση του μεταφορέα γλουταμινικού μπορούν να προκαλέσουν ή να καταστείλουν επιληπτικές κρίσεις. Ωστόσο τόσο οι ιοντοτροπικοί όσο και μεταβολοτροπικοί υποδοχείς φαίνεται να παίζουν ένα σημαντικό ρόλο στην έναρξη και την εξέλιξη της επιληπτικής δραστηριότητας (Charman, 2000).

Λίγα χρόνια αργότερα, ο Khan και οι συνεργάτες του εξέτασαν την περιοχή του υποκάμπου σε πειραματόζωα στα οποία είχαν προκληθεί κρίσεις κροταφικού λοβού, χρησιμοποιώντας το μοντέλο της πιλοκαρπίνης. Τα αποτελέσματά του έρχονται σε συμφωνία με τα προηγούμενα ευρήματα του Charman. Συγκεκριμένα, μεταξύ άλλων παρατήρησαν στα

πειραματόζωα τα οποία εκδήλωσαν τις επιληπτικές κρίσεις ότι υπήρχε μειωμένη έκφραση του γονιδίου R1 NMDA και παράλληλα μειωμένη σύνδεση με τον υποδοχέα, υποδεικνύοντας με αυτό τον τρόπο την εμπλοκή του γλουταμινικού οξέος στην επιληψία (Khan, Krishnakumar, & Paulose, 2008).

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι ένα σημαντικό ποσοστό ερευνών έχει δείξει ότι οι NMDA υποδοχείς (N-μεθυλο-D-ασπαραγινικό οξύ) ενδεχομένως να διαδραματίζουν καθοριστικό ρόλο στην εμφάνιση πολλών νευρολογικών ασθενειών, συμπεριλαμβανομένης και της επιληψίας (Burnashev & Szepetowski, 2015). Οι εν λόγω υποδοχείς ανήκουν στην κατηγορία των ιοντοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος (Ghasemi, & Schachter, 2011). Ειδικότερα, ο Carter και οι συνεργάτες του χρησιμοποιώντας μια ποικιλία μεθόδων έδειξαν ότι καθώς το γλουταμινικό οξύ αποτελεί τον κύριο διεγερτικό νευροδιαβιβαστή στον ιπόκαμπο οποιαδήποτε μεταβολή στη διεγερσιμότητα μπορεί να εμπλέκεται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Όπως έχει αναφερθεί και σε προηγούμενο κεφάλαιο, η επιληψία είναι αποτέλεσμα της παθολογικής ηλεκτρικής δραστηριότητας των νευρώνων. Ακόμα, ο αποκλεισμός των υποδοχέων NMDA πριν ή κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κατάστασης φαίνεται ότι εμπόδισε σημαντικά την ανάπτυξη της επιληψίας (Carter, Deshpande, Rafiq, Sombati, & DeLorenzo, 2011).

Επιπρόσθετα, ο ρόλος του γλουταμινικού οξέος στην εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων υποδεικνύεται και από το γεγονός ότι η χρόνια επιληπτική δραστηριότητα στα πειραματόζωα σχετιζόταν με μεταβολές στον υποδοχέα NMDA. Ακόμα, όσον αφορά τον αποκλεισμό των υποδοχέων NMDA τα ευρήματα έρχονται σε συμφωνία με τα προηγούμενα καθώς αναφέρουν εξίσου μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας με τον αποκλεισμό των υποδοχέων. Ωστόσο, δεν φάνηκε να παράγουν μόνιμη μείωση στους αρουραίους με χρόνια επιληπτική κατάσταση. Επιπλέον, ο αποκλεισμός των μη εκλεκτικών υποδοχέων NMDA φάνηκε ότι προκαλούσε αύξηση της επιληπτικής κατάστασης αντί μείωση της πιθανότητας

περαιτέρω επιληπτικής δραστηριότητας. Τα αποτελέσματα αυτά κρίνονται σημαντικά για την επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (Hellier, White, Williams, Dudek, & Staley, 2009).

Επίσης, αξίζει να αναφερθεί ότι όπως στην περίπτωση των μεταφορών GABA, έτσι και στους μεταφορείς του γλουταμινικού οξέος βρέθηκαν μεταβολές κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κατάστασης. Ειδικότερα, ο Van Liefferinge και οι συνεργάτες του μελέτησαν πρόσφατα ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού οι οποίοι είχαν σκλήρυνση ιπποκάμπου. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι η έκφραση των VGLUT1 μεταφορέων παραμένει αμετάβλητη, ενώ των VGLUT2 μειώνεται σημαντικά και η πρωτεΐνη VGLUT3 αυξάνεται σημαντικά στην περιοχή του ιπποκάμπου στους ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου (Van Liefferinge et al., 2015).

Ακόμα, ένα σημαντικό ποσοστό ερευνών έχει ασχοληθεί με την εμπλοκή του γλουταμινικού οξέος στην εκδήλωση των συμπτωματικών επιληψιών. Ειδικότερα, όσον αφορά την περίπτωση της μετατραυματικής επιληψίας φαίνεται ότι το κρανιοεγκεφαλικό τραύμα επηρεάζει την έκφραση και τη λειτουργία του AMPA υποδοχέα. Ο συγκεκριμένος υποδοχέας ανήκει στην κατηγορία των ιοντοτροπικών υποδοχέων του γλουταμινικού οξέος. Ακόμα τα αποτελέσματα από *in vitro* και *in vivo* μελέτες οι οποίες εξέτασαν πειραματόζωα με επιληψία κροταφικού λοβού βρήκαν ότι υπάρχει μειωμένη έκφραση της υπομονάδας GluR2 η οποία ρυθμίζεται από τους NMDA υποδοχείς, υποδεικνύοντας το ρόλο του νευροδιαβιβαστή. Το εγκεφαλικό τραύμα με την επίδραση στους υποδοχείς του γλουταμινικού οδηγεί σε αυξημένη εισροή ιόντων ασβεστίου επιφέροντας ενδεχομένως το θάνατο των νευρώνων. Όπως έχει ήδη αναφερθεί οι ιοντικοί διάυλοι εμπλέκονται σημαντικά στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων (Bell, Park, Ai, & Baker, 2009). Σε συμφωνία έρχονται και τα αποτελέσματα του Kharlamov και των συνεργατών του οι οποίοι μελέτησαν τόσο NMDA υποδοχείς όσο και AMPA σε πειραματόζωα τα οποία είχαν εκδηλώσει

επιληπτικές κρίσεις κροταφικού λοβού. Τα αποτελέσματα τους έδειξαν μείωση της έκφρασης της πρωτεΐνης GluR1 (AMPA) στην ομάδα των πειραματοζώων τα οποία είχαν εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Αντιθέτως, σημειώθηκε αύξηση της έκφρασης της πρωτεΐνης NR2B του NMDA υποδοχέα (Kharlamov et al., 2011).

Επομένως, γίνεται φανερός ο ρόλος τόσο του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή GABA όσο και του διεγερτικού γλουταμινικού οξέος στην εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων. Και τα δύο ανήκουν στην κατηγορία των αμινοξέων και εμπλέκονται στην εκδήλωση πολλών συμπεριφορών συμπεριλαμβανόμενης και στις επιληψίας, η οποία οφείλεται στην υπερδιέγερση των νευρώνων.

4.3 : Ντοπαμίνη

Η ντοπαμίνη ανήκει στην κατηγορία των κατεχολαμινών μαζί με την επινεφρίνη και την νορεπινεφρίνη. Πλήθος ερευνών, παλιότερες και σύγχρονες, έχουν εστιάσει την προσοχή τους στο ρόλο της ντοπαμίνης στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Κατ' αρχάς, παλιότερα ερευνητικά δεδομένα υποδεικνύουν την αντιεπιληπτική δράση της ντοπαμίνης. Βάση αυτού οι επιληπτικές κρίσεις ενδεχομένως να είναι αποτέλεσμα φαρμακευτικής αγωγής άλλων νευρολογικών διαταραχών όπως η σχιζοφρένεια στην οποία χορηγούνται ανταγωνιστές D2 υποδοχέων γι' αυτό και συχνά αναφέρεται συννοσηρότητα μεταξύ σχιζοφρένειας και επιληψίας (Starr, 1996). Χρόνια αργότερα, νεότερα ερευνητικά δεδομένα συμφωνούν και εξελίσσουν το ρόλο της ντοπαμίνης στην παθοφυσιολογία της επιληψίας (Haut, & Albin, 2008).

Ακόμα αξίζει να αναφερθεί, ότι έχει βρεθεί πως οι ντοπαμινεργικοί οδοί εμπλέκονται στην εκδήλωση και στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων τόσο στη περίπτωση των γενικευμένων όσο και των εστιακών συνδρόμων. Συγκεκριμένα, έχει αναγνωριστεί

ότι η ντοπαμίνη (DA) μπορεί να είναι σημαντική στην εμπλοκή των βασικών γαγγλίων όσον αφορά τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Το αποτέλεσμα αυτό δικαιολογείται από το γεγονός ότι η κύρια πηγή εισόδου των πληροφοριών των βασικών γαγγλίων αποτελούν οι πυρήνες του νεοραβδωτού σώματος, στο οποίο έχει ανιχνευτεί η μεγαλύτερη πυκνότητα των ντοπαμινεργικών υποδοχέων. Ωστόσο, η εμπλοκή της ντοπαμίνης στον έλεγχο των κρίσεων έχει βρεθεί ότι σχετίζεται σημαντικά με τον τύπο των επιληπτικών συνδρόμων που έχει εκδηλωθεί (Bouilleret et al., 2005).

Συγκεκριμένα, ερευνητικά αποτελέσματα υποδεικνύουν τη σχέση της ντοπαμίνης στην περίπτωση της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας. Τα αποτελέσματα του Ciumas και των συνεργατών του έδειξαν σημαντική μείωση των ντοπαμινεργικών νευρώνων στο ραβδωτό σώμα στους ασθενείς σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Τα αποτελέσματα αυτά εξηγούν τα γνωστικά προβλήματα και τα προβλήματα συμπεριφοράς τα οποία συναντώνται συχνά σε ασθενείς με νεανική μυοκλονική επιληψία καθώς το ντοπαμινεργικό σύστημα εμπλέκεται στις γνωστικές λειτουργίες και στον έλεγχο της κίνησης (Ciumas, Wahlin, Jucaite, Lindstrom, Halldin, & Savic, 2008). Τα εν λόγω ευρήματα έρχονται σε συμφωνία και με νεότερα τα οποία υποδεικνύουν την εμπλοκή της ντοπαμίνης στην επιληπτική δραστηριότητα και κατ'επέκτασιν τη σύνδεση της με τα γνωστικά ελλείμματα τα οποία παρατηρούνται στους ασθενείς. Ειδικότερα, αναφέρεται ότι η επαναλαμβανόμενη συστηματική χορήγηση αγωνιστή των D2 υποδοχέων προκάλεσε επιληπτικές κρίσεις στα ποντίκια. Αυτά τα επιληπτικά επεισόδια σε συνδυασμό με την παράλληλη τυπεδραστηριότητα των mTOR στην περιοχή του ιππόκαμπου, οδήγησαν στη διατάραξη της μακροπρόθεσμης ενίσχυσης (LTP) στην οδοντωτή έλικα. Η LTP εμπλέκεται στις διεργασίες της μάθησης και της μνήμης (Gangarossa et al., 2014).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά την μελέτη της εμπλοκής της ντοπαμίνης στην επιληψία, η περίπτωση της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας φαίνεται ότι αποτελεί κέντρο εστίασης

πολλών ερευνητών. Ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν ότι οι ασθενείς με νεανική μυοκλονική επιληψία παρουσίασαν μειωμένες θέσεις δέσμησης στους D2 και D3 υποδοχείς, υποδεικνύοντας το ρόλο του ντοπαμινεργικού συστήματος. Επομένως, αύξηση της ενεργοποίησης των D2 υποδοχέων του ραβδωτού σώματος, ενδεχομένως να μπορούσε να επιφέρει υπερδιεγερσιμότητα των δομών του φλοιού και να χρησιμεύσει ως μηχανισμός για τον περιορισμό της εξάπλωσης της επιληπτικής δραστηριότητας (Landvogt, Buchholz, Bernedo, Schreckenberger, & Werhahn, 2010). Συμπληρωματικά, σε συμφωνία έρχονται και μελέτες πειραματοζώων του Yakushev και των συνεργατών του. Συγκεκριμένα, αναφέρουν μειωμένη έκφραση των D2 και D3 υποδοχέων της ντοπαμίνης στον κερκοφόρο πυρήνα και το κέλυφος στους αρουραίων κατά τη διάρκεια της χρόνιας φάσης του μοντέλου πιλοκαρπίνης, σε σύγκριση με την ομάδα ελέγχου. Επομένως, ο ρόλος της ντοπαμίνης στη νεανική μυοκλονική επιληψία υποδεικνύεται τόσο από μελέτες ασθενών όσο και από μελέτες πειραματόζωων (Yakushev et al., 2010). Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι εκτός από τη νεανική μυοκλονική επιληψία, έχει βρεθεί επίσης, μειωμένη δέσμηση του υποδοχέα D1 στο ραβδωτό σώμα σε ασθενείς με αυτοσωματική-κυρίαρχη νυχτερινή επιληψία του μετωπιαίου λοβού (Fedi et al.,2008).

Τέλος, ο ρόλος της ντοπαμίνης και της ντοπαμινεργικής θεραπείας στην επιληψία έχει απασχολήσει σημαντικά τους ερευνητές και παρόλο αυτά δεν έχει απαντηθεί επαρκώς. Επικρατεί η υπόθεση ότι η διέγερση των D1 και D2 υποδοχέων στον άνθρωπο ρυθμίζει τόσο την πρόληψη της επιληπτικής κατάστασης αλλά παράλληλα εμπλέκεται και στις αντιεπιληπτικές δράσεις. Γι' αυτό το λόγο χρειάζεται περαιτέρω έρευνα για να διευκρινιστεί ο ακριβής μηχανισμός της δράση της ντοπαμίνης και κατ' επέκτασιν των ντοπαμινεργικών φαρμάκων στην επιληψία, οδηγώντας στο συμπέρασμα ότι η φαρμακευτική αγωγή με ντοπαμινεργικά φάρμακα για τη περίπτωση της επιληψίας χρήζει ιδιαίτερης προσοχής (Rektor, Kuba, Brázdil, & Chrastina, 2012).

4.4 : Σεροτονίνη

Η σεροτονίνη ή 5-υδροξυτρυπταμίνη (5-HT) κατατάσσεται στις μονοαμίνες, αλλά σε σύγκριση με τους υπόλοιπους νευροδιαβιβαστές διαθέτει πολλούς τύπους υποδοχέων με αποτέλεσμα να καθίσταται αφενός δύσκολη η κατηγοριοποίηση των υποδοχέων και αφετέρου να προκύπτουν δυσκολίες στη μελέτη της. Βέβαια, δεν είναι λίγες οι μελέτες οι οποίες έχουν δημοσιευθεί σχετικά με το ρόλο της σεροτονίνης και των υποδοχέων της στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, το αποτέλεσμα της ενεργοποίησης ή αναστολής των υποδοχέων σεροτονίνης σχετικά με την ανάπτυξη ή την εξέλιξη των επιληπτικών κρίσεων παραμένει αμφιλεγόμενο (Gharedaghi, Seyedabadi, Ghia, Dehpour, & Rahimian, 2014).

Αρχικά, παλιότερα ερευνητικά δεδομένα αναφέρουν την εμπλοκή των 5-HT₂ υποδοχέων της σεροτονίνης στην εκδήλωση των αφαιρετικών κρίσεων. Οι εν λόγω υποδοχείς, να αναφερθεί ότι, σχετίζονται με την εγρήγορση, τις γνωστικές λειτουργίες και την αντικαταθλιπτική δράση. Η εμπλοκή των υποδοχέων στο επιληπτικό σύνδρομο δικαιολογείται από το γεγονός ότι ο θάλαμος θεωρείται ότι είναι η περιοχή προέλευσης των ηλεκτρικών εκφορτίσεων που προκαλούν τις αφαιρετικές κρίσεις. Επομένως, έχει βρεθεί ότι η διέγερση των υποδοχέων 5-HT₂ καταστέλλει τις αφαιρετικές κρίσεις (Buzsaki, 1991). Χρόνια αργότερα ο Ohno και οι συνεργάτες του παρέχουν περισσότερες διευκρινίσεις σχετικά με το ρόλο των υποδοχέων 5-HT₂ στην εμφάνιση των αφαιρετικών κρίσεων. Ειδικότερα, τα ηλεκτροεγκεφαλογραφικά δεδομένα έδειξαν ότι οι αγωνιστές των 5-HT_{2A} και 5-HT₂ της σεροτονίνης αναστέλλουν τα SWD (Spike-and-wave). Με τον όρο αυτό περιγράφεται ένα συγκεκριμένο μοτίβο του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος (EEG) το οποίο φαίνεται ότι παρατηρείται κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων. Οπότε, τα συγκεκριμένα ευρήματα υποδεικνύουν ότι το σεροτονινεργικό σύστημα εμπλέκεται στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων με τη διέγερση των υποδοχέων 5-HT_{1A} και 5-HT₂ (Ohno et al., 2010).

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι η σεροτονίνη έχει συνδεθεί με τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, αλλά αν ο ρόλος της εστιάζεται σε αντιεπιληπτικές δράσεις ή σχετίζεται με την πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων παραμένει ένα αμφιλεγόμενο ζήτημα. Ωστόσο, τα ερευνητικά αποτελέσματα από πειραματόζωα τα οποία είχαν εκδηλώσει επιληπτικές κρίσεις, υποδεικνύουν ότι οι υποδοχείς της σεροτονίνης εμπλέκονται στην πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων. Συγκεκριμένα, ο ξαφνικός απροσδόκητος θάνατος στην επιληψία είναι η κύρια αιτία θανάτου σε επιληπτικούς ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη φαρμακευτική αγωγή. Ο εκλεκτικός αναστολέας επαναπρόσληψης σεροτονίνης επέφερε μείωση της θνησιμότητας των πειραματοζώων. Επομένως, γίνεται φανερό η συμβολή των υποδοχέων πριν την εκδήλωση της επιληπτικής κατάστασης (Buchanan, Murray, Hajek, & Richerson, 2014).

Επιπλέον, αξίζει να αναφερθεί ότι στην περίπτωση της επιληψίας κροταφικού λοβού έχει βρεθεί ότι μεταβολές στους μηχανισμούς της σεροτονίνης διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Ωστόσο, η σεροτονίνη είναι ένας βασικός νευροδιαβιβαστής στην εκδήλωση της κατάθλιψης, η οποία εμφανίζεται συχνά στους ασθενείς με επιληψία διότι επιδρά σημαντικά στη λειτουργικότητα και στην καθημερινότητα τους. Ειδικότερα, παρατηρήθηκε μειωμένη δραστηριότητα του μεταφορέα σεροτονίνης, σε άτομα τα οποία είχαν εκδηλώσει επιληψία κροταφικού λοβού σε συνδυασμό και με κατάθλιψη, σε σύγκριση με άτομα τα οποία εμφάνισαν μόνο επιληψία κροταφικού λοβού (Martinez et al., 2013). Ωστόσο σε αντίθεση έρχονται τα αποτελέσματα του Meurs και των συνεργατών του οι οποίοι αναφέρουν ότι υπάρχει άμεση σχέση μεταξύ της δραστηριότητας των κρίσεων στη περιοχή του ιπποκάμπου και της αύξησης των εξωκυττάρων συγκεντρώσεων του γλουταμινικού οξέος, του GABA και της ντοπαμίνης, αλλά όχι της σεροτονίνης (Meurs, Clinckers, Ebinger, Michotte, & Smolders, 2008).

Συνοψίζοντας , το μεγαλύτερο όγκο των ερευνών σχετικά με τις νευροδιαβιβαστικές συσχετίσεις της επιληψίας καταλαμβάνουν οι υποδοχείς του GABA οι οποίοι φαίνεται να εμπλέκονται σημαντικά στην εκδήλωση πολλών επιληπτικών συνδρόμων. Ενώ αντίθετα, οι έρευνες στη περίπτωσης της σεροτονίνης είναι περιορισμένες εξαιτίας και των αντικρουόμενων αποτελεσμάτων. Ωστόσο, είναι σημαντικά αυτά τα στοιχεία για την εξέλιξη της φαρμακευτικής αγωγής η οποία πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς με σκοπό τη βελτίωση της καθημερινότητας τους.

ΚΕΦΑΛΑΙΟ ΠΕΜΠΤΟ: ΦΑΡΜΑΚΟΘΕΡΑΠΕΙΑ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

Το παρόν κεφάλαιο ασχολείται με το σημαντικό κομμάτι της φαρμακοθεραπείας. Αξίζει να αναφερθεί ότι οι περισσότερες έρευνες ασχολούνται με τη χορήγηση βενζοδιαζεπινών με σκοπό τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Οι βενζοδιαζεπίνες δρουν κυρίως ενισχύοντας τη GABAεργική δράση. Ωστόσο, υπάρχουν και άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα τα οποία είναι εξίσου σημαντικά και αποτελεσματικά και μπορούν να χορηγηθούν στους ασθενείς με σκοπό τη βελτίωση της καθημερινότητάς τους.

Σκοπός της συγγραφής του κεφαλαίου αποτελεί η παρουσίαση των φαρμάκων με αντιεπιληπτική δράση και κατ' επέκτασιν η σύγκριση τους με σκοπό την πιο κατάλληλη επιλογή.

5.1 Βενζοδιαζεπίνες

Οι βενζοδιαζεπίνες έχει βρεθεί ότι αποτελούν μια κατηγορία φαρμάκων τα οποία επιλέγονται πολλές φορές με σκοπό την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων. Η αντιεπιληπτική δράση των βενζοδιαζεπινών άρχισε να εξετάζεται, τόσο σε πειραματικά μοντέλα όσο και στον άνθρωπο ήδη εδώ και πολλές δεκαετίες. Τα φάρμακα τα οποία αναφέρονται είναι το χλωροδιαζεποξείδιο (Librium®), η διαζεπάμη (Valium®), η οξαζεπάμη (Serax®), η νιτραζεπάμη (Mogadon®) και η κλοναζεπάμη (Browne & Penry, 1973).

Βέβαια, πρόσφατες έρευνες συνεχίζουν να ασχολούνται σημαντικά με τη μελέτη των βενζοδιαζεπινών για τη θεραπεία της επιληψίας εξελίσσοντας όλο και περισσότερο τα βιβλιογραφικά δεδομένα. Ωστόσο, τα πρόσφατα στοιχεία διευκρινίζουν τη διαφορετική οδό χορήγησης των βενζοδιαζεπινών στην περίπτωση της νοσοκομειακής περίθαλψης και στην περίπτωση των ασθενών που βρίσκονται έξω από το νοσοκομείο. Ειδικότερα, στα νοσοκομεία η ενδοφλέβια διαζεπάμη είναι το φάρμακο το οποίο επιλέγεται για την αντιμετώπιση της επιληπτικής κατάστασης. Ενώ στη περίπτωση που οι ασθενείς βρίσκονται έξω από τα νοσοκομεία επιλέγεται η χορήγηση μιδαζολάμης από το στόμα, η οποία ενδεχομένως να αντικαταστήσει τη χορήγηση διαζεπάμης μέσω του ορθού (Nakken, Rytter, & Brockmeier, 2010).

Επιπρόσθετα, όσον αφορά την επίτευξη της αντιεπιληπτικής δράσης, όπως αναφέρθηκε, προηγουμένως οι βενζοδιαζεπίνες, ρυθμίζουν τη GABAεργική δραστηριότητα του υποδοχέα, στην περιοχή, κυρίως του ιππόκαμπου και των υπόλοιπων οι οποίες εμπλέκονται στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων. Οι ασθενείς με επιληψία πολλές φορές υποφέρουν από διάφορου τύπου επιληπτικές κρίσεις και η επιληπτική κατάσταση επιδρά αρνητικά στην ποιότητα ζωής του ατόμου δημιουργώντας πολλές δυσκολίες, γι' αυτό και κρίνεται σημαντική και απαραίτητη η επιλογή της κατάλληλης φαρμακευτικής αγωγής (Haut, 2015).

Οι βενζοδιαζεπίνες είναι σημαντικές στην αντιμετώπιση της επιληψίας, καθώς πρόκειται για φάρμακα πρώτης επιλογής για τις επιληπτικές κρίσεις. Επίσης χρησιμοποιούνται συχνά στη θεραπεία πολλών ειδών επιληπτικών συνδρόμων, γεγονός που τις καθιστά μια συχνή και εύκολη επιλογή. Τα κλινικά πλεονεκτήματα αυτών των φαρμάκων περιλαμβάνουν την ταχεία έναρξη της δράσης, τα υψηλά ποσοστά αποτελεσματικότητας και την ελάχιστη τοξικότητα. Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι οι βενζοδιαζεπίνες χρησιμοποιούνται σε μια ποικιλία κλινικών καταστάσεων καθώς μπορούν να χορηγηθούν μέσω διαφόρων οδών. Βέβαια, σημαντικές είναι και οι παρενέργειες οι οποίες προκαλούνται από τις βενζοδιαζεπίνες. Συγκεκριμένα, περιλαμβάνουν την αντοχή, τα συμπτώματα στέρησης, ανεπιθύμητες ενέργειες, όπως η εξασθένηση των γνωστικών λειτουργιών, και αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα. Επειδή δρουν άμεσα πολλές φορές οι άνθρωποι καταφεύγουν στην αλόγιστη χρήση τους με αποτέλεσμα μια ενδεχόμενη κατάχρηση (Riss, Cloyd, Gates, & Collins, 2008).

Ωστόσο, η αποτελεσματικότητα των βενζοδιαζεπινών, φαίνεται ότι μειώνεται, με την αύξηση της διάρκειας της επιληπτικής δραστηριότητας αναγκάζοντας, συχνά, το ιατρικό προσωπικό, να καταφεύγει, σε πιο δραστικές θεραπείες δεύτερης και τρίτης επιλογής. Επομένως, κρίνεται αναγκαίο να εξεταστούν αποτελεσματικότερες στρατηγικές (Deeb, Maguire, & Moss, 2012). Μια πιθανή εξήγηση είναι ότι οι ασθενείς οι οποίοι εμφανίζουν ανθεκτικότητα στη φαρμακευτική αγωγή, δηλαδή στη περίπτωση της κροταφικής επιληψίας (mesial temporal lobe epilepsy) διαθέτουν μειωμένο αριθμό θέσεων δέσμευσης βενζοδιαζεπίνης, στον ιππόκαμπο ο οποίος εκτιμάται ότι αποτελεί θέση δράσης για την αντιεπιληπτική δράση των βενζοδιαζεπινών. Επομένως, η μείωση των υποδοχέων φαίνεται, να έχει ως επακόλουθο την μείωση της αποτελεσματικότητας της (Loup, Wieser, Yonekawa, Aguzzi, & Fritschy, 2000).

Άλλωστε, για αυτό το λόγο, ένα ποσοστό των ατόμων, (περίπου το 30%) τα οποία υποφέρουν από επιληπτικές κρίσεις, δεν αντιδρά θετικά στη θεραπεία με χορήγηση κάποιας

βενζοδιαζεπίνης, με αποτέλεσμα να χορηγούνται, ως φάρμακα δεύτερης γραμμής η ως συμπληρωματικά με άλλα όπως η λεβετιρασετάμη, καθώς, δεν είναι αποτελεσματικά στη περίπτωση που πρόκειται για επιληπτικές κρίσεις με μεγάλη χρονική διάρκεια (Lee et al., 2013).

Μια βενζοδιαζεπίνη η οποία χρησιμοποιείται στην θεραπεία της επιληψίας, αλλά και στις αγχώδεις διαταραχές, είναι η κλοβαζάμη (clonazepam) η οποία κατά κύριο λόγο χρησιμοποιείται ως μια συμπληρωματική θεραπεία για την επιληψία στο Ηνωμένο Βασίλειο, καθώς οι ασθενείς, οι οποίοι υποβάλλονται σε θεραπεία με κλοβαζάμη, λαμβάνουν ταυτόχρονα κάποιο άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο (Jones, Isojarvi, Guiraud-Diawara, Shen, & Verpillat, 2014).

Ωστόσο, σε μια σύγκριση ασθενών στους οποίους είχε χορηγηθεί κλοβαζάμη και σε άλλους ασθενείς που είχε χορηγηθεί κλοναζεπάμη, αναφέρεται ότι οι πρώτοι ήταν νεότεροι και περισσότερο χρησιμοποιούνταν η κλοβαζάμη ταυτόχρονα με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Ακόμα, η δόση της κλοβαζάμης παρέμεινε σταθερή με την πάροδο του χρόνου, ενώ στη περίπτωση της κλοναζεπάμης υπήρχε αυξανόμενη δόση από την έναρξη ως την εξέλιξη της επιληπτικής κατάστασης, υποδεικνύοντας μια πιθανή ανάπτυξη ανοχής βενζοδιαζεπινών, όπως αναφέρθηκε παραπάνω (Brodie et al., 2015). Βέβαια, αξίζει να αναφερθεί, συμπληρωματικά ότι ο Ng και οι συνεργάτες του μελέτησαν ασθενείς διαφόρων ηλικιών με Lennox–Gastaut σύνδρομο, το οποίο απαιτεί μια θεραπεία δια βίου, με διάφορα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Συγκεκριμένα, τα αποτελέσματα αυτών των αναλύσεων δείχνουν ότι η συμπληρωματική αγωγή κλοβαζάμης τόσο βραχυπρόθεσμα όσο και μακροπρόθεσμα ήταν εξίσου αποτελεσματική και στα παιδιά αλλά και στους ενήλικες. Η διαφορά με τα αποτελέσματα του Brodie και των συνεργατών του μπορεί να οφείλεται στις ατομικές διαφορές των ασθενών καθώς η επιλογή κατάλληλης θεραπείας διαφέρει ανάμεσα στα άτομα, ακόμα και αν έχουν εκδηλώσει την ίδια μορφή επιληπτικών κρίσεων (Ng et al., 2015). Τέλος

αξίζει να προστεθεί ότι οι επιληπτικές κρίσεις οι οποίες επιφέρουν πτώση είναι ιδιαίτερα επικίνδυνες στους ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut (LGS), εξαιτίας της πιθανότητας για σοβαρό τραυματισμό. Έχει βρεθεί ότι μείωση στη συχνότητα των συγκεκριμένων επιληπτικών κρίσεων επιτυγχάνεται με τη χορήγηση της κλοβαζάμης, η οποία μειώνει σημαντικά την πιθανότητα εμφάνισης τραυματισμών στους ασθενείς (Isojarvi, Lee, Peng, & Sperling, 2016).

Επιπλέον μια άλλη βενζοδιαζεπίνη η οποία χρησιμοποιείται ως αντιεπιληπτικό είναι η διαζεπάμη. Ειδικότερα, μια οδός χορήγησης της διαζεπάμης που έχει χρησιμοποιηθεί αποτελεσματικά σε ασθενείς με επιληψία που βιώνουν έντονα επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις, είναι η χορήγηση μέσω ορθού. Ωστόσο, αυτό δεν είναι πάντα εύκολο για τους ασθενείς οι οποίοι νιώθουν συχνά άβολα με αυτό τον τρόπο, ιδίως σε μεταβλητή απορρόφηση του φαρμάκου. Επομένως, αν και ως μέθοδος φαίνεται ασφαλής η χρήση της είναι περιορισμένη λόγω των κοινωνικών ενστάσεων. Για παράδειγμα όταν οι επιληπτικές κρίσεις λαμβάνουν χώρα εκτός σπιτιού μια τέτοια είδους χορήγηση καθίσταται άβολη και ενοχλητική συνοδευόμενη συχνά από αισθήματα ντροπής (Agarwal, & Cloyd, 2015). Έτσι, μια πρακτική εναλλακτική λύση για τη χορήγηση διαζεπάμης μέσω ορθού αποτελεί η ενδομυϊκή αυτοχορήγηση. Η ενδομυϊκή χορήγηση διαζεπάμης βρέθηκε ότι οδηγεί σε ταχύτερη απορρόφηση του φαρμάκου σε σύγκριση με τη χορήγηση από το ορθό (Garnett, Barr, Edinboro, Karnes, Mesa, & Wannarka, 2011).

5.2 : Άλλα Αντιεπιληπτικά

Πέρα από τις βενζοδιαζεπίνες , οι οποίες αποτελούν αποτελεσματικά αντιεπιληπτικά φάρμακα, έχουν χρησιμοποιηθεί και άλλα φάρμακα για τη θεραπεία της επιληψίας. Ειδικότερα, τα φάρμακα αυτά εκδηλώνουν την αντιεπιληπτική τους δράση είτε ενισχύοντας τη GABAεργική λειτουργία είτε επηρεάζοντας την ηλεκτρική τάση των διαύλων. Αρχικά ένα

φάρμακο το οποίο ανήκει στα αντιεπιληπτικά είναι η φαινοβαρβιτάλη που ανήκει στα βαρβιτουρικά τα οποία σε μικρές δόσεις χρησιμοποιούνται ως αγχολυτικά ενώ σε μεγάλες δόσεις είναι πιθανόν να επιφέρουν κόμα και θάνατο. Επομένως, χρησιμοποιείται για τις αντισπασμωδικές και κατασταλτικές δράσεις της στη διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων. Ειδικότερα, εδώ και αρκετά χρόνια η φαινοβαρβιτάλη εξακολουθεί να είναι το πιο ευρέως συνταγογραφούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο στον αναπτυσσόμενο κόσμο. Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι έχει αναγνωριστεί ως αντιεπιληπτικό από το 1912 (Kwan & Brodie, 2004).

Επιπλέον, είναι αποτελεσματική τόσο σε εστιακές όσο σε και γενικευμένες κρίσεις. Σύμφωνα με ερευνητικά ευρήματα υπήρξαν ορισμένα οφέλη στις γνωστικές λειτουργίες των ασθενών έπειτα, από τη χορήγηση φαινοβαρβιτάλης. Αυτό ενδεχομένως να οφείλεται στο βελτιωμένο έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, η φαινοβαρβιτάλη εξακολουθεί να είναι η πιο οικονομικά αποτελεσματική φαρμακευτική θεραπεία για την επιληψία (Brodie, & Kwan, 2012).

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι η φαινοβαρβιτάλη έχει συσχετιστεί με υψηλότερο ποσοστό συμπτωμάτων στέρησης σε σύγκριση με τα υπόλοιπα αντιεπιληπτικά φάρμακα, αν και δεν υπήρχαν αποδεικτικά στοιχεία που να υποδεικνύουν ότι η φαινοβαρβιτάλη προκάλεσε περισσότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με την καρβαμαζεπίνη, το βαλπροϊκό οξύ ή φαινοτοΐνη. Ωστόσο, στην περίπτωση των εγκύων γυναικών, είναι σημαντικό για τους γιατρούς να αξιολογήσουν τα οφέλη και τους κινδύνους της φαινοβαρβιτάλης πριν από τη συνταγογράφηση της (Zhang, Zeng, & Li, 2011).

Επιπρόσθετα, ένα άλλο αντιεπιληπτικό καθίσταται η λεβετιρακετάμη. Συγκεκριμένα, η λεβετιρακετάμη είναι ένα καθιερωμένο αντιεπιληπτικό φάρμακο δεύτερης γενιάς. Ακόμα, φαίνεται ότι έχει εγκριθεί ως συμπληρωματική θεραπεία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων με ή χωρίς δευτερογενή γενίκευση. Επιπλέον, χρησιμοποιείται και ως συμπληρωματική θεραπεία στην περίπτωση των νεανικών μυοκλονικών επιληπτικών κρίσεων και των

γενικευμένων τονικοκλονικών. Παρόλο που αναφέρθηκαν στις κλινικές δοκιμές ανεπιθύμητες ενέργειες, βρέθηκε ότι ήταν ήπιας έως μέτριας σοβαρότητας. Ειδικότερα, η λεβετιρακετάμη δεν σχετίζεται με δυσλειτουργία στο γνωστικό επίπεδο των ασθενών, αλλά έχει συσχετισθεί σημαντικά με αρνητικές επιδράσεις στη συμπεριφορά σε ορισμένους ασθενείς (Lyseng-Williamson, 2011).

Τέλος, αξίζει να προστεθούν οι ανεπιθύμητες ενέργειες οι οποίες έχουν αναφερθεί από τους ασθενείς μετά τη χορήγηση της λεβετιρακετάμης. Αυτές κυρίως είναι η υπνηλία, ο πονοκέφαλος, η κούραση, η ζαλάδα, ο πόνος, ο εμετός, η διάρροια, η ναυτία. Ακόμα σε κάποιες περιπτώσεις αναφέρθηκαν συμπτώματα κατάθλιψης, νευρικότητα, επιθετική συμπεριφορά (Mbizvo, Dixon, Hutton, & Marson, 2014).

Ακόμα, ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο καθίσταται το βαλπροϊκό νάτριο το οποίο ανήκει στα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρώτης επιλογής και είναι αποτελεσματικό στον έλεγχο της μυοκλονικής και της γενικευμένης τονικο-κλονικής επιληψίας. Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης του έχει βρεθεί ότι εκδηλώνει τις αντιεπιληπτικές του δράσεις ενισχύοντας τη GABAεργική λειτουργία (Nikolon, & Yakimova, 2008). Ειδικότερα, αποτελέσματα έρευνας επιβεβαίωσαν την αποτελεσματικότητά του καθώς οι ασθενείς οι οποίοι έλαβαν αυτό το αντιεπιληπτικό φάρμακο εμφάνισαν μεγαλύτερο χρονικό διάστημα στο οποίο δεν είχε εκδηλωθεί επιληπτική κρίση. Βέβαια, οι γυναίκες ασθενείς έτειναν να έχουν λιγότερο θετικά αποτελέσματα σε σύγκριση με τους άνδρες (Chowdhury, & Brodie, 2016).

Ωστόσο, υπάρχει ένα σημαντικό ποσοστό ασθενών το οποίο εκδηλώνει κρίσεις που είναι ανθεκτικές στη φαρμακευτική αγωγή. Ακόμα, η πλειοψηφία των ασθενών με νεανική μυοκλονική επιληψία συνεχίζουν να έχουν επιληπτικές κρίσεις για μεγάλο χρονικό διάστημα (Baykan, Martínez-Juárez, Altindag, Camfield, & Camfield, 2013). Γι' αυτό το λόγο και είναι απαραίτητη η φαρμακευτική χορήγηση σε αυτούς τους ασθενείς. Αξίζει να προστεθεί ότι μεταξύ των αντιεπιληπτικών το βαλπροϊκό νάτριο αφενός φαίνεται ως το πιο αποτελεσματικό

φάρμακο, αφετέρου θεωρείται μη ασφαλές στη χορήγηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Γι' αυτό το λόγο έχουν προκύψει εναλλακτικές λύσεις, όπως για παράδειγμα χορήγηση λεβετιρακετάμης, τοπιραμάτης, ζονισαμίδης ή λαμοτριγίνης. Σε ορισμένες περιπτώσεις κρίνεται απαραίτητη η συνδυαστική θεραπεία με σκοπό τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων (Crespel et al., 2013).

Συγκεκριμένα, η χορήγηση βαλπροϊκού νατρίου στην περίπτωση της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο σοβαρών δυσπλασιών και έχει επίσης συσχετιστεί με αυξημένο κίνδυνο δυσλειτουργίας της γνωστικής ανάπτυξης του βρέφους (Meador et al., 2012). Βέβαια, η χορήγηση του βαλπροϊκού νατρίου αφενός είναι σημαντικό να γίνεται με προσοχή, αφετέρου δεν χρειάζεται να αποφεύγεται εντελώς. Συγκεκριμένα, βάση ερευνητικών αποτελεσμάτων βρέθηκε ότι ασθενείς οι οποίοι είχαν αποφύγει τη χορήγηση του φαρμάκου παρουσίασαν έντονες επιληπτικές κρίσεις καθώς το βαλπροϊκό νάτριο είναι ένα αποτελεσματικό αντιεπιληπτικό φάρμακο. Επομένως, οι ασθενείς καλό θα ήταν να εμπλέκονται και οι ίδιοι στην επιλογή της δικής τους φαρμακοθεραπείας για την αντιμετώπιση των επιληπτικών τους κρίσεων (Mole, Appleton, & Marson, 2015).

Επίσης, ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο είναι λαμοτριγίνη, η οποία ανήκει στα νεότερα αντιεπιληπτικά. Ειδικότερα, η λαμοτριγίνη δρα μέσω της αναστολής των της ηλεκτρικής τάσης των διαύλων νατρίου και ενδεχομένως των διαύλων ασβεστίου. Ακόμα, αναστέλλει την απελευθέρωση του γλουταμινικού οξέος το οποίο διαδραματίζει σημαντικό ρόλο στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων (Nicolson, Appleton, Chadwick, & Smith, 2004). Επιπρόσθετα, έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική σε ασθενείς με γενικευμένη τονικο-κλονική επιληψία (Błaszczyk, & Czuczwar, 2010). Ωστόσο, αποτελεσματική είναι και στη περίπτωση των αφαιρετικών κρίσεων. Ειδικότερα, στα παιδιά τα οποία είχαν εμφανίσει αφαιρετικές κρίσεις και είχαν λάβει λαμοτριγίνη, βρέθηκε ότι παρουσίασαν μεγαλύτερο

χρονικό διάστημα απουσίας κρίσεων σε σύγκριση με εκείνα τα οποία δεν είχαν λάβει (Coppola, Auricchio, Federico, Carotenuto, & Pascotto, 2004).

Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι αρκετές έρευνες έχουν δείξει την αποτελεσματικότητα του συγκεκριμένου αντιεπιληπτικού στην περίπτωση της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας. Συγκεκριμένα, ο Morris και οι συνεργάτες του μελέτησαν ασθενείς στους οποίους δεν ήταν αποτελεσματική η θεραπεία με βαλπροϊκό νάτριο. Τα αποτελέσματα έδειξαν ότι ένα σημαντικό ποσοστό των ασθενών είχε παρουσιάσει βελτίωση όσον αφορά τα συμπτώματα των ατόμων, υποδεικνύοντας με αυτόν τον τρόπο την αποτελεσματικότητα της λαμοτριγίνης στη νεανική μυοκλονική επιληψία (Morris, Hammer, Kustra, & Messenheimer, 2004). Λίγα χρόνια αργότερα, τα εν λόγω αποτελέσματα επιβεβαιώνονται και εξελίσσονται από τα ευρήματα του Machado και των συνεργατών του οι οποίοι έδειξαν ότι η λαμοτριγίνη είναι αποτελεσματική σε ενήλικες ασθενείς με νεανική μυοκλονική επιληψία και με λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες σε σύγκριση με το βαλπροϊκό, (Machado, García, Astencio, & Cuartas, 2013). Τέλος, αξίζει να αναφερθεί ότι η λαμοτριγίνη και λεβετιρακετάμη φαίνεται να είναι περισσότερο ασφαλείς για χρήση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε σύγκριση με άλλα αντιεπιληπτικά (Hernandez-Diaz et al., 2012).

Ακόμα ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο καθίσταται η τοπιραμάτη η οποία εκδηλώνει τις αντιεπιληπτικές της δράσεις ενισχύοντας τη GABAεργική λειτουργία. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι βελτίωσε την ποιότητα ζωής των παιδιών τα οποία είχαν εκδηλώσει επιληπτικές κρίσεις. Η παιδική επιληψία συνοδεύεται συχνά από ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες στο παιδί, όποτε ένα ποιοτικότερος τρόπος ζωής θα βελτίωνε σημαντικά τη λειτουργικότητά τους (Jung, Kim, Hur, Eom, & Korean Pediatric Topiramate Study Group., 2011). Αξίζει να προστεθεί ότι χρησιμοποιείται αποτελεσματικά και ως συμπληρωματική θεραπεία σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού (Chung et al., 2016).

Ωστόσο, στην περίπτωση της εγκυμοσύνης φαίνεται ότι η αγωγή με τοπιραμάτη επιφέρει παρενέργειες στο νεογνό. Ειδικότερα, αναφέρεται ότι συχνά η χορήγηση τοπιραμάτης έχει ως αποτέλεσμα λαγώχειλο ή λυκόστομα στο νεογνό. Επιπλέον, πολλές φορές αναφέρεται και δυσλειτουργία στο αναπνευστικό και καρδιαγγειακό σύστημα του νεογνού. Βέβαια, αξίζει να αναφερθεί ότι η τοπιραμάτη χορηγείται και σε περιπτώσεις αντιμετώπισης ημικρανίας. Όμως, περισσότερες επιπτώσεις στο έμβρυο ή στο νεογνό αναφέρθηκαν στην περίπτωση των ασθενών που υποβάλλονται σε θεραπεία για την επιληψία σε σύγκριση με τις ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία για την περίπτωση της ημικρανίας. Επομένως, οι αρνητικές επιπτώσεις της τοπιραμάτης είναι διαφορετικές ανάλογα με την περίπτωση στην οποία έχει χορηγηθεί το φάρμακο (Castilla-Puentes, Ford, Manera, Kwart, Ascher, & Li, 2014).

Όσον αφορά τις παρενέργειες του αντιεπιληπτικού φαρμάκου έχουν αναφερθεί επιπτώσεις στη γνωστική λειτουργία τόσο στα υγιή άτομα όσο και στους επιληπτικούς ασθενείς. Οι επιπτώσεις στο γνωστικό επίπεδο σχετίζονται σημαντικά με την υψηλή δοσολογία του φαρμάκου (Tang et al., 2016). Ακόμα, επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται συχνά και σε άτομα με διανοητική αναπηρία. Σε αυτήν την περίπτωση η χορήγηση τοπιραμάτης είχε επιπτώσεις στη γνωστική ταχύτητα, στη λεκτική μνήμη και στην ευφράδεια λόγου των ατόμων (Brandt, Lahr, & May, 2015).

Ένα άλλο σημαντικό φάρμακο με αντιεπιληπτική δράση είναι η καρβαμαζεπίνη του οποίου η δομή παρουσιάζει ομοιότητες με του τρικυκλικού αντικαταθλιπτικού. Ειδικότερα, έχει βρεθεί ότι μπορεί να χρησιμοποιείται με προσοχή ως εναλλακτική θεραπεία στην αντιμετώπιση των γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων (Kenyon, Mintzer, & Nei, 2014). Ωστόσο, αποτελέσματα άλλων ερευνών αναφέρουν ότι καρβαμαζεπίνη ενδεχομένως να προκαλέσει ή να αυξήσει τη συχνότητα των μυοκλονικών ή των αφαιρετικών κρίσεων στους ασθενείς με αποτέλεσμα να αποφεύγεται η χρήση της στην περίπτωσης ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας (Thomas, Valton, & Genton, 2006). Ακόμα, ως προς το

μηχανισμό δράσης της φαίνεται ότι ασκεί τις αντιεπιληπτικές τις δράσεις αδρανοποιώντας την ηλεκτρική τάση των διαύλων νατρίου με αποτέλεσμα την αναστολή πρόκλησης δυναμικού ενεργείας (Hebeisen et al., 2015).

Ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο είναι η εθοσουξιμίδη. Σύμφωνα με ερευνητικά αποτελέσματα η χορήγηση εθοσουξιμίδης είναι αποτελεσματική στη μακροχρόνια θεραπεία των ασθενών με παιδικές αφαιρετικές κρίσεις. Ωστόσο, η έναρξη της αποτελεσματικότητας ήταν ταχύτερη στην περίπτωση της εθοσουξιμίδης σε σύγκριση με το βαλπροϊκό νάτριο και τη λαμοτριγίνη, τα οποία αποτελούν αποτελεσματικά αντιεπιληπτικά των παιδικών αφαιρετικών κρίσεων Glauser et al., 2006). Παρά το γεγονός ότι η εθοσουξιμίδη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική στη θεραπεία των αφαιρετικών επιληπτικών κρίσεων, συνδέεται με γαστρεντερικά προβλήματα και έχει χαμηλή αποτελεσματικότητα στη θεραπεία των γενικευμένων τονικο-κλονικών επιληπτικών κρίσεων (Hwang et al., 2012). Σχετικά με το μηχανισμό δράσης του φαρμάκου έχει βεθεί ότι ενισχύει τη GABAεργική λειτουργία καθώς ο GABA διαδραματίζει σπουδαίο ρόλο στην εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων (Greenhill, Morgan, Massey, Woodhall, & Jones, 2012).

Αξίζει να προστεθεί ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο η γκαμπαπεντίνη η οποία χρησιμοποιείται ως συμπληρωματική θεραπεία στην περίπτωση των εστιακών επιληψιών. Ειδικότερα, θεωρείται ένα ασφαλές και αποτελεσματικό φάρμακο. Βάση ερευνητικών αποτελεσμάτων η χορήγηση της έδειξε βελτίωση στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων ενώ οι παρενέργειες της αναφέρθηκαν σε μεμονωμένο αριθμό ατόμων και ήταν παροδικές (McLean, & Gidal, 2003). Επιπρόσθετα, πέρα από την αντιεπιληπτική δράση η γκαμπαπεντίνη είναι αποτελεσματική και στην αντιμετώπιση του νευροπαθητικού πόνου. Όσον αφορά το μηχανισμό δράσης της φαίνεται ότι εμπλέκεται στην ανασταλτική δράση των τασσο-ελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου (Sills, 2006).

Ακόμα, ένα αποτελεσματικό αντιεπιληπτικό φάρμακο καθίσταται η ζονισαμίδη η οποία είναι αποτελεσματική σε ένα ευρύ φάσμα επιληπτικών συνδρόμων καθώς έχει βρεθεί ότι είναι χρήσιμη στην περίπτωση των μυοκλονικών επιληπτικών κρίσεων, των γενικευμένων τονικο-κλονικών αλλά και των αφαιρετικών κρίσεων (Velizarova, Crespel, Genton, Serafini, & Gelisse, 2014). Η αποτελεσματικότητάς της στην περίπτωση των επιληπτικών συνδρόμων στην παιδική ηλικία έχει βρεθεί και από τα αποτελέσματα του Cross και των συνεργατών του οι οποίοι εξέτασαν ασθενείς που είχαν λάβει ζονισαμίδη και δεν εντοπίστηκε κάποια παρενέργεια Cross, Auvin, Patten, & Giorgi, 2014).

Τέλος, ένα άλλο αντιεπιληπτικό φάρμακο είναι η φαινυτοΐνη η οποία έχει βρεθεί ότι είναι αποτελεσματική στη θεραπεία του status epilepticus (Gilad et al., 2008). Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι η φαινυτοΐνη είναι αποτελεσματική όπως και η λεβετιρακετάμη στην πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων μετά από κρανιοεγκεφαλική βλάβη (Jones et al., 2008).

Επομένως, γίνεται φανερό ότι τόσο οι βενζοδιαζεπίνες όσο και τα άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα κρίνονται αποτελεσματικά για την αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων αν και παρουσιάζουν ανεπιθύμητες ενέργειες. Ακόμα, εκδηλώνουν τις αντιεπιληπτικές τους δράσεις είτε ενισχύοντας GABAεργική λειτουργία είτε επηρεάζοντας τους ταση-ελεγχόμενους διαύλους. Ωστόσο, είναι σημαντικό ότι τα φάρμακα τα οποία επηρεάζουν με πιο εκλεκτικό τρόπο το GABAεργικό σύστημα μπορούν να θεωρηθούν αξιολογικά επιληπτικά.

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Κλείνοντας, πρόκειται να γίνει μια συνοπτική αναφορά της ανασκόπησης, για τη κατανόηση του περιεχομένου της. Αρχικά, η επιληψία φαίνεται ότι απασχολεί ένα σημαντικό τμήμα του πληθυσμού ανεξαρτήτου ηλικίας. Ωστόσο, μια μοναδική επιληπτική κρίση δεν είναι αρκετή ώστε να μπορέσει να διαγνωστεί κάποιος με επιληψία. Ειδικότερα έχουν τεθεί διάφορα κριτήρια που είναι απαραίτητο να πληροί το άτομο για να θεωρηθεί επιληπτικό. Ένα κριτήριο αφορά τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων που έχουν εκδηλωθεί και πρέπει να είναι τουλάχιστον δύο. Βέβαια, υπάρχουν παράγοντες οι οποίοι εντείνουν τον κίνδυνο για μια εκ νέου εμφάνιση κρίσης. Στους παράγοντες κινδύνου συμπεριλαμβάνεται το παθολογικό ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, ιστορικό εγκεφαλικής βλάβης και η περίοδος απουσίας κρίσεων. Ακόμα, οι επιληπτικές κρίσεις διακρίνονται σε εστιακές και γενικευμένες ανάλογα με την περιοχή του εγκεφάλου η οποία εμπλεκεται στην εκδήλωση αλλά και την κλινική εικόνα των ασθενών.

Όσον αφορά τις αιτίες, οι επιληπτικές κρίσεις οι οποίες οφείλονται σε γενετικές αιτίες ονομάζονται ιδιοπαθείς, ενώ εκείνες οι οποίες οφείλονται σε περιβαλλοντικούς παράγοντες ονομάζονται συμπτωματικές. Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι η εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων είναι πολύπλοκη με αποτέλεσμα να εμπλέκονται πολλές δομές του εγκεφάλου και να υπάρχουν αρκετοί μηχανισμοί οι οποίοι οδηγούν στην εμφάνιση των κρίσεων. Τέλος, σημαντική είναι η φαρμακευτική αγωγή που πρέπει να χορηγηθεί στους ασθενείς με σκοπό τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων και τη βελτίωση της καθημερινότητάς τους κατ' επέκταση. Ωστόσο, είναι απαραίτητη παραιτέρω διερεύνηση της βιβλιογραφίας των παραμέτρων της διαταραχής καθώς πρόκειται για μια πολύπλοκη και αρκετά συχνή διαταραχή.

BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Abou-Khalil, B., Ge, Q., Desai, R., Ryther, R., Bazyk, A., Bailey, R., ... & George, A. L. (2001). Partial and generalized epilepsy with febrile seizures plus and a novel SCN1A mutation. *Neurology*, *57*(12), 2265-2272. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.12.2265>
- Arcaro, J., Ma, J., Chu, L., Kuo, M., Mirsattari, S. M., & Leung, L. S. (2016). The hippocampus participates in a pharmacological rat model of absence seizures. *Epilepsy Research*, *120*, 79-90. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.12.007
- Adolphs, R. (2002). Neural systems for recognizing emotion. *Current Opinion in Neurobiology*, *12*(2), 169-177. doi:10.1016/S0959-4388(02)00301-X
- Agarwal, S. K., & Cloyd, J. C. (2015). Development of benzodiazepines for out-of-hospital management of seizure emergencies. *Neurology: Clinical Practice*, *5*(1), 80-85. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/CPJ.0000000000000099>
- Alessio, A., Damasceno, B. P., Camargo, C. H. P., Kobayashi, E., Guerreiro, C. A. M., & Cendes, F. (2004). Differences in memory performance and other clinical characteristics in patients with mesial temporal lobe epilepsy with and without hippocampal atrophy. *Epilepsy & Behavior*, *5*(1), 22-27. doi:10.1016/j.yebeh.2003.10.010
- Arain, F., Zhou, C., Ding, L., Zaidi, S., & Gallagher, M. J. (2015). The developmental evolution of the seizure phenotype and cortical inhibition in mouse models of juvenile myoclonic epilepsy. *Neurobiology of Disease*, *82*, 164-175. doi:10.1016/j.nbd.2015.05.016
- Aridon, P., Marini, C., Di Resta, C., Brillì, E., De Fusco, M., Politi, F., ... & Curia, G. (2006). Increased sensitivity of the neuronal nicotinic receptor $\alpha 2$ subunit causes

- familial epilepsy with nocturnal wandering and ictal fear. *The American Journal of Human Genetics*, 79(2), 342-350. doi:10.1086/506459
- Arntz, R., Rutten-Jacobs, L., Maaijwee, N., Schoonderwaldt, H., Dorresteyn, L., van Dijk, E., & de Leeuw, F. E. (2013). Post-stroke epilepsy in young adults: a long-term follow-up study. *Plos One*, 8(2).
<http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0055498>
- Arts, W. F., & Geerts, A. T. (2009). When to start drug treatment for childhood epilepsy: The clinical–epidemiological evidence. *European Journal of Paediatric Neurology*, 13(2), 93-101. doi:10.1016/j.ejpn.2008.02.010
- Audenaert, D., Schwartz, E., Claeys, K. G., Claes, L., Deprez, L., Suls, A., ... & De Jonghe, P. (2006). A novel GABRG2 mutation associated with febrile seizures. *Neurology*, 67(4), 687-690. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000230145.73496.a2>
- Bao, Y. H., Bramlett, H. M., Atkins, C. M., Truettner, J. S., Lotocki, G., Alonso, O. F., & Dietrich, W. D. (2011). Post-traumatic seizures exacerbate histopathological damage after fluid-percussion brain injury. *Journal of Neurotrauma*, 28(1), 35-42. doi:10.1089/neu.2010.1383.
- Baulac, S., Huberfeld, G., Gourfinkel-An, I., Mitropoulou, G., Beranger, A., Prud'homme, J. F., ... & LeGuern, E. (2001). First genetic evidence of GABAA receptor dysfunction in epilepsy: a mutation in the γ 2-subunit gene. *Nature Genetics*, 28(1), 46-48. doi:10.1038/ng0501-46
- Baykan, B., Martínez-Juárez, I. E., Altindag, E. A., Camfield, C. S., & Camfield, P. R. (2013). Lifetime prognosis of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 28, S18-S24. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.036

- Becchetti, A., Aracri, P., Meneghini, S., Brusco, S., & Amadeo, A. (2015). The role of nicotinic acetylcholine receptors in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Frontiers in Physiology*, 6 (22). doi: 10.3389/fphys.2015.00022
- Bedner, P., Dupper, A., Hüttmann, K., Müller, J., Herde, M. K., Dublin, P., ... & Henneberger, C. (2015). Astrocyte uncoupling as a cause of human temporal lobe epilepsy. *Brain*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awv067>
- Bell, J. D., Park, E., Ai, J., & Baker, A. J. (2009). PICK1-mediated GluR2 endocytosis contributes to cellular injury after neuronal trauma. *Cell Death & Differentiation*, 16(12), 1665-1680. doi:10.1038/cdd.2009.106
- Berg, A. T. (2008). Risk of recurrence after a first unprovoked seizure. *Epilepsia*, 49(s1), 13-18. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01444.x
- Berkovic, S. F., Heron, S. E., Giordano, L., Marini, C., Guerrini, R., Kaplan, R. E., ... & Bordo, L. (2004). Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Annals of Neurology*, 55(4), 550-557. doi: 10.1002/ana.20029
- Berkovic, S. F., Mulley, J. C., Scheffer, I. E., & Petrou, S. (2006). Human epilepsies: interaction of genetic and acquired factors. *Trends in Neurosciences*, 29(7), 391-397. doi:10.1016/j.tins.2006.05.009
- Beyenburg, S., Mitchell, A. J., Schmidt, D., Elger, C. E., & Reuber, M. (2005). Anxiety in patients with epilepsy: systematic review and suggestions for clinical management. *Epilepsy & Behavior*, 7(2), 161-171. doi:10.1016/j.yebeh.2005.05.014
- Birbaumer, N., Grodd, W., Diedrich, O., Klose, U., Erb, M., Lotze, M., ... & Flor, H. (1998). fMRI reveals amygdala activation to human faces in social phobics. *Neuroreport*, 9(6), 1223-1226.

- Błaszcyk, B., & Czuczwar, S. J. (2010). Efficacy, safety, and potential of extended-release lamotrigine in the treatment of epileptic patients. *Neuropsychiatric Disease and Treatment*, 6, 145.
- Blümcke, I., Thom, M., Aronica, E., Armstrong, D. D., Bartolomei, F., Bernasconi, A., ... & Cross, J. H. (2013). International consensus classification of hippocampal sclerosis in temporal lobe epilepsy: a Task Force report from the ILAE Commission on Diagnostic Methods. *Epilepsia*, 54(7), 1315-1329.
DOI: 10.1111/epi.12220
- Blume, W. T., Lüders, H. O., Mizrahi, E., Tassinari, C., van Emde Boas, W., & Engel, J. (2001). Glossary of descriptive terminology for ictal semiology: report of the ILAE task force on classification and terminology. *Epilepsia*, 42(9), 1212-1218.
doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.22001.x
- Blumenfeld, H. (2012). Impaired consciousness in epilepsy. *The Lancet Neurology*, 11(9), 814-826 doi:10.1016/S1474-4422(12)70188-6
- Blumenfeld, H., McNally, K. A., Vanderhill, S. D., Paige, A. L., Chung, R., Davis, K., ... & Zupal, I. G. (2004). Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, 14(8), 892-902.
- Bonilha, L., Rorden, C., Castellano, G., Cendes, F., & Li, L. M. (2005). Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 25(3), 1016-1021. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.050
- Borgatti, R., Zucca, C., Cavallini, A., Ferrario, M., Panzeri, C., Castaldo, P., ... & Tagliatela, M. (2004). A novel mutation in KCNQ2 associated with BFNC, drug resistant epilepsy, and mental retardation. *Neurology*, 63(1), 57-65.
doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000132979.08394.6D>

- Bouilleret, V., Semah, F., Biraben, A., Taussig, D., Chassoux, F., Syrota, A., & Ribeiro, M. J. (2005). Involvement of the basal ganglia in refractory epilepsy: an 18F-fluoro-L-DOPA PET study using 2 methods of analysis. *Journal of Nuclear Medicine*, *46*(3), 540-547.
- Brandt, C., Lahr, D., & May, T. W. (2015). Cognitive adverse events of topiramate in patients with epilepsy and intellectual disability. *Epilepsy & Behavior*, *45*, 261-264.
doi:10.1016/j.yebeh.2014.12.043
- Brodie, M., Chung, S., Wade, A., Quelen, C., Guiraud-Diawara, A., Francois, C., ... & Isojarvi, J. (2015). Clobazam vs. Clonazepam for Adults with Epilepsy: Long-Term Results from a UK Primary Care Database (P1. 257). *Neurology*, *84*(14 Supplement), P1-257.
- Brodie, M. J., & Kwan, P. (2012). Current position of phenobarbital in epilepsy and its future. *Epilepsia*, *53*(s8), 40-46. DOI: 10.1111/epi.12027
- Browne T. R., & Penry, J. K. (1973). Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy A Review. *Epilepsia*, *14*(3), 277-310.
- Buchanan, G. F., Murray, N. M., Hajek, M. A., & Richerson, G. B. (2014). Serotonin neurones have anti-convulsant effects and reduce seizure-induced mortality. *The Journal of Physiology*, *592*(19), 4395-4410. DOI: 10.1113/jphysiol.2014.277574
- Burnashev, N., & Szepetowski, P. (2015). NMDA receptor subunit mutations in neurodevelopmental disorders. *Current Opinion in Pharmacology*, *20*, 73-82.
doi:10.1016/j.coph.2014.11.008
- Buzsaki, G. (1991). The thalamic clock: emergent network properties. *Neuroscience*, *41*(2), 351-364. doi:10.1016/0306-4522(91)90332-I
- Camilo, O., & Goldstein, L. B. (2004). Seizures and epilepsy after ischemic stroke. *Stroke*, *35*(7), 1769-1775. doi: 10.1161/01.STR.0000130989.17100.96

- Campo, P., Garrido, M. I., Moran, R. J., García-Morales, I., Poch, C., Toledano, R., ... & Friston, K. J. (2013). Network reconfiguration and working memory impairment in mesial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage*, 72, 48-54.
doi:10.1016/j.neuroimage.2013.01.036
- Campora, N., & Kochen, S. (2016). Subjective and objective characteristics of altered consciousness during epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 55, 128-132
doi:10.1016/j.yebeh.2015.12.003
- Carter, D. S., Deshpande, L. S., Rafiq, A., Sombati, S., & DeLorenzo, R. J. (2011). Characterization of spontaneous recurrent epileptiform discharges in hippocampal-entorhinal cortical slices prepared from chronic epileptic animals. *Seizure*, 20(3), 218-224. doi:10.1016/j.seizure.2010.11.022
- Castilla-Puentes, R., Ford, L., Manera, L., Kwarta, R. F., Ascher, S., & Li, Q. (2014). Topiramate monotherapy use in women with and without epilepsy: Pregnancy and neonatal outcomes. *Epilepsy Research*, 108(4), 717-724.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.01.021
- Cavalleri, G. L., Walley, N. M., Soranzo, N., Mulley, J., Doherty, C. P., Kapoor, A.,... & Gehrmann, A. (2007). A multicenter study of BRD2 as a risk factor for juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 48(4), 706-712. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2007.00977.x
- Cavanna, A. E., Mula, M., Servo, S., Strigaro, G., Tota, G., Barbagli, D., ... & Monaco, F. (2008). Measuring the level and content of consciousness during epileptic seizures: the Ictal Consciousness Inventory. *Epilepsy & Behavior*, 13(1), 184-188.
doi:10.1016/j.yebeh.2008.01.009
- Cendes, F., Andermann, F., Gloor, P., Lopes-Cendes, I., Andermann, E., Melanson, D., .. & Peters, T. (1993). Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy:

cause or consequence of repeated seizures?. *Annals of Neurology*, 34(6), 795-801.

DOI: 10.1002/ana.410340607

Chapman, A. G. (2000). Glutamate and epilepsy. *The Journal of Nutrition*, 130 (4), 1043S-1045S.

Chen, Y., Lu, J., Pan, H., Zhang, Y., Wu, H., Xu, K., ... & Ding, K. (2003). Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Annals of Neurology*, 54(2), 239-243. DOI: 10.1002/ana.10607

Chen, Z., Wang, L., Wang, C., Chen, Q., Zhai, Q., Guo, Y., & Zhang, Y. (2015). Mutational analysis of CHRNA2, CHRNA4 and CHRNA4 genes in Chinese population with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *International Journal Of Clinical And Experimental Medicine*, 8(6), 9063.

Chen, Y., Wu, L., Fang, Y., He, Z., Peng, B., Shen, Y., & Xu, Q. (2009). A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in sporadic nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 83(2), 152-156.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2008.10.009

Chung, S. S., Hogan, R. E., Blatt, I., Lawson, B., Nguyen, H., Clark, A. M., ... & PREVAIL OLE Study Group. (2016). Long-term safety and sustained efficacy of USL255 (topiramate extended-release capsules) in patients with refractory partial-onset seizures. *Epilepsy & Behavior*, 59, 13-20. doi:10.1016/j.yebeh.2016.03.005

Ciomas, C., Wahlin, T. R., Jucaite, A., Lindstrom, P., Halldin, C., & Savic, I. (2008). Reduced dopamine transporter binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*, 71(11), 788-794.
doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000316120.70504.d5>

- Chowdhury, A., & Brodie, M. J. (2016). Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: Support for sodium valproate. *Epilepsy Research, 119*, 62-66.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.11.012
- Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. (1981). Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia 22*, 489–501
doi: 10.1111/j.1528-1157.1981.tb06159.x
- Coppola, G., Auricchio, G., Federico, R., Carotenuto, M., & Pascotto, A. (2004). Lamotrigine versus Valproic Acid as First-line Monotherapy in Newly Diagnosed Typical Absence Seizures: An Open-label, Randomized, Parallel-group Study. *Epilepsia, 45*(9), 1049-1053. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.40903.x
- Corey, L. A., Berg, K., Pellock, J. M., Solaas, M. H., Nance, W. E., & DeLorenzo, R. J. (1991). The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology, 41*(9), 1433-1433 doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.41.9.1433>
- Corey, L. A., Pellock, J. M., Kjeldsen, M. J., & Nakken, K. O. (2011). Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Research, 97*(1), 103-111
doi: <http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2011.07.018>
- Cossette, P., Liu, L., Brisebois, K., Dong, H., Lortie, A., Vanasse, M., ... & Wang, Y. T. (2002). Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nature Genetics, 31*(2), 184-189. doi:10.1038/ng885
- Crespel, A., Gelisse, P., Reed, R. C., Ferlazzo, E., Jerney, J., Schmitz, B., & Genton, P. (2013). Management of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy & Behavior, 28*, S81-S86. doi:10.1016/j.yebeh.2013.01.001

- Cross, J. H., Auvin, S., Patten, A., & Giorgi, L. (2014). Safety and tolerability of zonisamide in paediatric patients with epilepsy. *European Journal of Paediatric Neurology*, *18*(6), 747-758. doi:10.1016/j.ejpn.2014.07.005
- Cui, X., Zeng, F., Liu, Y., Zhang, J., Archacki, S., Zhan, T., ... & Liu, M. (2011). A novel SCN1A missense mutation causes generalized epilepsy with febrile seizures plus in a Chinese family. *Neuroscience Letters*, *503*(1), 27-30. doi:10.1016/j.neulet.2011.08.001
- D'Hulst, C., Atack, J. R., & Kooy, R. F. (2009). The complexity of the GABA A receptor shapes unique pharmacological profiles. *Drug Discovery Today*, *14*(17), 866-875. doi:10.1016/j.drudis.2009.06.009
- Dejanovic, B., Lal, D., Catarino, C. B., Arjune, S., Belaidi, A. A., Trucks, H., ... & Altmüller, J. (2014). Exonic microdeletions of the gephyrin gene impair GABAergic synaptic inhibition in patients with idiopathic generalized epilepsy. *Neurobiology of Disease*, *67*, 88-96. doi:10.1016/j.nbd.2014.02.001
- Delgado-Escueta, A. V., Koeleman, B. P., Bailey, J. N., Medina, M. T., & Durón, R. M. (2013). The quest for juvenile myoclonic epilepsy genes. *Epilepsy & Behavior*, *28*, S52-S57. doi:10.1016/j.yebeh.2012.06.033
- Delmas, P., & Brown, D. A. (2005). Pathways modulating neural KCNQ/M (Kv7) potassium channels. *Nature Reviews Neuroscience*, *6*(11), 850-862. doi:10.1038/nrn1785
- Dibbens, L. M., Feng, H. J., Richards, M. C., Harkin, L. A., Hodgson, B. L., Scott, D., ... & Berkovic, S. F. (2004). GABRD encoding a protein for extra-or peri-synaptic GABAA receptors is a susceptibility locus for generalized epilepsies. *Human Molecular Genetics*, *13*(13), 1315-1319. doi: 10.1093/hmg/ddh146

- Dimova, P. S., Yordanova, I., Bojinova, V., Jordanova, A., & Kremenski, I. (2010). Generalized epilepsy with febrile seizures plus: novel SCN1A mutation. *Pediatric Neurology*, 42(2), 137-140. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2009.09.007
- Dreifuss, S., Vingerhoets, F. J. G., Lazeyras, F., Andino, S. G., Spinelli, L., Delavelle, J., & Seeck, M. (2001). Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 57(9), 1636-1641. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.57.9.1636>
- Eckhaus, J., Lawrence, K. M., Helbig, I., Bui, M., Vadlamudi, L., Hopper, J. L., ... & Berkovic, S. F. (2013). Genetics of febrile seizure subtypes and syndromes: a twin study. *Epilepsy Research*, 105(1), 103-109
<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2013.02.011>
- Elliott, C. A., Gross, D. W., Wheatley, B. M., Beaulieu, C., & Sankar, T. (2016). Progressive contralateral hippocampal atrophy following surgery for medically refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.06.007
- Engel, J. (2001). A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia*, 42(6), 796-803
DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.10401.x
- Escayg, A., MacDonald, B. T., Meisler, M. H., Baulac, S., Huberfeld, G., An-Gourfinkel, I., ... & Buresi, C. (2000). Mutations of SCN1A, encoding a neuronal sodium channel, in two families with GEFS+ 2. *Nature Genetics*, 24(4), 343-345. doi:10.1038/74159
- Everett, K., Chioza, B., Aicardi, J., Aschauer, H., Brouwer, O., Callenbach, P., ... & Eeg-Olofsson, O. (2007). Linkage and mutational analysis of CLCN2 in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Research*, 75(2), 145-153.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.05.004

- Faure, J. B., Akimana, G., Carneiro, J. E., Cosquer, B., Ferrandon, A., Geiger, K., ... & Nehlig, A. (2013). A comprehensive behavioral evaluation in the lithium– pilocarpine model in rats: effects of carisbamate administration during status epilepticus. *Epilepsia*, *54*(7), 1203-1213. DOI: 10.1111/epi.12219
- Faure, J. B., Marques-Carneiro, J. E., Akimana, G., Cosquer, B., Ferrandon, A., Herbeaux, K., ... & Cassel, J. C. (2014). Attention and executive functions in a rat model of chronic epilepsy. *Epilepsia*, *55*(5), 644-653. DOI: 10.1111/epi.12549
- Federico, P., Archer, J. S., Abbott, D. F., & Jackson, G. D. (2005). Cortical/subcortical BOLD changes associated with epileptic discharges An EEG- fMRI study at 3 T. *Neurology*, *64*(7), 1125-1130. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000156358.72670.AD>
- Fedi, M., Berkovic, S. F., Scheffer, I. E., O'Keefe, G., Marini, C., Mulligan, R., ... & Reutens, D. C. (2008). Reduced striatal D1 receptor binding in autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, *71*(11), 795-798. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000316192.52731.77>
- Ferguson, P. L., Smith, G. M., Wannamaker, B. B., Thurman, D. J., Pickelsimer, E. E., & Selassie, A. W. (2010). A population-based study of risk of epilepsy after hospitalization for traumatic brain injury. *Epilepsia*, *51*(5), 891-898. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02384.x
- Filip, P., Bareš, M., & Brázdil, M. (2016). Cerebellar Dysfunction and Ataxia in Patients with Epilepsy: Coincidence, Consequence, or Cause?. *Tremor and Other Hyperkinetic Movements*, *6*. doi: 10.7916/D8KH0NBT
- Fisher, R. S., Acevedo, C., Arzimanoglou, A., Bogacz, A., Cross, J. H., Elger, C. E.,...& Hesdorffer, D. C. (2014). ILAE official report: a practical clinical definition of

epilepsy. *Epilepsia*, 55(4), 475-482

DOI: 10.1111/epi.12550

Fisher, R. S., Boas, W. V. E., Blume, W., Elger, C., Genton, P., Lee, P., & Engel, J.

(2005). Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*, 46(4), 470-472. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2005.66104.x

Florence, B., & Faller, D. V. (2001). You bet-cha: a novel family of transcriptional regulators. *Frontiers in Bioscience: A Journal And Virtual Library*, 6, D1008-18.

DOI: 10.2741/Florence

Frank, H. Y., Mantegazza, M., Westenbroek, R. E., Robbins, C. A., Kalume, F., Burton, K.

A., ... & Catterall, W. A. (2006). Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature Neuroscience*, 9(9), 1142-1149. doi:10.1038/nn1754

Frey, L. C. (2003). Epidemiology of posttraumatic epilepsy: a critical review.

Epilepsia, 44(s10), 11-17. DOI: 10.1046/j.1528-1157.44.s10.4.x

Fritsch, B., Qashu, F., Figueiredo, T. H., Aroniadou-Anderjaska, V., Rogawski, M. A., &

Braga, M. F. (2009). Pathological alterations in GABAergic interneurons and reduced tonic inhibition in the basolateral amygdala during epileptogenesis. *Neuroscience*, 163(1), 415-429.

doi: 10.1016/j.neuroscience.2009.06.034

Gangarossa, G., Ceolin, L., Paucard, A., Lerner-Natoli, M., Perroy, J., Fagni, L., &

Valjent, E. (2014). Repeated stimulation of dopamine D1-like receptor and hyperactivation of mTOR signaling lead to generalized seizures, altered dentate gyrus plasticity, and memory deficits. *Hippocampus*, 24(12), 1466-1481.

DOI: 10.1002/hipo.22327

- Garnett, W. R., Barr, W. H., Edinboro, L. E., Karnes, H. T., Mesa, M., & Wannarka, G. L. (2011). Diazepam autoinjector intramuscular delivery system versus diazepam rectal gel: a pharmacokinetic comparison. *Epilepsy Research*, *93*(1), 11-16.
doi:10.1016/j.eplesyres.2010.10.001
- Gharedaghi, M. H., Seyedabadi, M., Ghia, J. E., Dehpour, A. R., & Rahimian, R. (2014). The role of different serotonin receptor subtypes in seizure susceptibility. *Experimental Brain Research*, *232*(2), 347-367.
DOI: 10.1007/s00221-013-3757-0
- Ghasemi, M., & Schachter, S. C. (2011). The NMDA receptor complex as a therapeutic target in epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior*, *22*(4), 617-640.
doi:10.1016/j.yebeh.2011.07.024
- Gilad, R., Izkovitz, N., Dabby, R., Rapoport, A., Sadeh, M., Weller, B., & Lampl, Y. (2008). Treatment of status epilepticus and acute repetitive seizures with iv valproic acid vs phenytoin. *Acta Neurologica Scandinavica*, *118*(5), 296-300.
DOI: 10.1111/j.1600-0404.2008.01097.x
- Glauser, T., Ben-Menachem, E., Bourgeois, B., Cnaan, A., Chadwick, D., Guerreiro, C., ... & Tomson, T. (2006). ILAE treatment guidelines: evidence-based analysis of antiepileptic drug efficacy and effectiveness as initial monotherapy for epileptic seizures and syndromes. *Epilepsia*, *47*(7), 1094-1120.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00585.x
- Gradisnik, P., Zagradisnik, B., Palfy, M., Kokalj-Vokac, N., & Marcun-Varda, N. (2015). Predictive value of paroxysmal EEG abnormalities for future epilepsy in focal febrile seizures. *Brain and Development*, *37*(9), 868-873
doi:10.1016/j.braindev.2015.02.005

- Greenhill, S. D., Morgan, N. H., Massey, P. V., Woodhall, G. L., & Jones, R. S. (2012). Ethosuximide modifies network excitability in the rat entorhinal cortex via an increase in GABA release. *Neuropharmacology*, *62*(2), 807-814. doi:10.1016/j.neuropharm.2011.09.006
- Grinton, B.E., Heron, S.E., Pelekanos, J.T., Zuberi, S. M., Afawi, Z., ... & Lev, D. (2015). Familial neonatal seizures in 36 families: Clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia*, *56*(7), 1071-1080. doi: 10.1111/epi.13020
- Goldberg-Stern, H., Aharoni, S., Afawi, Z., Bennett, O., Appenzeller, S., Pendziwiat, M., ... & Helbig, I. (2013). Broad phenotypic heterogeneity due to a novel SCN1A mutation in a family with genetic epilepsy with febrile seizures plus. *Journal of Child Neurology*, *0883073813509016*. doi:10.1177/0883073813509016
- Goodkin, H. P., & Kapur, J. (2009). The impact of diazepam's discovery on the treatment and understanding of status epilepticus. *Epilepsia*, *50*(9), 2011-2018. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02257.x
- Guerriero, R. M., Giza, C. C., & Rotenberg, A. (2015). Glutamate and GABA imbalance following traumatic brain injury. *Current Neurology and Neuroscience Reports*, *15*(5), 1-11. doi: 10.1007/s11910-015-0545-1.
- Gupta, P. K., Sayed, N., Ding, K., Agostini, M. A., Van Ness, P. C., Yablon, S., ... & Diaz-Arrastia, R. (2014). Subtypes of post-traumatic epilepsy: clinical, electrophysiological, and imaging features. *Journal of Neurotrauma*, *31*(16), 1439-1443. doi:10.1089/neu.2013.3221.
- Haneef, Z., Lenartowicz, A., Yeh, H. J., Levin, H. S., Engel, J., & Stern, J. M. (2014). Functional connectivity of hippocampal networks in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *55*(1), 137-145. DOI: 10.1111/epi.12476

- Hansen, B. Å., & Brodtkorb, E. (2003). Partial epilepsy with “ecstatic” seizures. *Epilepsy & Behavior*, 4(6), 667-673. doi:10.1016/j.yebeh.2003.09.009
- Hanson S. M., & Czajkowski C. (2008). Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA_(A) receptor. *Journal of Neuroscience*, 28(13), 3490-9. doi: 10.1523/JNEUROSCI.5727-07.2008
- Harkin, L. A., Bowser, D. N., Dibbens, L. M., Singh, R., Phillips, F., Wallace, R. H., ... & Scheffer, I. E. (2002). Truncation of the GABA A-receptor γ 2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *The American Journal of Human Genetics*, 70(2), 530-536. doi:10.1086/338710
- Harkin, L. A., McMahon, J. M., Iona, X., Dibbens, L., Pelekanos, J. T., Zuberi, S. M., ... & Connolly, M. (2007). The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain*, 130(3), 843-852.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm002>
- Hauser, W. A., Rich, S. S., Annegers, J. F., & Anderson, V. E. (1990). Seizure recurrence after a 1st unprovoked seizure An extended follow- up. *Neurology*, 40(8), 1163-1163.
doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.40.8.1163>
- Hauser, W. A., Rich, S. S., Lee, J. R. J., Annegers, J. F., & Anderson, V. E. (1998). Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *New England Journal of Medicine*, 338(7), 429-434. DOI: 10.1056/NEJM199802123380704
- Haut, S. R. (2015). Seizure clusters: characteristics and treatment. *Current Opinion in Neurology*, 28(2), 143-150. doi: 10.1097/WCO.0000000000000177
- Haut, S. R., & Albin, R. L. (2008). Dopamine and epilepsy Hints of complex subcortical roles. *Neurology*, 71(11), 784-785. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000325637.38931.27>

- Haut, S. R., Hall, C. B., Borkowski, T., Tennen, H., & Lipton, R. B. (2012). Clinical features of the pre-ictal state: mood changes and premonitory symptoms. *Epilepsy & Behavior*, 23(4), 415-421.
doi:10.1016/j.yebeh.2012.02.007
- Hebeisen, S., Pires, N., Loureiro, A. I., Bonifácio, M. J., Palma, N., Whyment, A., ... & Soares-da-Silva, P. (2015). Eslicarbazepine and the enhancement of slow inactivation of voltage-gated sodium channels: a comparison with carbamazepine, oxcarbazepine and lacosamide. *Neuropharmacology*, 89, 122-135.
doi:10.1016/j.neuropharm.2014.09.008
- Hellier, J. L., White, A., Williams, P. A., Dudek, F. E., & Staley, K. J. (2009). NMDA receptor-mediated long-term alterations in epileptiform activity in experimental chronic epilepsy. *Neuropharmacology*, 56(2), 414-421.
doi:10.1016/j.neuropharm.2008.09.009
- Herman, S. T. (2002). Epilepsy after brain insult Targeting epileptogenesis. *Neurology*, 59(9 suppl 5), S21-S26. doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.59.9_suppl_5.S21
- Hermann, B. P., Bayless, K., Hansen, R., Parrish, J., & Seidenberg, M. (2005). Cerebellar atrophy in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 7(2), 279-287.
doi:10.1016/j.yebeh.2005.05.022
- Hermann, B., Seidenberg, M., Lee, E. J., Chan, F., & Rutecki, P. (2007). Cognitive phenotypes in temporal lobe epilepsy. *Journal of the International Neuropsychological Society*, 13(01), 12-20.
DOI: <http://dx.doi.org/10.1017/S135561770707004X>
- Hernandez-Diaz, S., Smith, C. R., Shen, A., Mittendorf, R., Hauser, W. A., Yerby, M., ... & Fureman, B. (2012). Comparative safety of antiepileptic drugs during

- pregnancy. *Neurology*, 78(21), 1692-1699. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182574f39>
- Heron, S. E., Smith, K. R., Bahlo, M., Nobili, L., Kahana, E., Licchetta, L., ... & Plazzi, G. (2012). Missense mutations in the sodium-gated potassium channel gene KCNT1 cause severe autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature Genetics*, 44(11), 1188-1190. doi:10.1038/ng.2440
- Horton, R. W., Prestwich, S. A., & Meldrum, B. S. (1982). γ -Aminobutyric Acid and Benzodiazepine Binding Sites in Audiogenic Seizure-Susceptible Mice. *Journal of Neurochemistry*, 39(3), 864-870. DOI: 10.1111/j.1471-4159.1982.tb07972.x
- Huberfeld, G., Blauwblomme, T., & Miles, R. (2015). Hippocampus and epilepsy: findings from human tissues. *Revue Neurologique*, 171(3), 236-251. doi: 10.1016/j.neurol.2015.01.563
- Hughes, J., Devinsky, O., Feldmann, E., & Bromfield, E. (1993). Premonitory symptoms in epilepsy. *Seizure*, 2(3), 201-203. doi:10.1016/S1059-1311(05)80128-1
- Hwang, H., Kim, H., Kim, S. H., Kim, S. H., Lim, B. C., Chae, J. H., ... & Hwang, Y. S. (2012). Long-term effectiveness of ethosuximide, valproic acid, and lamotrigine in childhood absence epilepsy. *Brain and Development*, 34(5), 344-348. doi:10.1016/j.braindev.2011.08.007
- Inostroza, M., Cid, E., Brotons-Mas, J., Gal, B., Aivar, P., Uzcategui, Y. G., ... & de la Prida, L. M. (2011). Hippocampal-dependent spatial memory in the water maze is preserved in an experimental model of temporal lobe epilepsy in rats. *PLoS One*, 6(7), e22372. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0022372>
- Isnard, J., & Bourdillon, P. (2015). Morphological imaging of the hippocampus in epilepsy. *Revue Neurologique*, 171(3), 298-306. doi:10.1016/j.neurol.2014.12.002

- Isojarvi, J., Lee, D., Peng, G., & Sperling, M. R. (2016). Clobazam-treated patients with Lennox-Gastaut syndrome experienced fewer seizure-related injuries than placebo patients during trial OV-1012. *Epilepsia*. DOI: 10.1111/epi.13388
- Jallon, P., & Latour, P. (2005). Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*, 46(s9), 10-14
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2005.00309.x
- Joëls, M. (2009). Stress, the hippocampus, and epilepsy. *Epilepsia*, 50(4), 586-597.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01902.x
- Johanson, M., Valli, K., Revonsuo, A., Chaplin, J. E., & Wedlund, J. E. (2008). Alterations in the contents of consciousness in partial epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 13(2), 366-371. doi:10.1016/j.yebeh.2008.04.014
- Johanson, M., Valli, K., Revonsuo, A., & Wedlund, J. E. (2008). Content analysis of subjective experiences in partial epileptic seizures. *Epilepsy & Behavior*, 12(1), 170-182. doi:10.1016/j.yebeh.2007.10.002
- Jones, D., Isojarvi, J., Guiraud-Diawara, A., Shen, V., & Verpillat, P. (2014). Differences in Usage of Clobazam vs. Clonazepam for Epilepsy (P3. 281). *Neurology*, 82(10 Supplement), P3-281.
- Jones, K. E., Puccio, A. M., Harshman, K. J., Falcione, B., Benedict, N., Jankowitz, B. T., .. & Darby, J. M. (2008). Levetiracetam versus phenytoin for seizure prophylaxis in severe traumatic brain injury. *Neurosurgical Focus*, 25(4), E3.
doi: 10.3171/FOC.2008.25.10.E3
- Jung, D. E., Kim, H. D., Hur, Y. J., Eom, S. Y., & Korean Pediatric Topiramate Study Group. (2011). Topiramate on the quality of life in childhood epilepsy. *Brain and Development*, 33(9), 707-712. doi:10.1016/j.braindev.2010.11.011

- Jungehulsing, G. J., Heuschmann, P. U., Holtkamp, M., Schwab, S., & Kolominsky-Rabas, P. L. (2013). Incidence and predictors of post-stroke epilepsy. *Acta Neurologica Scandinavica*, *127*(6), 427-430. DOI: 10.1111/ane.12070
- Kaila, K., Ruusuvuori, E., Seja, P., Voipio, J., & Puskarjov, M. (2014). GABA actions and ionic plasticity in epilepsy. *Current Opinion in Neurobiology*, *26*, 34-41. doi:10.1016/j.conb.2013.11.004
- Kalachikov, S., Evgrafov, O., Ross, B., Winawer, M., Barker-Cummings, C., Boneschi, F. M., ... & Yu, A. (2002). Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nature genetics*, *30*(3), 335-341. doi:10.1038/ng832
- Kanemura, H., Sano, F., Ohyama, T., Mizorogi, S., Sugita, K., & Aihara, M. (2015). EEG characteristics predict subsequent epilepsy in children with their first unprovoked seizure. *Epilepsy Research*, *115*, 58-62. doi: 10.1016/j.eplesyres.2015.05.011
- Kenyon, K., Mintzer, S., & Nei, M. (2014). Carbamazepine treatment of generalized tonic-clonic seizures in idiopathic generalized epilepsy. *Seizure*, *23*(3), 234-236. doi:10.1016/j.seizure.2013.11.016
- Kegel, L., Aunin, E., Meijer, D., & Bermingham, J. R. (2013). LGI proteins in the nervous system. *ASN Neuro*, *5*(3), 167-181. doi: 10.1042/AN20120095.
- Khalilov, I., Le Van Quyen, M., Gozlan, H., & Ben-Ari, Y. (2005). Epileptogenic actions of GABA and fast oscillations in the developing hippocampus. *Neuron*, *48*(5), 787-796. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuron.2005.09.026>
- Khan, R., Krishnakumar, A., & Paulose, C. S. (2008). Decreased glutamate receptor binding and NMDA R1 gene expression in hippocampus of pilocarpine-induced epileptic rats: neuroprotective role of Bacopa monnieri extract. *Epilepsy & Behavior*, *12*(1), 54-60. doi:10.1016/j.yebeh.2007.09.021

- Kharlamov, E. A., Lepsveridze, E., Meparishvili, M., Solomonina, R. O., Lu, B., Miller, E. R., ... & Mchedlishvili, Z. (2011). Alterations of GABA A and glutamate receptor subunits and heat shock protein in rat hippocampus following traumatic brain injury and in posttraumatic epilepsy. *Epilepsy Research*, *95*(1), 20-34.
doi:10.1016/j.eplesyres.2011.02.008
- Kim, J. E., Ryu, H. J., Yeo, S. I., Seo, C. H., Lee, B. C., Choi, I. G., ... & Kang, T. C. (2009). Differential expressions of aquaporin subtypes in astroglia in the hippocampus of chronic epileptic rats. *Neuroscience*, *163*(3), 781-789.
doi:10.1016/j.neuroscience.2009.07.028
- Király, J., Premoli, I., Zipser, C., Belardinelli, P., Ziemann, U., & Müller-Dahlhaus, F. (2015). Characterization of GABAA-receptor mediated neurotransmission in the human cortex by paired-pulse TMS-EEG. *Brain Stimulation: Basic, Translational, and Clinical Research in Neuromodulation*, *8*(2), 387.
doi: 10.1016/j.neuroimage.2014.09.028
- Kobayashi, E., Santos, N. F., Torres, F. R., Secolin, R., Sardinha, L. A., Lopez-Cendes, I., & Cendes, F. (2003). Magnetic resonance imaging abnormalities in familial temporal lobe epilepsy with auditory auras. *Archives of Neurology*, *60*(11), 1546-1551.
doi:10.1001/archneur.60.11.1546.
- Kwan, P., & Brodie, M. J. (2004). Phenobarbital for the treatment of epilepsy in the 21st century: a critical review. *Epilepsia*, *45*(9), 1141-1149. DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.12704.x
- Labate, A., Cerasa, A., Gambardella, A., Aguglia, U., & Quattrone, A. (2008). Hippocampal and thalamic atrophy in mild temporal lobe epilepsy A VBM study. *Neurology*, *71*(14), 1094-1101. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326898.05099.04>

- Landazuri, P. (2014). Mesial temporal lobe epilepsy: a distinct electroclinical subtype of temporal lobe epilepsy. *The Neurodiagnostic Journal*, 54(3), 274-288.
DOI:10.1080/21646821.2014.11106809
- Landvogt, C., Buchholz, H. G., Bernedo, V., Schreckenberger, M., & Werhahn, K. J. (2010). Alteration of dopamine D2/D3 receptor binding in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*, 51(9), 1699-1706. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2010.02569.x
- Lawn, N., Chan, J., Lee, J., & Dunne, J. (2015). Is the first seizure epilepsy—and when?. *Epilepsia*, 56(9), 1425-1431. doi: 10.1111/epi.13093
- Lawn, N., Kelly, A., Dunne, J., Lee, J., & Wesseldine, A. (2013). First seizure in the older patient: clinical features and prognosis. *Epilepsy Research*, 107(1), 109-114.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2013.08.009
- Lee, D. S., Ryu, H. J., Kim, J. E., Choi, H. C., Kim, Y. I., Song, H. K., & Kang, T. C. (2013). The effect of levetiracetam on status epilepticus-induced neuronal death in the rat hippocampus. *Seizure*, 22(5), 368-377. doi:10.1016/j.seizure.2013.02.005
- Lee, J. W., Wen, P. Y., Hurwitz, S., Black, P., Kesari, S., Drappatz, J., ... & Bromfield, E. B. (2010). Morphological characteristics of brain tumors causing seizures. *Archives of Neurology*, 67(3), 336-342.
doi:10.1001/archneurol.2010.2.
- Lévi, S., Le Roux, N., Eugene, E., & Poncer, J. C. (2015). Benzodiazepine ligands rapidly influence GABAA receptor diffusion and clustering at hippocampal inhibitory synapses. *Neuropharmacology*, 88, 199-208.
doi:10.1016/j.neuropharm.2014.06.002
- Li, Y., Du, H., Xie, B., Wu, N., Wang, J., Wu, G., ... & Jiang, T. (2010). Cerebellum abnormalities in idiopathic generalized epilepsy with generalized tonic-clonic seizures

revealed by diffusion tensor imaging. *PLoS One*, 5(12), e15219.

doi: 10.1371/journal.pone.0015219

Lineweaver, T. T., Naugle, R. I., Cafaro, A. M., Bingaman, W., & Lüders, H. O. (2004).

Patients' perceptions of memory functioning before and after surgical intervention to treat medically refractory epilepsy. *Epilepsia*, 45(12), 1604-1612.

DOI: 10.1111/j.0013-9580.2004.54503.x

Lopez, M. R., Cheng, J. Y., Kanner, A. M., Carvalho, D. Z., Diamond, J. A., & Wallace, D.

M. (2013). Insomnia symptoms in South Florida military veterans with

epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 27(1), 159-164. doi:10.1016/j.yebeh.2013.01.008

Lorenz, S., Taylor, K. P., Gehrman, A., Becker, T., Muhle, H., Gresch, M., ... & Stephani,

U. (2006). Association of BRD2 polymorphisms with photoparoxysmal

response. *Neuroscience Letters*, 400(1), 135-139. doi:10.1016/j.neulet.2006.02.026

Loup, F., Wieser, H. G., Yonekawa, Y., Aguzzi, A., & Fritschy, J. M. (2000). Selective

alterations in GABAA receptor subtypes in human temporal lobe epilepsy. *The*

Journal of Neuroscience, 20(14), 5401-5419.

Lowenstein, D. H. (2009). Epilepsy after head injury: an overview. *Epilepsia*, 50(s2), 4-9.

DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.02004.x

Lucke-Wold, B. P., Nguyen, L., Turner, R. C., Logsdon, A. F., Chen, Y. W., Smith, K. E., ...

& Richter, E. (2015). Traumatic brain injury and epilepsy: Underlying mechanisms

leading to seizure. *Seizure*, 33, 13-23. doi:10.1016/j.seizure.2015.10.002

Lyseng-Williamson, K. A. (2011). Spotlight on levetiracetam in epilepsy. *CNS*

Drugs, 25(10), 901-905. DOI: 10.2165/11208340-000000000-00000

Maas, A. I., Stocchetti, N., & Bullock, R. (2008). Moderate and severe traumatic brain injury

in adults. *The Lancet Neurology*, 7(8), 728-741.

doi:10.1016/S1474-4422(08)70164-9

- Machado, R. A., García, V. F., Astencio, A. G., & Cuartas, V. B. (2013). Efficacy and tolerability of lamotrigine in juvenile myoclonic epilepsy in adults: a prospective, unblinded randomized controlled trial. *Seizure*, 22(10), 846-855.
doi:10.1016/j.seizure.2013.07.006
- Maljevic, S., Krampfl, K., Cobilanschi, J., Tilgen, N., Beyer, S., Weber, Y. G., ... & Bufler, J. (2006). A mutation in the GABAA receptor $\alpha 1$ -subunit is associated with absence epilepsy. *Annals of Neurology*, 59(6), 983-987. doi: 10.1002/ana.20874
- Manford, M., Hart, Y. M., Sander, J. W., & Shorvon, S. D. (1992). The National General Practice Study of Epilepsy: the syndromic classification of the International League Against Epilepsy applied to epilepsy in a general population. *Archives of Neurology*, 49(8), 801. doi:10.1001/archneur.1992.00530320025008.
- Marini, C., Mei, D., Helen Cross, J., & Guerrini, R. (2006). Mosaic SCN1A mutation in familial severe myoclonic epilepsy of infancy. *Epilepsia*, 47(10), 1737-1740. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2006.00675.x
- Martinez, A., Finegersh, A., Cannon, D. M., Dustin, I., Nugent, A., Herscovitch, P., & Theodore, W. H. (2013). The 5-HT_{1A} receptor and 5-HT transporter in temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 80(16), 1465-1471. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e31828cf809>
- Mathew, J., Kumar, T. P., Khan, R. S., & Paulose, C. S. (2010). Behavioral deficit and decreased GABA receptor functional regulation in the cerebellum of epileptic rats: Effect of Bacopa monnieri and bacoside A. *Epilepsy & Behavior*, 17(4), 441-447. doi:10.1016/j.yebeh.2010.01.012
- Mbizvo, G. K., Dixon, P., Hutton, J. L., & Marson, A. G. (2014). The adverse effects profile of levetiracetam in epilepsy: a more detailed look. *International Journal of Neuroscience*, 124(9), 627-634. DOI:10.3109/00207454.2013.866951

- McEown, K., & Treit, D. (2013). $\alpha 2$ GABA A receptor sub-units in the ventral hippocampus and $\alpha 5$ GABA A receptor sub-units in the dorsal hippocampus mediate anxiety and fear memory. *Neuroscience*, 252, 169-177.
- McLean, M. J., & Gidal, B. E. (2003). Gabapentin dosing in the treatment of epilepsy. *Clinical therapeutics*, 25(5), 1382-1406.
doi:10.1016/S0149-2918(03)80127-3
- McPherson, A., Rojas, L., Bauerschmidt, A., Ezeani, C. C., Yang, L., Motelow, J. E., ... & Blumenfeld, H. (2012). Testing for minimal consciousness in complex partial and generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia*, 53(10), e180-e183
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2012.03657.x
- Meador, K. J., Baker, G. A., Browning, N., Cohen, M. J., Bromley, R. L., Clayton-Smith, J., ... & Privitera, M. (2012). Effects of fetal antiepileptic drug exposure Outcomes at age 4.5 years. *Neurology*, 78(16), 1207-1214. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e318250d824>
- Meletti, S., Benuzzi, F., Cantalupo, G., Rubboli, G., Tassinari, C. A., & Nichelli, P. (2009). Facial emotion recognition impairment in chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, 50(6), 1547-1559. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2008.01978.x
- Meletti, S., Benuzzi, F., Rubboli, G., Cantalupo, G., Maserati, M. S., Nichelli, P., & Tassinari, C. (2003). Impaired facial emotion recognition in early-onset right mesial temporal lobe epilepsy. *Neurology*, 60(3), 426-431.
doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.60.3.426>
- Meurs, A., Clinckers, R., Ebinger, G., Michotte, Y., & Smolders, I. (2008). Seizure activity and changes in hippocampal extracellular glutamate, GABA, dopamine and serotonin. *Epilepsy Research*, 78(1), 50-59. doi:10.1016/j.eplepsyres.2007.10.007

- Miceli, F., Striano, P., Soldovieri, M. V., Fontana, A., Nardello, R., Robbiano, A., ... & Mangano, S. (2015). A novel KCNQ3 mutation in familial epilepsy with focal seizures and intellectual disability. *Epilepsia*, *56*(2), e15-e20.
DOI: 10.1111/epi.12887
- Michelucci, R., Pasini, E., & Nobile, C. (2009). Lateral temporal lobe epilepsies: clinical and genetic features. *Epilepsia*, *50*(s5), 52-54. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02122.x
- Middendorp, S. J., Maldifassi, M. C., Baur, R., & Sigel, E. (2015). Positive modulation of synaptic and extrasynaptic GABA A receptors by an antagonist of the high affinity benzodiazepinebinding site. *Neuropharmacology*, *95*, 459-467.
doi:10.1016/j.neurophar.2015.04.027
- Millichap, J.G, & Millichap, J.J. (2014). Manifestations of Ictal Fear. *Pediatric Neurology Briefs*, *28*(11). <http://doi.org/10.15844/pedneurbriefs-28-11-3>
- Mizorogi, S., Kanemura, H., Sano, F., Sugita, K., & Aihara, M. (2015). Risk factors for seizure recurrence in children after first unprovoked seizure. *Pediatrics International*, *57*(4), 665-669. doi: 10.1111/ped.12600
- Miyama, S., Goto, T., Inoue, Y., & Yamakawa, K. (2008). Monozygotic twins with severe myoclonic epilepsy in infancy discordant for clinical features. *Pediatric Neurology*, *39*(2), 120-122. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2008.04.003
- Mole, T. B., Appleton, R., & Marson, A. (2015). Withholding the choice of sodium valproate to young women with generalised epilepsy: Are we causing more harm than good?. *Seizure*, *24*, 127-130. doi:10.1016/j.seizure.2014.08.006
- Morris, G. L., Hammer, A. E., Kustra, R. P., & Messenheimer, J. A. (2004). Lamotrigine for patients with juvenile myoclonic epilepsy following prior treatment with valproate: results of an open-label study. *Epilepsy & Behavior*, *5*(4), 509-512.
doi:10.1016/j.yebeh.2004.04.002

Mulley, J. C., Scheffer, I. E., Harkin, L. A., Berkovic, S. F., & Dibbens, L. M. (2005).

Susceptibility genes for complex epilepsy. *Human Molecular Genetics*, *14*(suppl 2), R243-R249. doi: 10.1093/hmg/ddi355

Nakayama, J., Fu, Y. H., Clark, A. M., Nakahara, S., Hamano, K., Iwasaki, N., ... &

Ptáček, L. J. (2002). A nonsense mutation of the MASS1 gene in a family with febrile and afebrile seizures. *Annals of Neurology*, *52*(5), 654-657.

DOI: 10.1002/ana.10347

Nakken, K. O., Rytter, E. M., & Brockmeier, F. (2010). Benzodiazepines in the treatment of epilepsy. *Tidsskrift for den Norske Lægeforening: Tidsskrift For Praktisk Medicin, Ny Række*, *130*(8), 842. doi: 10.4045/tidsskr.09.1152.

Natsume, J., Bernasconi, N., Andermann, F., & Bernasconi, A. (2003). MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology*, *60*(8), 1296-1300.

doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000058764.34968.C2>

Ng, Y. T., Conry, J., Mitchell, W. G., Buchhalter, J., Isojarvi, J., Lee, D., ... & Chung, S.

(2015). Clobazam is equally safe and efficacious for seizures associated with Lennox–Gastaut syndrome across different age groups: Post hoc analyses of short-and long-term clinical trial results. *Epilepsy & Behavior*, *46*, 221-226.

doi:10.1016/j.yebeh.2015.01.037

Nicolson, A., Appleton, R. E., Chadwick, D. W., & Smith, D. F. (2004). The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *75*(1), 75-79.

- Nikolov, R., & Yakimova, K. (2008). Effect of GABA-acting drugs diazepam and sodium valproate on thermoregulation in rats. *Journal of Thermal Biology*, 33(8), 459-463. doi:10.1016/j.jtherbio.2008.08.001
- Niswender, C. M., & Conn, P. J. (2010). Metabotropic glutamate receptors: physiology, pharmacology, and disease. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 50, 295. doi: 10.1146/annurev.pharmtox.011008.145533
- Nobile, C., Michelucci, R., Andreazza, S., Pasini, E., Tosatto, S. C., & Striano, P. (2009). LGI1 mutations in autosomal dominant and sporadic lateral temporal epilepsy. *Human Mutation*, 30(4), 530-536. doi: 10.1002/humu.20925
- Noebels, J. L. (2003). The biology of epilepsy genes. *Annual Review of Neuroscience*, 26(1), 599-625. doi: 10.1146/annurev.neuro.26.010302.081210
- Ohno, Y., Sofue, N., Imaoku, T., Morishita, E., Kumafuji, K., Sasa, M., & Serikawa, T. (2010) Serotonergic modulation of absence-like seizures in groggy rats: a novel rat model of absence epilepsy. *Journal of Pharmacological Sciences*, 114(1), 99-105. doi: <http://doi.org/10.1254/jphs.10156FP>
- Ottman, R., Winawer, M. R., Kalachikov, S., Barker-Cummings, C., Gilliam, T. C., Pedley, T. A., & Hauser, W. A. (2004). LGI1 mutations in autosomal dominant partial epilepsy with auditory features. *Neurology*, 62(7), 1120-1126. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000120098.39231.6E>
- Patrikelis, P., Angelakis, E., & Gatzonis, S. (2009). Neurocognitive and behavioral functioning in frontal lobe epilepsy: a review. *Epilepsy & Behavior*, 14(1), 19-26. doi:10.1016/j.yebeh.2008.09.013
- Pal, D. K., Evgrafov, O. V., Tabares, P., Zhang, F., Durner, M., & Greenberg, D. A. (2003). BRD2 (RING3) is a probable major susceptibility gene for common

- juvenile myoclonic epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*, 73(2), 261-270. doi:10.1086/377006
- Phabphal, K., Geater, A., Limapichat, K., Sathirapanya, P., & Setthawatcharawanich, S. (2013). Risk factors of recurrent seizure, co-morbidities, and mortality in new onset seizure in elderly. *Seizure*, 22(7), 577-580. doi:10.1016/j.seizure.2013.04.009
- Phillips, H. A., Favre, I., Kirkpatrick, M., Zuberi, S. M., Goudie, D., Heron, S. E., ... & Mulley, J. C. (2001). CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *The American Journal of Human Genetics*, 68(1), 225-231. doi:10.1086/316946
- Picard, F., Makrythanasis, P., Navarro, V., Ishida, S., de Bellescize, J., Ville, D., ... & Raina, M. V. (2014). DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*, 82(23), 2101-2106. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0000000000000488>
- Rajneesh, K. F., & Binder, D. K. (2009). Tumor-associated epilepsy. *Neurosurgical Focus*, 27(2), E4.
- Rausch, R., & Babb, T. L. (1993). Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Archives of Neurology*, 50(8), 812-817. doi:10.1001/archneur.1993.00540080023008.
- Realmuto, S., Zummo, L., Cerami, C., Agrò, L., Dodich, A., Canessa, N., ... & Daniele, O. (2015). Social cognition dysfunctions in patients with epilepsy: evidence from patients with temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsy & Behavior*, 47, 98-103. doi:10.1016/j.yebeh.2015.04.048

- Rektor, I., Kuba, R., Brázdil, M., & Chrastina, J. (2012). Do the basal ganglia inhibit seizure activity in temporal lobe epilepsy?. *Epilepsy & Behavior*, 25(1), 56-59. doi:10.1016/j.yebeh.2012.04.125
- Rektor, I., Kuba, R., Brázdil, M., Halánek, J., & Jurák, P. (2011). Ictal and peri-ictal oscillations in the human basal ganglia in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 20(3), 512-517. doi:10.1016/j.yebeh.2011.01.003
- Revonsuo, A., & Salmivalli, C. (1995). A content analysis of bizarre elements in dreams. *Dreaming*, 5(3), 169. DOI: 10.1037/h0094433
- Reynders, H. J., Broks, P., Dickson, J. M., Lee, C. E., & Turpin, G. (2005). Investigation of social and emotion information processing in temporal lobe epilepsy with ictal fear. *Epilepsy & Behavior*, 7(3), 419-429. doi:10.1016/j.yebeh.2005.07.013
- Riederer, F., Lanzenberger, R., Kaya, M., Prayer, D., Serles, W., & Baumgartner, C. (2008). Network atrophy in temporal lobe epilepsy A voxel-based morphometry study. *Neurology*, 71(6), 419-425.
- Riss, J., Cloyd, J., Gates, J., & Collins, S. (2008). Benzodiazepines in epilepsy: pharmacology and pharmacokinetics. *Acta Neurologica Scandinavica*, 118(2), 69-86. doi: 10.1111/j.1600-0404.2008.01004.
- Rudzinski, L. A., & Shih, J. J. (2010). The classification of seizures and epilepsy syndromes. *CONTINUUM: Lifelong Learning in Neurology*, 16(3, Epilepsy), 15-35. doi: 10.1212/01.CON.0000368230.11492.d5
- Saling, M. M. (2009). Verbal memory in mesial temporal lobe epilepsy: beyond material specificity. *Brain*. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awp012>

- Sandok, E. K., O'Brien, T. J., Jack, C. R., & So, E. L. (2000). Significance of cerebellar atrophy in intractable temporal lobe epilepsy: a quantitative MRI study. *Epilepsia*, *41*(10), 1315-1320. DOI: 10.1111/j.1528-1157.2000.tb04611.x
- Schulte, U., Thumfart, J. O., Klöcker, N., Sailer, C. A., Bildl, W., Biniossek, M., ... & Wangler, T. (2006). The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kv β 1. *Neuron*, *49*(5), 697-706. doi:10.1016/j.neuron.2006.01.033
- Schijns, O., Karaca, Ü., Andrade, P., de Nijs, L., Küsters, B., Peeters, A., ... & Hoogland, G. (2015). Hippocampal GABA transporter distribution in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *Journal of Chemical Neuroanatomy*, *68*, 39-44. doi: 10.1016/j.jchemneu.2015.07.004
- Schipper, S., Aalbers, M. W., Rijkers, K., Swijsen, A., Rigo, J. M., Hoogland, G., & Vles, J. S. H. (2015). Tonic GABA_A receptors as potential target for the treatment of temporal lobe epilepsy. *Molecular Neurobiology*, 1-14. doi: 10.1007/s12035-015-9423-8.
- Schwartzkroin, P. A. (1994). Role of the hippocampus in epilepsy. *Hippocampus*, *4*(3), 239-242. DOI: 10.1002/hipo.450040302
- Seinfeld, S. A., Pellock, J. M., Kjeldsen, M. J., Nakken, K. O., & Corey, L. A. (2015). Epilepsy After Febrile Seizures: Twins Suggest Genetic Influence. *Pediatric Neurology*, *55*, 14-16. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2015.10.008
- Semah, F., Picot, M. C., Adam, C., Broglin, D., Arzimanoglou, A., Bazin, B., ... & Baulac, M. (1998). Is the underlying cause of epilepsy a major prognostic factor for recurrence?. *Neurology*, *51*(5), 1256-1262. doi: http://dx.doi.org/10.1212/WNL.51.5.1256

- Shetty, A. K., & Upadhyaya, D. (2016). GABA-ergic cell therapy for epilepsy: Advances, limitations and challenges. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 62, 35-47.
doi:10.1016/j.neubiorev.2015.12.014
- Shi, Y. W., Yu, M. J., Long, Y. S., Qin, B., He, N., Meng, H., ... & Li, B. M. (2012). Mosaic SCN1A mutations in familial partial epilepsy with antecedent febrile seizures. *Genes, Brain and Behavior*, 11(2), 170-176.
DOI: 10.1111/j.1601-183X.2011.00756.x
- Silbert, B. I., Heaton, A. E., Cash, R. F., James, I., Dunne, J. W., Lawn, N. D., ... & Thickbroom, G. W. (2015). Evidence for an excitatory GABA A response in human motor cortex in idiopathic generalised epilepsy. *Seizure*, 26, 36-42.
doi: 10.1016/j.seizure.2015.01.014
- Sills, G. J. (2006). The mechanisms of action of gabapentin and pregabalin. *Current Opinion in Pharmacology*, 6(1), 108-113. doi:10.1016/j.coph.2005.11.003
- Soukupová, M., Binaschi, A., Falcicchia, C., Zucchini, S., Roncon, P., Palma, E., ... & Simonato, M. (2014). Impairment of GABA release in the hippocampus at the time of the first spontaneous seizure in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Experimental Neurology*, 257, 39-49.
doi:10.1016/j.expneurol.2014.04.014
- Spencer, S. S. (2002). Neural networks in human epilepsy: evidence of and implications for treatment. *Epilepsia*, 43(3), 219-227.
DOI: 10.1046/j.1528-1157.2002.26901.x
- Sperk, G., Drexel, M., & Pirker, S. (2009). Neuronal plasticity in animal models and the epileptic human hippocampus. *Epilepsia*, 50(s12), 29-31.
DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02365.x

- Spurny, R., Ramerstorfer, J., Price, K., Brams, M., Ernst, M., Nury, H., ... & Dougherty, D. A. (2012). Pentameric ligand-gated ion channel ELIC is activated by GABA and modulated by benzodiazepines. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *109*(44), E3028-E3034. doi: 10.1073/pnas.1208208109
- Starr, M. S. (1996). The role of dopamine in epilepsy. *Synapse*, *22*(2), 159-194.
DOI: 10.1002/(SICI)1098-2396(199602)22:2<159::AID-SYN8>3.0.CO;2-C
- Stefan, H. (2011). Epilepsy in the elderly: facts and challenges. *Acta Neurologica Scandinavica*, *124*(4), 223-237. DOI: 10.1111/j.1600-0404.2010.01464.x
- Steinlein, O. K. (2004). Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nature Reviews Neuroscience*, *5*(5), 400-408. doi:10.1038/nrn1388
- Sun, H., Zhang, Y., Liang, J., Liu, X., Ma, X., Wu, H., ... & Wu, X. (2008). SCN1A, SCN1B, and GABRG2 gene mutation analysis in Chinese families with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *Journal of Human Genetics*, *53*(8), 769-774. DOI: 10.1007/s10038-008-0306-y
- Sun, H. Y., & Goodkin, H. P. (2016). The pervasive reduction of GABA-mediated synaptic inhibition of principal neurons in the hippocampus during status epilepticus. *Epilepsy Research*, *119*, 30-33. doi:10.1016/j.eplepsyres.2015.11.006
- Surges, R., Schulze-Bonhage, A., & Altenmueller, D. M. (2008). Hippocampal involvement in secondarily generalised seizures of extrahippocampal origin. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, *79*(8), 924-929.
doi:10.1136/jnnp.2007.129387
- Suzuki, T., Delgado-Escueta, A. V., Aguan, K., Alonso, M. E., Shi, J., Hara, Y., ... & Morita, R. (2004). Mutations in EFHC1 cause juvenile myoclonic epilepsy. *Nature Genetics*, *36*(8), 842-849. doi:10.1038/ng1393

- Tang, Y., Xia, W., Yu, X., Zhou, B., Wu, X., Lui, S., ... & Gong, Q. (2016). Altered cerebral activity associated with topiramate and its withdrawal in patients with epilepsy with language impairment: An fMRI study using the verb generation task. *Epilepsy & Behavior*, *59*, 98-104. doi:10.1016/j.yebeh.2016.03.013
- Tauer, U., Lorenz, S., Lenzen, K. P., Heils, A., Muhle, H., Gresch, M., ... & Strauch, K. (2005). Genetic dissection of photosensitivity and its relation to idiopathic generalized epilepsy. *Annals of Neurology*, *57*(6), 866-873. DOI: 10.1002/ana.20500
- Thomas, P., Valton, L., & Genton, P. (2006). Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*, *129*(5), 1281-1292. DOI: <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awl047>
- Traynelis, S. F., Wollmuth, L. P., McBain, C. J., Menniti, F. S., Vance, K. M., Ogden, K. K., ... & Dingledine, R. (2010). Glutamate receptor ion channels: structure, regulation, and function. *Pharmacological Reviews*, *62*(3), 405-496. doi: 10.1124/pr.109.002451
- Treiman, D. M. (2001). GABAergic mechanisms in epilepsy. *Epilepsia*, *42*(s3), 8-12. DOI: 10.1046/j.1528-1157.2001.042suppl.3008.x
- Yakushev, I. Y., Dupont, E., Buchholz, H. G., Tillmanns, J., Debus, F., Cumming, P., ... & Werhahn, K. J. (2010). In vivo imaging of dopamine receptors in a model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*, *51*(3), 415-422. DOI: 10.1111/j.1528-1167.2009.02272.x
- You, G., Sha, Z., & Jiang, T. (2012). The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure*, *21*(3), 153-159. doi:10.1016/j.seizure.2011.12.016
- Vashchinkina, E., Panhelainen, A., Aitta-Aho, T., Korpi, & E. R. (2014). GABA_A receptor drugs and neuronal plasticity in reward and aversion: focus on the ventral tegmental area. *Frontiers in Pharmacology*, *5*, (256). doi: 10.3389/fphar.2014.00256.

- Vaessen, M. J., Braakman, H. M. H., Heerink, J. S., Jansen, J. F. A., Debeij-van Hall, M. H. J. A., Hofman, P. A. M., ... & Backes, W. H. (2013). Abnormal modular organization of functional networks in cognitively impaired children with frontal lobe epilepsy. *Cerebral Cortex*, *23*(8), 1997-2006. doi: 10.1093/cercor/bhs186
- Van Liefferinge, J., Jensen, C. J., Albertini, G., Bentea, E., Demuyser, T., Merckx, E., ... & Massie, A. (2015). Altered vesicular glutamate transporter expression in human temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neuroscience Letters*, *590*, 184-188. doi:10.1016/j.neulet.2015.01.080
- Velizarova, R., Crespel, A., Genton, P., Serafini, A., & Gelisse, P. (2014). Zonisamide for refractory juvenile absence epilepsy. *Epilepsy research*, *108*(7), 1263-1266. doi:10.1016/j.epilepsyres.2014.04.010
- Wallace, R. H., Marini, C., Petrou, S., Harkin, L. A., Bowser, D. N., Panchal, R. G., .. & Berkovic, S. F. (2001). Mutant GABAA receptor γ 2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nature Genetics*, *28*(1), 49-52. doi:10.1038/ng0501-49
- Wallace, R. H., Scheffer, I. E., Parasivam, G., Barnett, S., Wallace, G. B., Sutherland, G. R., ... & Mulley, J. C. (2002). Generalized epilepsy with febrile seizures plus: mutation of the sodium channel subunit SCN1B. *Neurology*, *58* (9), 1426-1429. doi: <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.58.9.1426>
- Wallace, R. H., Wang, D. W., Singh, R., Scheffer, I. E., George, A. L., Phillips, H. A., ... & Berkovic, S. F. (1998). Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel β 1 subunit gene SCN1B. *Nature Genetics*, *19*(4), 366-370. doi:10.1038/1252
- Wang, M. Y., Liu, X. Z., Wang, J., & Wu, L. W. (2014). A novel mutation of the nicotinic acetylcholine receptor gene CHRNA4 in a Chinese patient with non-familial nocturnal

- frontal lobe epilepsy. *Epilepsy Research*, 108(10), 1927-1931.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.08.024
- Weber, Y. G., & Lerche, H. (2008). Genetic mechanisms in idiopathic epilepsies. *Developmental Medicine & Child Neurology*, 50(9), 648-654.
DOI: 10.1111/j.1469-8749.2008.03058.x
- Weber, Y. G., Geiger, J., Kämpchen, K., Landwehrmeyer, B., Sommer, C., & Lerche, H. (2006). Immunohistochemical analysis of KCNQ2 potassium channels in adult and developing mouse brain. *Brain Research*, 1077(1), 1-6.
doi:10.1016/j.brainres.2006.01.023
- Winckler, M. I. B., & Rotta, N. T. (2004). Clinical and electroencephalographic follow-up after a first unprovoked seizure. *Pediatric Neurology*, 30(3), 201-206.
doi:10.1016/j.pediatrneurol.2003.08.002
- Zhang, L. L., Zeng, L. N., & Li, Y. P. (2011). Side effects of phenobarbital in epilepsy: a systematic review. *Epileptic Disorders*, 13(4), 349-365.
DOI:10.1684/epd.2011.0444
- Zhong, Y., Lu, G., Zhang, Z., Jiao, Q., Li, K., & Liu, Y. (2011). Altered regional synchronization in epileptic patients with generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Research*, 97(1), 83-91.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2011.07.007
- Zhou, S. Y., Tong, L., Song, F., Hong, X. J., Sun, H. F., Chang, H., ... & Dong, C. B. (2015). Selective medial temporal volume reduction in the hippocampus of patients with idiopathic generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsy Research*, 110, 39-48.
doi:10.1016/j.eplepsyres.2014.11.014