

ΤΕΙ ΔΥΤΙΚΗΣ ΕΛΛΑΔΑΣ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΑΓΓΕΛΜΑΤΩΝ ΥΓΕΙΑΣ ΚΑΙ ΠΡΟΝΟΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗΣ



«ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑ»

ΣΠΟΥΔΑΣΤΡΙΑ:ΘΩΜΑ ΕΛΕΝΗ

Επιβλέπουσα Καθηγήτρια:ΣΑΚΕΤΟΥ ΒΙΟΛΕΤΤΑ

ΠΑΤΡΑ 2018

ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	4
ABSTRACT	6
1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ	8
1.1 Πρόλογος – Τί είναι η επιληψία;	8
1.2 Εστιακές επιληπτικές κρίσεις	10
1.3 Γενικευμένες κρίσεις	14
2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ.....	19
2.1 Η παθοφυσιολογία και νευροβιολογία της επιληψίας	19
2.1.1 Η νευροβιολογία της επιληψίας.....	19
2.1.2 Η παθοφυσιολογία της επιληψίας	30
2.2 Αιτιολογία και προδιάθεση εμφάνισης επιληψίας.....	32
2.2.1 Εγκεφαλικός τραυματισμός.....	35
2.2.3 Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ).....	36
2.2.3 Εγκεφαλική αγγειακή νόσος.....	36
2.2.4 Εγκεφαλικοί όγκοι	37
2.2.5 Νευροεκφυλιστικές παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ).....	37
2.2.6 Αναπτυξιακές ανωμαλίες	38
2.2.7 Γενετικοί παράγοντες.....	38
2.2.8 Φαρμακοεπαγόμενη επιληψία	39
3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	41
3.1 Η διάγνωση της επιληψίας	41
3.1.1 Ιστορικό του ασθενούς.....	41
3.1.2 Φυσιολογικές και νευρολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις	42
3.1.2 Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στη διάγνωση της επιληψίας.....	43
Εικόνα 3.2 Διάταξη και παράδειγμα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Προσαρμογή από:	44
3.1.3 Απεικονιστικές τεχνικές και νευροψυχιατρική εξέταση	45
3.2 Αντιμετώπιση της επιληψίας.....	48
3.2.1 Φαρμακευτική αγωγή – Αντιεπιληπτικά Φάρμακα (ΑΕΦ)	48
3.2.2. Προληπτική αντιμετώπιση.....	55
3.2.3 Επικουρική χειρουργική αντιμετώπιση.....	56
4. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑ	61

4.1 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ γυναικείων φυλετικών ορμονών, επιληψίας και αντιεπιληπτικών φαρμάκων	61
4.2 Καταμήνια επιληψία	63
4.3 Αναπαραγωγική λειτουργία	64
4.4 Η επιληψία στην εγκυμοσύνη	66
4.5 Μείζονες συγγενείς διαταραχές και περιορισμένης βαρύτητας ανωμαλίες	67
4.6 Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ως μονοθεραπεία στην εγκυμοσύνη	69
4.7 Πολυθεραπεία.....	72
4.8 Νευροαναπτυξιακές επιδράσεις.....	73
4.9 Επιπλοκές στα νεογνά – Εμβρυϊκός θάνατος και αποβολές	74
4.10 Λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων Φολικού οξέος και Βιταμίνης Κ και Βιταμίνης D ..	75
4.11 Οι επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.....	77
4.12 Φαρμακοκινητική και διαχείριση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη	78
4.13 Επιληψία, αντιεπιληπτικά φάρμακα και μητρικός θηλασμός.....	80
4.14 Η απόφαση τεκνοποίησης – ψυχοκοινωνικές παράμετροι.....	81
5. Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΝΟΥΣΑ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΣΘΕΝΗ	83
5.1 Η νοσηλευτική διεργασία σαν πρότυπη μέθοδος	83
5.2 Γενικό πλάνο νοσηλευτικής παρέμβασης στην επιληψία ¹²⁶	86
5.2.1 Αρχές νοσηλευτικής φροντίδας επιληψίας ¹²⁶	86
5.2.3 Αναμενόμενα Αποτελέσματα	87
5.2.2 Γενικές οδηγίες ¹²⁶⁻¹²⁸	89
5.2.3 Θέματα Προγραμματισμού Ημερήσιας Φροντίδας ¹²⁶	93
5.3 Τροποποιήσεις και προεκτάσεις του συνήθους πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης στην εγκυμοσύνη.....	95
5.3.1 Αντιεπιληπτικά φάρμακα πριν και μετά την εγκυμοσύνη ^{129,130}	95
5.3.2 Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δοσολογίας των ΑΕΦ στην εγκυμοσύνη ^{129,130}	96
5.3.3 Προγεννητική φροντίδα ¹²⁹	96
5.3.4 Παρέμβαση σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ¹²⁹	97
5.3.5 Τοκετός ¹²⁹	98
5.3.6 Μεταγεννητική φροντίδα και φροντίδα του νεογνού ¹²⁹	99
5.4 Ενδεικτικά νοσηλευτικά περιστατικά επιληπτικών εγκυμονουσών ασθενών.....	100
6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....	105
7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ	107

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η επιληψία αποτελεί μια διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενες και απρόβλεπτες διακοπές της κανονικής λειτουργίας του εγκεφάλου, τις επιληπτικές κρίσεις. Η επιληψία είναι μια ετερογενής νόσος, που περιλαμβάνει διαταραχές που αντανακλούν δυσλειτουργία του εγκεφάλου από πολλές αιτίες, όπως τραυματισμός, λοιμώξεις, νευροεκφυλιστικές παθήσεις, εγκεφαλικοί όγκοι ή τραύματα. Για πολλά χρόνια αποτελούσε αιτία κοινωνικού στιγματισμού.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι παροξυσμικές εκδηλώσεις παροδικής αλλοίωσης της συνείδησης ή άλλων νευρολογικών συμπτωμάτων. Προκαλούνται από υπερβολική, αφύσικα συγχρονισμένη ηλεκτρική εκπόλωση των νευρώνων.

Δεν υπάρχει μόνιμη θεραπεία της επιληψίας, αλλά η νόσος αντιμετωπίζεται αποτελεσματικά, συχνότερα με τη λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων (ΑΕΦ) ή/και διάφορα άλλα μέσα, όπως η κετογενής διατροφή και η χειρουργική αντιμετώπιση.

Παρόλα αυτά, η εγκυμοσύνη αποτελεί πρόκληση για την επιληπτική ασθενή. Αυτό διότι, πολλά αντιεπιληπτικά φάρμακα (ΑΕΦ), με κύριο το βαλπροϊκό οξύ, έχουν τερατογόνο δράση και σοβαρές παρενέργειες για το αναπτυσσόμενο έμβρυο, ιδίως όταν χρησιμοποιούνται συνδυαστικά (πολυθεραπεία). Ακόμα, οι ορμονικές αλλαγές κατά την εγκυμοσύνη, μπορεί να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική και, συνεπώς, την αποτελεσματικότητα των ΑΕΦ, με αποτέλεσμα να χρειάζεται τροποποίηση του δοσολογικού σχήματος για τον καλό έλεγχο της νόσου. Τέλος, οι ίδιες οι παρατεταμένες επιληπτικές κρίσεις μπορεί να τραυματίσουν ή να βλάψουν σοβαρά το έμβρυο.

Ακολουθώς, πολλές επιληπτικές γυναίκες διστάζουν να τεκνοποιήσουν. Για το λόγο αυτό, τα τελευταία έτη, γίνεται προσπάθεια διερεύνησης της κατάλληλης διαχείρισης της επιληψίας στην εγκυμοσύνη, ώστε να αντιμετωπιστούν τα προβλήματα. Πράγματι, με την αποφυγή ή μείωση λήψης βαλπροϊκού, τη μονοθεραπεία, τη λήψη βιταμινούχων συμπληρωμάτων (φολικό οξύ, χοληκαλσιφερόλη, βιταμίνη Κ) και την υιοθέτηση πρακτικών ασφαλείας από την εγκυμονούσα, ο κίνδυνος μειώνεται κατά πολύ, επιτρέποντας στην επιληπτική γυναίκα να αποκτήσει με ασφάλεια απογόνους.

Στο πλαίσιο αυτό, απαιτείται στήριξη της γυναίκας και του περιβάλλοντός της, καλή εκπαίδευση του νοσηλευτικού και ιατρικού προσωπικού για τη διαχείριση τέτοιων περιστατικών, αλλά και περαιτέρω μελέτες για την ακριβή διεκρίνηση των επιπτώσεων των ΑΕΦ στην εγκυμοσύνη και την ανάπτυξη νέσω, ασφαλέστερων φαρμάκων και μεθόδων αντιμετώπισης.

ABSTRACT

Epilepsy is a brain disorder characterized by repeated and unpredictable interruptions in normal brain function, the epileptic seizures. Epilepsy is a heterogeneous disease that includes disorders that reflect brain dysfunction due to many causes such as trauma, infections, neurodegenerative disease, brain tumors, or traumas. For many years it has been a reason for social stigma.

Epileptic seizures are paroxysmal manifestations of transient alteration of consciousness or other neurological symptoms. They are caused by excessive, abnormally synchronized electrical depolarization of neurons.

There is no permanent treatment of epilepsy, but the disease can be effectively managed, more often with anti-epileptic medication (AEDs) and/or various other means, such as ketogenic diet and surgical treatment.

However, pregnancy is a challenge for the epileptic patient. This is because many AEDs, and notably valproic acid, have teratogenic effects and severe side effects for the developing fetus, especially when used in combination (polytherapy). In addition, hormonal changes during pregnancy can alter pharmacokinetics and, consequently, the effectiveness of AEDs, necessitating a modification of the dosage regimen, in order to achieve effective control of the disease. Finally, the prolonged epileptic seizures themselves can injure or seriously harm the fetus.

Subsequently, many epileptic women are skeptical regarding having children. Accordingly, in the recent years, an attempt has been made to investigate proper management of epilepsy in pregnancy, in order to overcome the aforementioned issues. In fact, by avoiding or reducing valproate, following AED monotherapy, taking vitamin supplements (folic acid, cholecalciferol, vitamin K), and adopting safe prophylactic practices, the risk is significantly reduced, allowing the epileptic woman to procreate safely.

However, providing support to epileptic women and their close relatives is crucial. Furthermore, the sufficient training of nursing and medical staff to manage such incidents

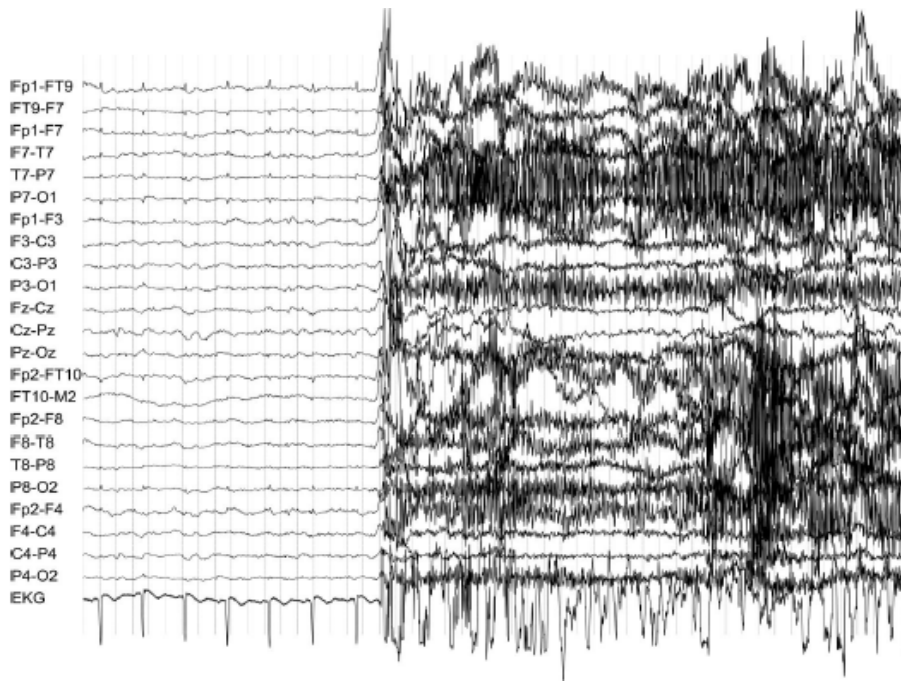
and further studies to accurately clarify the effects of AEDs on pregnancy, as well as the development of new, safer drugs and methods of treatment is needed.

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

1.1 Πρόλογος – Τί είναι η επιληψία;

Ο όρος επιληψία αναφέρεται σε μια διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται κυρίως από επαναλαμβανόμενες και απρόβλεπτες διακοπές της κανονικής λειτουργίας του εγκεφάλου, οι οποίες ονομάζονται επιληπτικές κρίσεις ¹. Η επιληψία δεν περιλαμβάνει μία μοναδική ασθένεια, αλλά μια ποικιλία διαταραχών, που αντανακλούν δυσλειτουργία του εγκεφάλου που μπορεί να προκύψει από πολλές διαφορετικές αιτίες ¹.

Ως επιληπτική κρίση ορίζεται μια στερεοτυπική συμπεριφορά που σχετίζεται με ηλεκτρογραφικές ανωμαλίες στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) (Εικόνα 1.1) ². Επιπλέον, οι ασθενείς μπορεί να εμφανίζουν υποκλινικές επιληπτικές κρίσεις, όπου υπάρχει η χαρακτηριστική ηλεκτρογραφική μορφή που σχετίζεται με τις κλινικές επιληπτικές κρίσεις, αλλά χωρίς συνοδευτικές αλλαγές στη συμπεριφορά και την κλινική κατάσταση του ατόμου ².



Εικόνα 1: Χαρακτηριστικό γράφημα ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος κατά τη διάρκεια επιληπτικής κρίσης. Πηγή: Kohrman, M.H., *What is Epilepsy? Clinical Perspectives in the Diagnosis and Treatment. Journal of Clinical Neurophysiology*, 2007. 24(2): p. 87-95.

Τα επεισόδια των επιληπτικών κρίσεων είναι αποτέλεσμα της υπερβολικής υπερ-συγχρονισμένης ηλεκτρικής εκπόλωσης σε μια ομάδα νευρικών κυττάρων του εγκεφάλου (Εικόνα 1.1) ³. Διαφορετικές περιοχές του εγκεφάλου μπορεί να αποτελούν το κέντρο τέτοιων υπερβολικών εκπολώσεων ⁴. Οι κλινικές και συμπεριφορικές

εκδηλώσεις μιας επιληπτικής κρίσης μπορεί να διαφέρει από σύντομα κενά της προσοχής του ατόμου, έως ανεξέλεγκτες συσπάσεις των μυών και παρατεταμένους σπασμούς. Ακόμα, οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί επίσης να ποικίλουν σε συχνότητα, από λιγότερο από μία κρίση το χρόνο έως αρκετές κρίσεις κάθε μέρα ⁴.

Η εμφάνιση μίας επιληπτικής κρίσης δεν σημαίνει απαραίτητα επιληψία. Μάλιστα, και το 10% των ανθρώπων σε όλο τον κόσμο εμφανίζουν μία κρίση κατά τη διάρκεια της ζωής τους ⁴. Η επιληψία ορίζεται μετά από την εμφάνιση δύο ή περισσότερων επιληπτικών κρίσεων, οι οποίες δεν προκλήθηκαν από κάποια γνωστή αιτία (απρόκλητες επιληπτικές κρίσεις) ⁴.

Η επιληψία αποτελεί μία από τις παλαιότερες αναγνωρισμένες παθολογικές καταστάσεις παγκοσμίως, αφού αναφέρεται σε γραπτά αρχεία που χρονολογούνται από το 4000 π.Χ. ⁴. Μέχρι και σήμερα, αποτελεί την πιο κοινή νευρολογική διαταραχή που επηρεάζει άτομα όλων των ηλικιών ⁵, καθώς και την τρίτη πιο κοινή διάγνωση νευρολογικής διαταραχής ². Θεωρείται ότι περίπου 50.000.000 άτομα παγκοσμίως πάσχουν από διαγνωσμένη επιληψία, γεγονός που αντιστοιχεί σε συχνότητα εμφάνισης 4 έως 10 πασχόντων ανά 1000 άτομα ⁵.

Παρόλα αυτά ο φόβος, η παρεξήγηση, οι διακρίσεις και ο κοινωνικός στιγματισμός, έχουν περιβάλλει την επιληψία για αιώνες. Αυτό το στίγμα συνεχίζεται δυστυχώς σε πολλές χώρες σήμερα και μπορεί να έχει επιπτώσεις στην ποιότητα της ζωής των ατόμων με τη διαταραχή τόσο αυτών, όσο και των οικογενειών τους ⁴.

Τα επιληπτικά σύνδρομα εμπίπτουν σε δύο μεγάλες κατηγορίες: τη γενικευμένη και τη μερική (εστιακή ή τοπο-σχετιζόμενη) επιληψία ⁶. Στις γενικευμένες επιληψίες, το κυρίαρχο είδος των επιληπτικών κρίσεων αρχίζει ταυτόχρονα και στα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια. Πολλές μορφές γενικευμένης επιληψίας έχουν μια ισχυρή γενετική αιτιολογία ή προδιάθεση. Στις περισσότερες εξ αυτών, η νευρολογική λειτουργία είναι φυσιολογική. Στις μερικές επιληψίες, αντίθετα, οι επιληπτικές κρίσεις προέρχονται από μία ή περισσότερες εντοπισμένες εστίες, αν και μπορούν παρόλα αυτά να εξαπλωθούν και στον υπόλοιπο εγκέφαλο. Οι περισσότερες εστιακές επιληψίες πιστεύεται ότι είναι το αποτέλεσμα ενός ή περισσότερων διαταραχών του κεντρικού νευρικού συστήματος, αλλά σε πολλές περιπτώσεις η φύση της διαταραχής δεν έχει εντοπιστεί ⁶.

Τα κλινικά σημεία και συμπτώματα μίας επιληπτικής κρίσης μπορεί να εξαρτώνται από τον τύπο της κρίσης ⁷. Ο πιο κοινός τύπος επιληπτικής κρίσης είναι η σπασμωδική ⁸. Τα δύο τρίτα από αυτές αρχίζουν ως εστιακές επιληπτικές κρίσεις και στη συνέχεια μετατρέπονται σε γενικευμένες, ενώ το ένα τρίτο ξεκινά ως γενικευμένη επιληπτική κρίση ⁸. Το υπόλοιπο 40% των επιληπτικών κρίσεων είναι μη-σπασμωδικές, ένα παράδειγμα εκ των οποίων είναι η αφαιρετική επιληπτική κρίση ⁹.

1.2 Εστιακές επιληπτικές κρίσεις

Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις χωρίζονται σε δύο βασικές κατηγορίες, ανάλογα με το αν η συνείδηση διατηρείται πλήρως. Κατά τη διάρκεια των απλών εστιακών επιληπτικών κρίσεων, η συνείδηση διατηρείται παντελώς. Το άτομο είναι σε εγρήγορση, μπορεί να απαντήσει σε ερωτήσεις ή εντολές, και μπορεί να θυμηθεί τι συνέβη κατά τη διάρκεια της κρίσης. Όπως προαναφέρθηκε η υποκειμενική συμπτωματολογία των εστιακών επιληπτικών κρίσεων συχνά αναφέρεται ως «αύρα»³. Κατά τη διάρκεια των σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων, η συνείδηση αλλοιώνεται ή χάνεται τελείως. Τα άτομα δεν έχουν την δυνατότητα να δώσουν προσοχή σε κάτι ή να απαντήσουν σε ερωτήσεις ή εντολές, ή η δυνατότητα αυτή είναι περιορισμένη. Συχνά, δεν υπάρχει μνήμη του τι συνέβη κατά τη διάρκεια όλης ή μέρους της σύνθετης μερικής κρίσης³.

Η διάκριση μεταξύ απλών και σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων είναι κρίσιμη, επειδή δραστηριότητες όπως η οδήγηση και ο χειρισμός επικίνδυνων μηχανημάτων θα πρέπει να απαγορεύεται σε ασθενείς με μη ελεγχόμενες σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις. Αντίθετα, η απαγόρευση ή ο περιορισμός τέτοιων δραστηριοτήτων σε άτομα με απλές μερικές επιληπτικές κρίσεις εξαρτώνται από τις συγκεκριμένες εκδηλώσεις των κρίσεων του ατόμου (και, όσον αφορά την οδήγηση, από τους νομοθετικούς κανονισμούς σχετικά με το θέμα)³.

Απλές μερικές επιληπτικές κρίσεις

Το ευρύ φάσμα των απλών εστιακών κρίσεων δημιουργεί διαγνωστικά προβλήματα. Για παράδειγμα, οι παραισθησίες (αισθήσεις μούδιασματος) στο πέμπτο δάχτυλο που εξαπλώνονται στο αντιβράχιο, μπορεί να προκύψουν από μια επιληπτική κρίση, από ημικρανία, παροδικό ισχαιμικό επεισόδιο, ή το ωλένια νευρική διαταραχή³. Η ξαφνική κοιλιακή δυσφορία μπορεί να οφείλεται σε μια γαστρεντερική διαταραχή, καθώς και σε μια επιληπτική κρίση που προκύπτει από εγκεφαλικές δομές που εξυπηρετούν την αυτόνομη ή σπλαχνική λειτουργία. Όταν συμβαίνουν μόνα τους, αυτά τα συμπτώματα δεν μπορούν να αναγνωριστούν ως επιληπτικές κρίσεις από τον ασθενή ή το γιατρό³.

Οι κινητικές μερικές κρίσεις μεταβάλλουν τη μυϊκή δραστηριότητα. Μπορεί να εμφανιστεί εντοπισμένη τονική στάση (δυσκαμψία) ή κλονικές κινήσεις (π.χ. συσπάσεις ή σπασμωδικές κινήσεις) (Εικόνα 1.2). Οι μη φυσιολογικές κινήσεις μπορεί να περιορίζονται σε ένα μέρος του σώματος ή να εξαπλώνονται σταδιακά σε παρακείμενες περιοχές στην ίδια πλευρά του σώματος (τζακσόνια κρίση) ή και στις δύο πλευρές του σώματος, με παράλληλη απώλεια της συνείδησης (δευτερευόντως γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις)³.

Αν και η αδυναμία, αντί της ακαμψίας ή των σπασμωδικών κινήσεων, από ένα ή περισσότερα μέρη του σώματος είναι σπάνια κατά την διάρκεια των κινητικών εστιακών

επιληπτικών κρίσεων, μετά την κρίση συχνά επέρχεται αδυναμία στην πληγείσα περιοχή (μετακριτική περίοδος) (Εικόνα 1.6). Το φαινόμενο αυτό καλείται παράλυση του Todd. Η παράλυση του Todd διαρκεί συνήθως από λεπτά έως ώρες, αλλά ακόμη πιο παρατεταμένη μετακριτική παράλυση μπορεί να συμβεί, ιδιαίτερα σε ασθενείς με δομικές βλάβες όπως όγκους στον εγκέφαλο ή εγκεφαλικό επεισόδιο. Αν και αρχικά είχε περιγραφεί ως μετακριτική ημιπάρεση, ο όρος «παράλυση του Todd» χρησιμοποιείται πιο ελαστικά για να περιγράψει οποιαδήποτε μετακριτική απώλεια λειτουργίας, τόσο κινητικής, όσο και σωματοαισθητικής, οπτικής ή γλωσσικής³.

Όταν η επιληπτική κρίση οφείλεται σε εκπολώσεις νευρώνων του αισθητικού εγκεφαλικού φλοιού, μπορεί να παραχθούν αισθητικές επιληπτικές κρίσεις που εκδηλώνονται ως ψευδαισθήσεις ή αυταπάτες. Για παράδειγμα, το άτομο μπορεί να αισθάνεται κάτι που δεν υπάρχει ή να μπερδεύει την ψευδαίσθηση με την πραγματική αίσθηση. Οι ψευδαισθήσεις μπορεί να παραμένουν περιορισμένες σε μια περιοχή (π.χ., παραισθησίες σε ένα δάχτυλο) ή να εξαπλώνονται και σε άλλες περιοχές (π.χ. σε ολόκληρο το άνω άκρο ή ολόκληρη τη μία πλευρά του σώματος). Οι τελευταίες ονομάζονται τζακσόνιες αισθητικές επιληπτικές κρίσεις³.

Οι ψευδαισθήσεις και οι αυταπάτες μπορεί να περιλαμβάνουν οποιαδήποτε αισθητηριακή οδό, συμπεριλαμβανομένης της αφής (π.χ., καρφίτσες και βελόνες, ηλεκτρικές αισθήσεις), την οσμή ή τη γεύση (π.χ. αίσθηση χημικής ή μεταλλικής γεύσης, συχνά δυσάρεστης), την όραση (π.χ., φώτα που αναβοσβήνουν, πολύπλοκες οπτικές παραστάσεις), και της ακοής (π.χ., βούισμα, άκουσμα της φωνής κάποιου ατόμου)³.

Οι επιληπτικές κρίσεις του αυτόνομου νευρικού συστήματος είναι συχνές, προκαλώντας αλλαγές στην αυτόνομη δραστηριότητα (π.χ., μεταβολή του καρδιακού ρυθμού ή του ρυθμού της αναπνοής, εφίδρωση) ή σπλαχνικές αισθήσεις (π.χ. δυσφορία στην κοιλιά ή στο στήθος)³.

Από την άλλη, οι ψυχολογικές επιληπτικές κρίσεις επηρεάζουν το πώς το άτομο αισθάνεται, σκέφτεται και αντιλαμβάνεται τα πράγματα. Οι ασθενείς μπορεί να αναφέρουν ότι βιώνουν μια «ονειρική κατάσταση, ή μία "μεταβατική κατάσταση μεταξύ εγρήγορσης και απώλειας των αισθήσεων. Οι ψυχολογικές επιληπτικές κρίσεις μπορεί να μεταβάλλουν τη γλωσσική λειτουργία, την αντίληψη ή τη μνήμη. Μπορούν επίσης να προκαλούν αυθόρμητα συναισθήματα (π.χ., φόβο, άγχος, ή κατάθλιψη), αλλοιωμένη αντίληψη του χρόνου ή της εξοικείωσης με μεταβολές του περιβάλλοντος. Τέτοιες αλλοιωμένες αντιλήψεις αφορούν για παράδειγμα το χρόνος επιβράδυνσης ή επιτάχυνσης, το φαινόμενο *deja vu* (νέες εμπειρίες που φαίνονται οικίες), το φαινόμενο *jamais vu* (γνωστά πράγματα που φαίνονται ξένα), αποπροσωποποίηση (αίσθημα ότι κάποιος δεν είναι ο εαυτός του), αποπραγματοπισμού (ο κόσμος φαίνεται

εξωπραγματικός, ονειρικός), ή αυτοσκοπίας (το άτομο αντιλαμβάνεται ότι βλέπει το σώμα του από εξωτερική οπτική γωνία)³.

Οι αύρες είναι απλές εστιακές επιληπτικές κρίσεις που μπορεί προηγούνται της απώλειας συνείδησης (εξέλιξη σε μια πολύπλοκη μερική ή δευτερογενώς γενικευμένη επιληπτική κρίση). Οι άνθρωποι με ιδιαίτερα έντονες εστιακές επιληπτικές κρίσεις ή κρίσεις που τους καθιστούν ανίκανους, μπορούν επίσης να χρησιμοποιούν αυτόν τον όρο για να αναφερθούν στις πρώιμα και πιο ήπια συμπτώματα της επιληπτικής τους κρίσης. Κατά συνέπεια, πολλοί ασθενείς αναγνωρίζουν την αύρα ως «προειδοποίηση» ότι μια μεγαλύτερη επιληπτική κρίση πρόκειται να συμβεί. Η αύρα μπορεί να επιτρέψει στον ασθενή να αποφύγει τυχόν τραυματισμούς ή αμηχανία αναζητώντας ένα ασφαλές μέρος για να καθίσει ή να ξαπλώσει πριν συμβεί η μεγαλύτερη κρίση³.

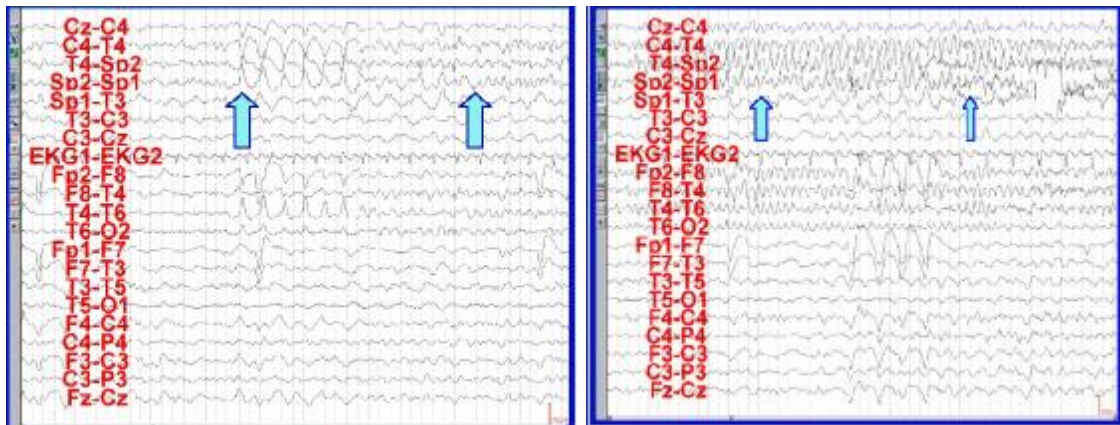
Σύνθετες μερικές επιληπτικές κρίσεις

Οι σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις περιλαμβάνουν απώλεια ή μείωση της συνείδησης του ασθενούς και μπορεί να παρουσιαστούν σε όλες τις ηλικίες. Συνήθως, κατά την εκδήλωσή τους, ο ασθενής κοιτάζει σε ένα σημείο, γεγονός που συνοδεύεται παράλληλα από μειωμένη ανταπόκριση, μειωμένη ή παντελώς απύσχα γνωστική λειτουργία, και μνήμη του συμβάντος, αν και σε κάποιο βαθμό η ανταπόκριση μπορεί να διατηρηθεί (π.χ. το άτομο προσανατολίζεται προς ένα ερέθισμα). Το άτομο κατά την διάρκεια τέτοιων κρίσεων εκτελεί συνήθως αυτόματες και ασυνείδητες κινήσεις που ονομάζονται αυτοματισμοί. Οι αυτοματισμοί είναι κοινοί και αφορούν το στόμα (π.χ. χτύπημα των χειλιών, ασυναίσθητο μάσημα και κατάποση), τα άνω άκρα (π.χ. ψάξιμο, μίμηση της προσπάθειας να σηκώσει ο ασθενής κάποιο αντικείμενο), φώνηση ή πολυλογία (π.χ. γρυλίσματα, επαναλαμβανόμενες φράσεις), ή πολύπλοκες πράξεις (π.χ. ανακάτεμα καρτών)³. Πιο δραματικοί αυτοματισμοί, ενδέχεται να συμβούν περιστασιακά. Τέτοιοι αυτοματισμοί μπορεί να περιλαμβάνουν ουρλιαχτά, τρέξιμο, αφαίρεση της ένδυσης, ωθήσεις της λεκάνης και άλλα. Οι σύνθετες εστιακές επιληπτικές κρίσεις διαρκούν συνήθως από 15 δευτερόλεπτα έως 3 λεπτά. Μετά την επιληπτική κρίση, η μετακριτική σύγχυση είναι κοινή και συνήθως διαρκεί λιγότερο από 15 λεπτά, αν και άλλα συμπτώματα, όπως η κόπωση, μπορεί να διαρκέσουν για ώρες³.

Δευτερευόντως γενικευμένες εστιακές επιληπτικές κρίσεις

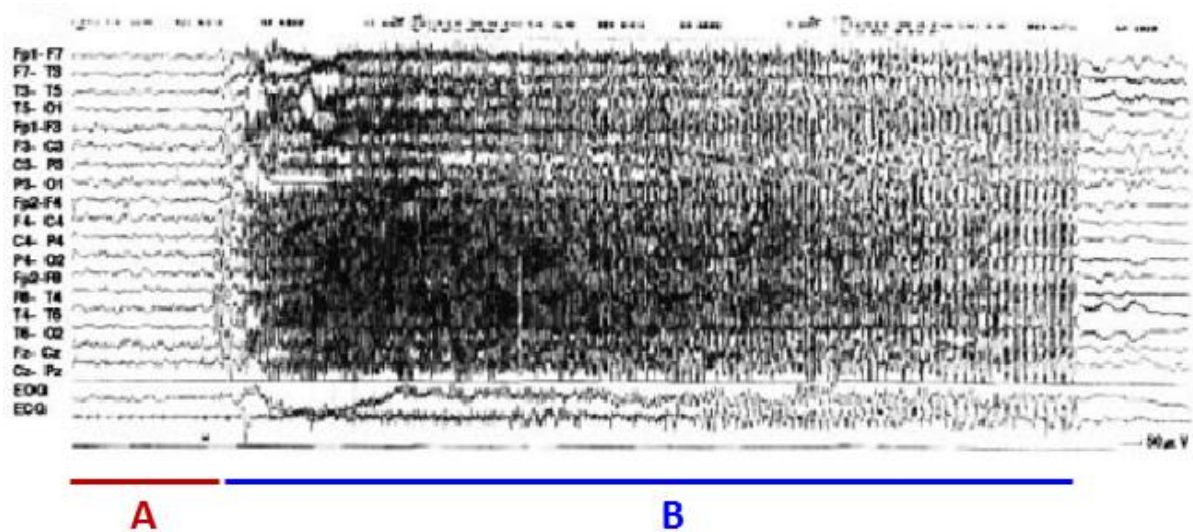
Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εξαπλωθούν ώστε να γίνουν τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις, ή δευτερευόντως γενικευμένες κρίσεις. Οι ασθενείς σε αυτή την περίπτωση μπορεί να θυμούνται μια αύρα, ενώ οι μάρτυρες αρχικά παρατηρούν μια σύνθετη μερική κρίση η οποία αργότερα εξελίσσεται σε τονικο-κλονική επιληπτική κρίση. Μόλις μια μερική κρίση γενικευθεί δευτερευόντως σε τονωτικο-κλονική, είναι γενικά αδύνατο να διαφοροποιηθεί από μια εξαρχής γενικευμένη κρίση. Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), η νευρολογική εξέταση (ειδικά κατά τη μετακριτική

περίοδο), και οι εξετάσεις νευροαπεικόνισης (αξονική τομογραφία – CT ή μαγνητική τομογραφία - MRI) συχνά βοηθούν στη διάκριση αυτών των τύπων κρίσης ³. Πιο συγκεκριμένα, η μορφή του ΗΕΓ στις εστιακές επιληπτικές κρίσεις είναι μεταβλητή. Κατά τη διάρκεια απλών εστιακών επιληπτικών κρίσεων, το ΗΕΓ που καταγράφεται από την επιφάνεια του κρανίου μπορεί να είναι κανονικό, ή να παρουσιάζει αρκετά εντοπισμένη ή πλαγιωμένη ανώμαλη ρυθμική δραστηριότητα (Εικόνα 1.2) ³.



Εικόνα 1.2 Απλή μερική επιληπτική κρίση. Πηγή: Bromfield, E.B., Cavazos, J.E., and Sirven, J.I. (2006). *An Introduction to Epilepsy* (American Epilepsy Society).

Κατά τη διάρκεια σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων εμφανίζεται κυρίως αμφιπλευρική, συχνά ασύμμετρη, ρυθμική δραστηριότητα. Κατά τη διάρκεια δευτερευόντως γενικευμένων κρίσεων, η ρυθμική δραστηριότητα είναι συνήθως υψηλής έντασης και διάχυτη, αν και πολλές φορές αυτή επισκιάζεται λόγω πλαστού σήματος στο ΗΕΓ, το οποίο εμφανίζεται εξαιτίας της άφθονης μυϊκής δραστηριότητας που χαρακτηρίζει αυτές τις κρίσεις (Εικόνα 1.3) ³.



Εικόνα 1.3 Απλή εστιακή κρίση (A) η οποία μετατρέπεται στη συνέχεια σε δευτερεύοντος γενικευμένη τονικο-κλονική κρίση (B). Προσαρμογή από: Haginoya, K. (2002). Ictal cerebral haemodynamics of childhood epilepsy measured with near-infrared spectrophotometry. *Brain* 125, 1960–1971.

1.3 Γενικευμένες κρίσεις

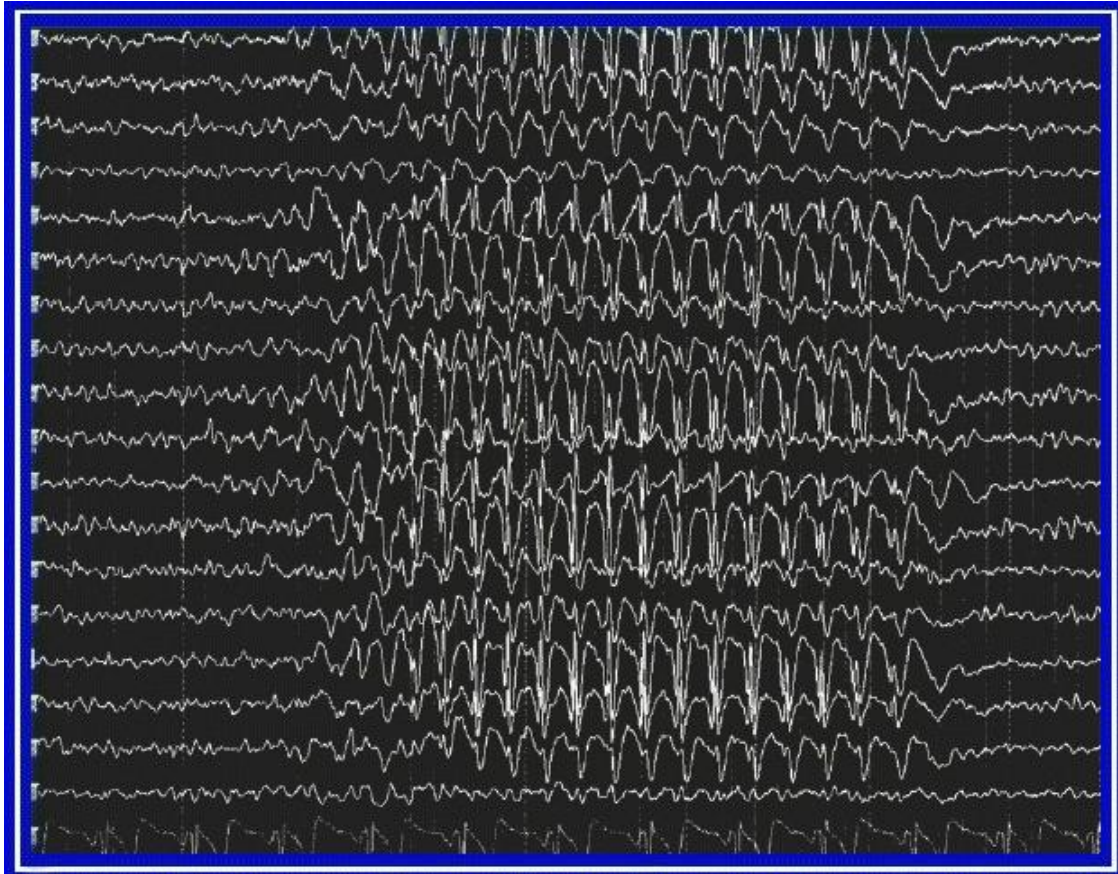
Οι βασικοί τύποι γενικευμένων κρίσεων είναι η αφαιρετική, η άτυπη αφαιρετική, η μυοκλονική, η ατονική, η τονική, και η τονικο-κλονική³.

Τυπική και άτυπη αφαιρετική επιληπτική κρίση

Οι αφαιρετικές (ή αλλιώς petit mal) επιληπτικές κρίσεις είναι σύντομα επεισόδια, που συνήθως διαρκούν 3-20 δευτερόλεπτα, και χαρακτηρίζονται από εστίαση του βλέμματος σε ένα σημείο (αφαίρεση) με μείωση ή απώλεια της αντίληψης και της ανταπόκρισης. Οι κρίσεις αυτές αρχίζουν και τελειώνουν απότομα. Δεν υπάρχει κάποια προειδοποίηση πριν από την επιληπτική κρίση, και αμέσως μετά το άτομο επανέρχεται σε εγρήγορση και προσοχή³. Αυτή η έλλειψη μετακριτικής περιόδου είναι ένα βασικό χαρακτηριστικό που επιτρέπει σε κάποιον να διακρίνει μεταξύ αφαιρετικών και σύνθετων εστιακών επιληπτικών κρίσεων. Αν η διάρκεια της κρίσης είναι μεγαλύτερη από 10 δευτερόλεπτα, συχνά συνοδεύεται από κάποιες κινητικές εκδηλώσεις, όπως το άνοιγμα-κλείσιμο των βλεφάρων, οι σύντομοι αυτοματισμοί του στόματος ή του χεριού και οι αλλαγές στο μυϊκό τόνο).

Τα συμπτώματα αυτά εμφανίζονται συνήθως μεταξύ των ηλικιών των 4 και 14 ετών, και συνήθως υποχωρούν με την ηλικία των 18 ετών. Οι αφαιρετικές κρίσεις προκαλούνται συχνά προκαλείται από υπεραερισμό, ο οποίος εμφανίζεται πολύ αποτελεσματικός στο

να προκαλέσει αναπαραγωγή των αφαιρετικών κρίσεων στο γραφείο του νευρολόγου ή κατά το ΗΕΓ. Η μορφή του ΗΕΓ των αφαιρετικών επιληπτικών κρίσεων χαρακτηρίζεται από γενικευμένη κυματομορφή άκανθας-κύματος (spike-wave) 3Hz (Εικόνα 1.4). Τα παιδιά που πάσχουν από αυτό τον τύπο επιληπτικών κρίσεων έχουν συνήθως φυσιολογική ανάπτυξη και νοημοσύνη ³.



Εικόνα 1.4 ΗΕΓ αφαιρετικής επιληπτικής κρίσης. Πηγή: Bromfield, E.B., Cavazos, J.E., and Sirven, J.I. (2006). An Introduction to Epilepsy (American Epilepsy Society).

Οι άτυπες αφαιρετικές επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται επίσης κατά κύριο λόγο στα παιδιά, ενώ συνήθως αρχίζουν πριν από την ηλικία των 6 ετών. Οι άτυπες αφαιρετικές κρίσεις μπορεί να αρχίζουν και να σταματούν σταδιακά (για μερικά δευτερόλεπτα), διαρκούν συνήθως 5-30 δευτερόλεπτα και γενικά δεν προκαλούνται από γρήγορη αναπνοή και επικείμενο υπεραερισμό. Το παιδί κοιτάζει επίμονα, αλλά η μείωση της ανταπόκρισής του είναι συνήθως μερική. Μπορεί να εμφανιστεί άνοιγμα-κλείσιμο των βλεφάρων ή κινήσεις των χειλιών. Επειδή οι άτυπες αφαιρετικές κρίσεις συχνά συμβαίνουν σε παιδιά με συνολικές γνωστικές δυσλειτουργίες, οι κρίσεις μπορεί να είναι δύσκολο να διακριθούν από τη συνήθη συμπεριφορά του παιδιού. Το ΗΕΓ δείχνει συνήθως γενικευμένα «αργά» συμπλέγματα άκανθας-κύματος (δηλαδή μικρότερα των

2,5Hz). Οι άτυπες αφαιρετικές κρίσεις συνήθως προκύπτουν κατά την παιδική ηλικία, αλλά μπορεί να επιμείνουν και στην ενήλικη ζωή. Ατονικές και τονικές κρίσεις συμβαίνουν επίσης συχνά, σε ασθενείς με άτυπες επιληπτικές κρίσεις³.

Μυοκλονικές κρίσεις

Οι μυοκλονικές κρίσεις περιλαμβάνουν μια σύντομη σύσπαση ενός μυός ή μιας ομάδας μυών, η οποία μοιάζει με ένα σοκ. Ο καλοήθης μυόκλονος εμφανίζεται και σε υγιείς ανθρώπους (για παράδειγμα κατά τη διάρκεια του ύπνου), αλλά αυτό δεν αποτελεί μυοκλονική επιληψία. Ο παθολογικός μυόκλονος μπορεί να προκύψει από επιληπτικές και μη επιληπτικές αιτίες. Ο επιληπτικός μυόκλονος συνήθως προκαλεί αμφίπλευρες συγχρονισμένες συσπάσεις, οι οποίες επηρεάζουν το λαιμό, τους ώμους, τα μπράτσα, τον κορμό και τους μηρούς³. Η συνείδηση δεν φαίνεται να επηρεάζεται, αν και αυτό είναι δύσκολο να επαληθευθεί δεδομένης της μικρής διάρκειας της κρίσης, η οποία είναι μικρότερη του ενός δευτερολέπτου³. Αν πολλά τέτοια επεισόδια συμβούν με ρυθμική διαδοχή, τότε πρόκειται για ένα άλλο είδος επιληπτικής κρίσης, την κλονική, η οποία μπορεί να σχετίζεται με μεταβολή της συνείδησης. Το ΗΕΓ κατά τη διάρκεια μιας μυοκλονικής επιληπτικής κρίσης δείχνει συνήθως ένα σύμπλεγμα πολλών ακάνθων και χαμηλών κυμάτων. Οι μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν στα πλαίσια διάφορων επιληπτικών συνδρόμων. Σπανιότερα, μπορεί να αποτελούν εκδήλωση μιας προοδευτικής, εκφυλιστικής κατάστασης (προοδευτική μυοκλονική επιληψία)³.

Ατονικές επιληπτικές κρίσεις

Οι ατονικές επιληπτικές κρίσεις σχετίζονται από μια ξαφνική απώλεια του τόνου της όρθιας θέσης του σώματος, που συχνά οδηγεί σε πτώσεις, ή, όταν είναι ηπιότερη η κρίση, το κεφάλι εμφανίζεται να «γνέφει» ή το σαγόνι να «πέφτει»³. Η συνείδηση εμφανίζεται συνήθως μειωμένη και μπορεί να συμβεί στον ασθενή σοβαρός τραυματισμός. Η διάρκεια αυτού του τύπου κρίσης είναι συνήθως αρκετά δευτερόλεπτα και σπανιότερα περισσότερο από ένα λεπτό. Το ΗΕΓ τυπικά δείχνει γενικευμένη μορφή αργών συμπλεγμάτων άκανθας-κύματος ή πολλαπλών ακάνθων και χαμηλών κυμάτων³. Θα πρέπει να σημειωθεί ότι επιληπτικά φαινόμενα στα οποία ο ασθενής πέφτει, μπορεί να εμφανιστούν όχι μόνο στις ατονικές επιληπτικές κρίσεις, αλλά και στις μυοκλονικές ή τονικές κρίσεις, αν το σημείο του σώματος που εμπλέκεται είναι τα πόδια³.

Τονικές κρίσεις

Οι τονικές κρίσεις, όπως η άτυπες αφαιρετικές και ατονικές κρίσεις είναι πιο συχνές σε άτομα με άλλες νευρολογικές ανωμαλίες εκτός από επιληψία³. Συχνά συμβαίνουν κατά τη διάρκεια του ύπνου, και χαρακτηρίζονται από κάμψη στη μέση και το λαιμό, απαγωγή και κάμψη ή επέκταση των άνω άκρων και κάμψη ή επέκταση των κάτω άκρων (Εικόνες 1.5, 1.6)

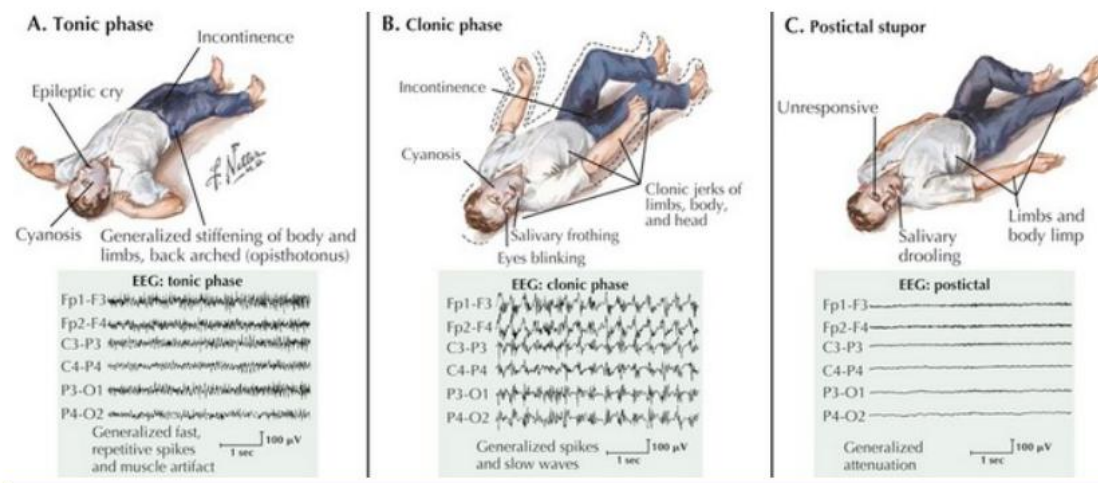


Εικόνα 1.5 Χαρακτηριστική στάση ασθενούς σε κατάσταση τονικής επιληπτικής κρίσης. Πηγή: <http://www.youngpilepsy.org.uk/about-epilepsy/seizures/generalised-seizures/tonic-seizures.html>

Η τυπική διάρκεια τέτοιων κρίσεων είναι 5-20 δευτερόλεπτα. Σε αντίθεση με τις εστιακές κινητικές επιληπτικές κρίσεις, οι τονικές κρίσεις είναι γενικευμένες, αφορούν δηλαδή αμφίπλευρα ολόκληρο το μυϊκό σύστημα με ένα συμμετρική ή σχεδόν συμμετρικό τρόπο. Το ΗΕΓ κατά τη διάρκεια τέτοιων κρίσεων δείχνει συνήθως γενικευμένες, χαμηλής τάσης, γρήγορες πολύ-άκανθες³.

Τονικο-κλονικές κρίσεις

Οι πρωτογενείς γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις (οι οποίες ονομάζονται επίσης grand mal ή σπασμωδικές επιληπτικές κρίσεις) προκαλούν την απώλεια της συνείδησης, η οποία σχετίζεται με μια αρχική τονική φάση ακαμψίας, μια πιθανή πτώση, και συχνά μια κραυγή (κλάμα) το οποίο προκαλείται από τον αέρα που αναγκάζεται να βγει μέσω των συσταλμένων φωνητικών χορδών. Τα πόδια συνήθως εκτείνονται, και τα χέρια μπορεί να εκταθούν, να καμφθούν ή να πραγματοποιήσουν και τα δύο διαδοχικά (Εικόνα 1.6)³.



Εικόνα 1.6 Κλινικές εκδηλώσεις και χαρακτηριστικό ΗΕΓ των τριών φάσεων γενικευμένης επιληπτικής κρίσης. **Α. Τονική Φάση:** Εμφανίζεται δυσκαμψία του σώματος με τη ράχη να σχηματίζει τόξο. Μπορεί να ακουστεί κλάμα από τη σύσπαση αναπνευστικών μυών. Εμφανίζεται ακράτεια και πιθανώς κνάνωση. **Β. Κλονική φάση:** Χαρακτηρίζεται από τις έντονες σπασμωδικές κινήσεις των μυών και των άκρων. **Γ. Μετακριτική παράλυση:** Εμφανίζεται γενικευμένη αδυναμία του σώματος, το άτομο συχνά δεν ανταποκρίνεται σε ερεθίσματα. Πηγή: Netter's Neurology- 2nd Edition ¹⁰.

Η επακόλουθη κλονική φάση αποτελείται από σπασμωδικές κινήσεις των άκρων οι οποίες επιβραδύνονται σταδιακά μέχρι να σταματήσουν. Οι τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις διαρκούν συνήθως 30-120 δευτερόλεπτα. Μπορεί να εμφανιστεί ροή σάλιου ή αφρισμός που προκύπτει από την έλλειψη κατάποσης και την υπερβολική σιελόρροια, δάγκωμα της γλώσσας, του μάγουλου ή των χειλιών που προκαλεί αιμορραγία, καθώς και ακράτεια της ουροδόχου κύστης ή του εντέρου (Εικόνα 1.6). Εν συνεχεία ακολουθεί μία μετακριτική περίοδος λήθαργου και σύγχυσης, η οποία συχνά διαρκεί από λεπτά έως ώρες, και μπορεί να ακολουθείται από παροδική ταραχή (Εικόνα 1.6). Το ΗΕΓ κατά την τονικο-κλονική κρίση δείχνει γενικευμένες πολύ-άκανθες, αλλά συνήθως επισκιάζεται από πλαστό σήμα εξαιτίας της σύσπασης των μυών ³.

Τα παραπάνω αναδεικνύουν την ισχυρή ποικιλομορφία που εμφανίζεται στις επιληπτικές κρίσεις, καθώς και τη σημασία της σωστής διάγνωσης τόσο του είδους της κρίσης, όσο και του νοσήματος και της αιτίας από την οποία προέρχεται η κρίση. Ο τρόπος διάγνωσης και αντιμετώπισης των διαφόρων επιληπτικών κρίσεων και συνδρόμων θα συζητηθεί στα παρακάτω κεφάλαια.

2. ΑΙΤΙΟΛΟΓΙΑ ΚΑΙ ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

2.1 Η παθοφυσιολογία και νευροβιολογία της επιληψίας

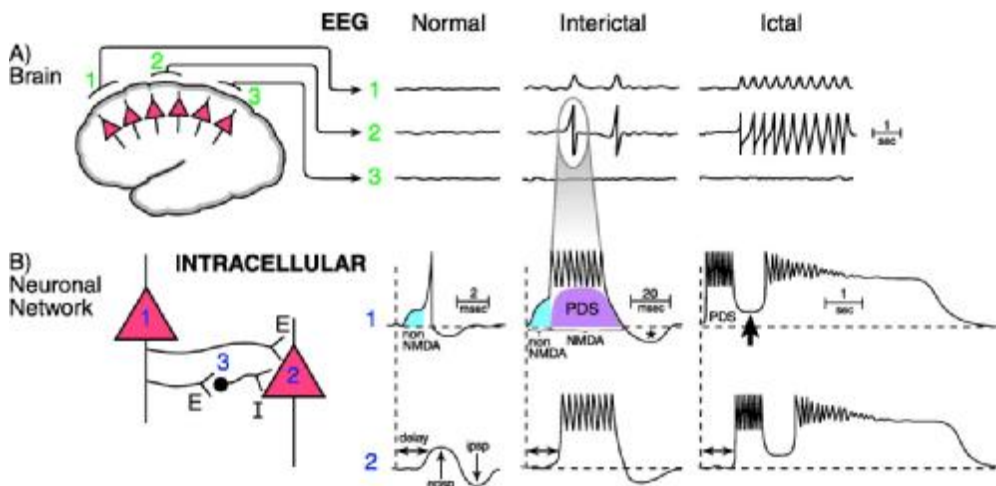
Οι επιληπτικές κρίσεις ορίζονται ως παροξυσμικές εκδηλώσεις παροδικής αλλοίωσης της στη συνείδησης ή άλλων συμπτωμάτων, τα οποία μπορεί να οφείλονται σε δυσλειτουργία του εγκεφάλου. Οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται, όπως προαναφέρθηκε, από υπερβολική, αφύσικα συγχρονισμένη, εντοπισμένη ή ευρέως κατανεμημένη ηλεκτρική εκπόλωση των νευρώνων¹. Συνήθως να ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα που υποστηρίζουν την παρουσία μιας επιληπτικής κρίσεις είναι έμμεσα, αν και σπανιότερα, ενδέχεται να πραγματοποιηθεί στον ασθενή ηλεκτροφυσιολογική καταγραφή κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων¹¹. Αντίθετα, ως μη επιληπτικές κρίσεις ορίζονται οι κρίσεις που δεν προκαλούνται από τέτοια αφύσικη ηλεκτρική δραστηριότητα του εγκεφάλου. Οι μη επιληπτικές κρίσεις διακρίνονται συχνά στις κατηγορίες των οργανικών μη επιληπτικών κρίσεων, όπως η άτυπη συγκοπή και οι παραϋπνίες, καθώς και των ψυχογενών μη επιληπτικών κρίσεων όπως τα συμπτώματα της διαταραχής μετατροπής και της διασχιστικής διαταραχής. Πολλοί κλινικοί ιατροί προτιμούν να χρησιμοποιούν όρους όπως «περίοδοι» ή «γεγονότα» για να βοηθήσουν τους ασθενείς να κατανοήσουν με μεγαλύτερη σαφήνεια ότι αυτά τα συμβάντα δεν αποτελούν επιληπτικές κρίσεις. Η επιληψία είναι μια κατάσταση κατά την οποία οι αιτίες της εγκεφαλικής δυσλειτουργίας επιμένουν, με αποτέλεσμα να εμφανίζονται στον ασθενή επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις χωρίς να απαιτείται κάποια άμεση προσβολή για την πρόκληση επιληπτικής κρίσης¹². Παρόλα αυτά, παράγοντες όπως η στέρηση ύπνου, μπορεί να οξύνουν την νόσο (παράγοντες όξυνσης) και μπορούν κατά συνέπεια να αυξήσουν τη συχνότητα εμφάνισης κρίσεων στην επιληψία¹¹.

Αντίθετα, οι οξείες συμπτωματικές κρίσεις είναι γενικευμένες τονικοκλονικές επιληπτικές κρίσεις που συμβαίνουν χωρίς ο ασθενής να πάσχει από επιληψία, εξαιτίας μιας ποικιλίας παραγόντων προσβολής του ασθενούς, όπως η υπονατρίαμια και άλλες διαταραχές ηλεκτρολυτών, καθώς και ο πυρετός στα βρέφη και τα μικρά παιδιά¹.

2.1.1 Η νευροβιολογία της επιληψίας

Η παροξυσμική εκπολωτική μετατόπιση (Paroxymal Depolarization Shift - PDS) είναι ένα παθοφυσιολογικό κυτταρικό φαινόμενο που αποτελεί τη βάση στην εμφάνιση όλων των τύπων επιληπτικών κρίσεων (Εικόνα 2.1) καθώς και στην εμφάνιση των χαρακτηριστικών ευρημάτων επιληπτικής κρίσης του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος που ονομάζονται των μεσοκριτικές επιληπτοειδείς ανωμαλίες (αιχμές)^{13,14}.

Abnormal Neuronal Firing



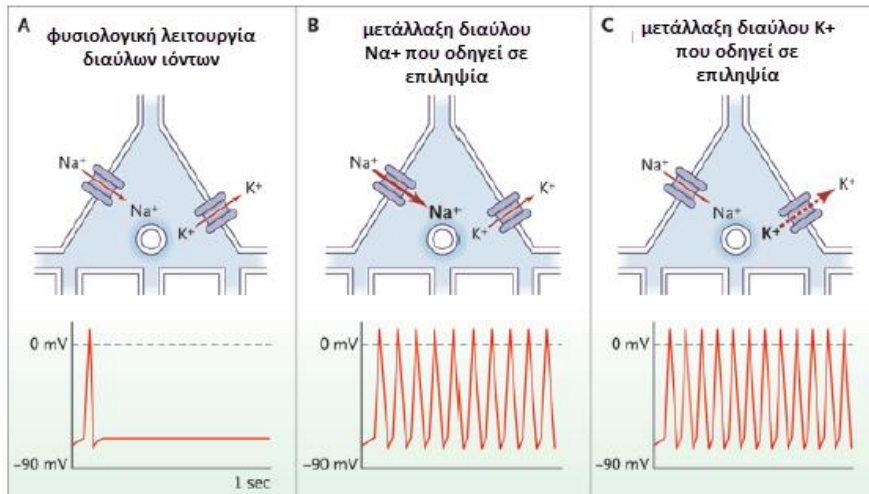
Εικόνα 2.1 Ανώμαλη νευρωνική πυροδότηση στα επίπεδα A) του εγκεφάλου και B) ενός απλοποιημένου νευρωνικού δικτύου, που αποτελείται από δύο διεγερτικούς νευρώνες (1 και 2) και ένα ανασταλτικό ενδονευρώνα (3). Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές (πάνω) και ενδοκυτταρικές (κάτω) καταγραφές για την κανονική (αριστερή στήλη), τη μεσοκριτική (μεσαία στήλη), και την κριτική (δεξιά στήλη) ηλεκτρική δραστηριότητα. Πηγή: Stafstrom, C. E. (1998). "Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians." *Pediatrics in Review* 19(10): 342-351.

Τα PDS αποτελούν κυτταρικά γεγονότα στα οποία τα δυναμικά ενέργειας που σηματοδοτούν την εκπόλωση των νευρώνων επαναλαμβάνονται ταχύτατα, ενώ δεν ακολουθούνται από τη συνήθη περίοδο επαναπόλωσης (επαναφοράς στην ηρεμία), δημιουργώντας έτσι μια παρατεταμένη εκπόλωση του νευρικού πληθυσμού. Η εκπόλωση αυτή είναι πιο παρατεταμένη από ό, τι συμβαίνει συνήθως σε απόκριση σε κανονικά διεγερτικά μετασυναπτικά δυναμικά (EPSPs), οδηγώντας έτσι στην εμφάνιση της επιληπτικής κρίσης¹¹.

Η εμφάνιση της μεσοκριτικής αιχμής προκαλείται την συγχρονισμένη εμφάνιση των PDSs σε μεγάλους αριθμούς νευρώνων ταυτόχρονα, έτσι ώστε κάθε συμμετέχων νευρώνας να παράγει ένα PDS την ίδια χρονική στιγμή. Μία ηλεκτροκλινική επιληπτική κρίση λαμβάνει χώρα όταν μεγάλος αριθμός νευρώνων σε μία ή περισσότερες περιοχές του εγκεφάλου παράγουν επανειλημμένα και συγχρονισμένα PDSs για ένα παρατεταμένο χρονικό διάστημα. Μάλιστα, αυτή η επαναλαμβανόμενη νευρωνική πυροδότηση θεωρείται ότι ίσως το μεσοκριτικού αποτελεί την αιτία της καταγραφής των μεσοκριτικών αιχμών και των τοπικών ταλαντώσεων υψηλής συχνότητας στο ΗΕΓ των ασθενών που πάσχουν από επιληψία¹⁵.

Η τάση των μεμονωμένων νευρώνων να εισέλθουν σε παθολογικές καταστάσεις στις οποίες δημιουργούνται PDSs μπορεί να βασίζεται σε εγγενείς ιδιότητες των νευρώνων,

όπως για παράδειγμα στην περίπτωση δυσλειτουργίας κατά την μεταφορά ιόντων από και προς το εσωτερικό του νευρικού κυττάρου (εξαιτίας της δυσλειτουργίας διαύλων ιόντων), όπως συμβαίνει για παράδειγμα στην περίπτωση των γενετικών παθήσεων που ονομάζονται διαυλοπάθειες (channelopathies) (Εικόνα 2.2).



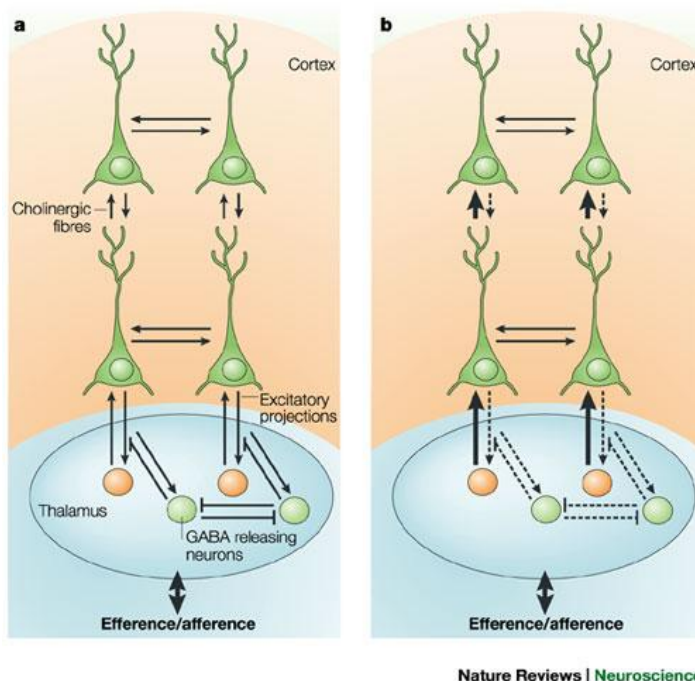
Εικόνα 2.2 Δυσλειτουργία των διαύλων ιόντων που μπορεί να οδηγήσουν είτε σε αυξημένη είσοδο Na^+ στο κύτταρο (B), είτε σε μειωμένη έξοδο K^+ από το κύτταρο (C), μπορεί να προκαλέσουν PDS και να οδηγήσουν σε γενετικές μορφές επιληψίας. Προσαρμογή από: Henry, T.R. (2012). *Seizures and Epilepsy: pathophysiology and principles of Diagnosis*. Hospital Physician Epilepsy Board Review Manual 1.

Ακόμα, η εμφάνιση PDS μπορεί να οφείλεται και σε εξωγενείς μηχανισμούς όπως η ανεπαρκής συγκέντρωση ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών ή έκθεση σε υπερβολικές συγκεντρώσεις διεγερτικών νευροδιαβιβαστών – αμινοξέων (όπως για παράδειγμα το γλουταμινικό οξύ) ή εξωγενών διεγερτικών νευροτοξινών (excitotoxins), οι οποίες μπορεί είτε να αποτελούν προϊόντα του μεταβολισμού, είτε περιέχονται σε κοινά καταναλούμενα τρόφιμα, όπως γλυκαντικά (ασπαρτάμη), καθώς και κάποια όστρακα και όσπρια¹⁶⁻¹⁸.

Ωστόσο, προκειμένου να λάβει χώρα ένα επιληπτικό επεισόδιο, δεν αρκεί η δημιουργία PDS σε μεμονωμένους νευρώνες. Αντίθετα, θα πρέπει μεγάλες ομάδες νευρώνων να δημιουργήσουν PDS ταυτοχρόνως ώστε να εμφανιστεί μια επιληπτική κρίση¹¹.

Σε πειραματικά μοντέλα γενικευμένης επιληψίας, η ευρείας κλίμακας, συγχρονισμένη εμφάνιση μεσοκριτικών και επιληπτικών PDS που παρατηρείται κατά την κρίση, φαίνεται να βασίζεται σε συγχρονισμό νευρώνων της εγκεφαλικής περιοχής του θαλάμου, η οποία πυροδοτεί στη συνέχεια τους θαλαμοφλοιϊκούς νευρώνες να διεγείρουν τον εγκεφαλικό φλοιό και των δύο εγκεφαλικών ημισφαιρίων, προάγοντας

έτσι τη συγχρονισμένη, ταχύτατα επαναλαμβανόμενη εκπόλωση των νευρώνων του εγκεφαλικού φλοιού (Εικόνα 2.3) ^{6,19}.



Εικόνα 2.3 α) Φυσιολογικό κύκλωμα θαλάμου – φλοιού. β) κύκλωμα θαλάμου – φλοιού στην γενικευμένη επιληψία. Το πάχος του κάθε βέλους υποδεικνύει τις μεταβολές στη νευρική δραστηριότητα. Πηγή: Steinlein, O.K. (2004). Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* 5, 400-408.

Αντίθετα, σε πειραματικά μοντέλα μερικής επιληψίας, ο συγχρονισμός των PDS και της νευρικής εκπόλωσης εντοπίζεται σε νευρώνες που βρίσκονται εντός του εγκεφαλικού φλοιού ⁶. Μάλιστα, υπάρχουν ενδείξεις ότι σε ορισμένες επιληψίες συγκεκριμένες διαυλοπάθειες είναι υπεύθυνες για την δημιουργία PDS σε μεμονωμένους νευρώνες, τα οποία τελικά επάγουν την εκδήλωση επιληπτικής κρίσης, αφού εξαπλώνονται μέσω των φυσιολογικών μηχανισμών συγχρονισμού που διαθέτουν οι ενδονευρώνες ¹¹. Αντίθετα, σε άλλες μορφές επιληψίας φαίνεται να απαιτούνται ανώμαλες ενδονευρωνικές οδοί για την δημιουργία του παθολογικού συγχρονισμού των νευρώνων και την εκδήλωση της επικείμενης επιληπτικής κρίσης ¹¹.

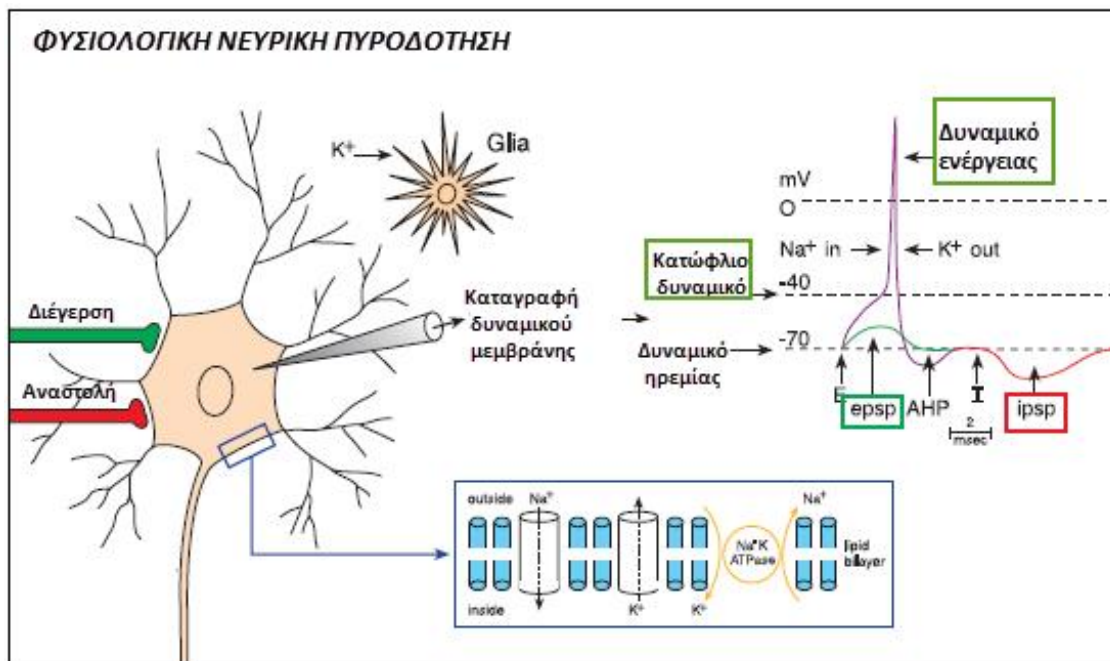
Φυσιολογικά μονοπάτια διέγερσης και καταστολής των νευρώνων

Προκειμένου να κατανοήσουμε καλύτερα την ανώμαλη πυροδότηση των νευρώνων που παρατηρείται στην επιληψία, θα πρέπει να κατανοήσουμε αρχικά τη λειτουργία της φυσιολογικής συναπτικής διαβίβασης στη νευρική διέγερση ¹⁴.

Υπάρχουν δύο βασικοί τύποι νευρώνων στο νευρικό σύστημα, ανάλογα με το νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται στις νευρικές τους απολήξεις, οι διεγερτικοί και οι ανασταλτικοί νευρώνες (Εικόνα 2.4). Όταν ένας νευρώνας ενεργοποιείται, απελευθερώνει ένα νευροδιαβιβαστή από κυστίδια που βρίσκονται αποθηκευμένα στις προσυναπτικές απολήξεις, μέσω μιας διαδικασίας που απαιτεί εισροή ασβεστίου στο κυτταρόπλασμα. Ο νευροδιαβιβαστής διαχέεται σε όλη την συναπτική σχισμή και δεσμεύεται σε έναν ειδικό υποδοχέα του, στη μεμβράνη του μετασυναπτικού νευρικού κυττάρου. Η πρόσδεσή του αυτή επάγει μια σειρά γεγονότων που περιλαμβάνουν τη ροή ιόντων μέσω του υποδοχέα-διαύλου και μια επακόλουθη αλλαγή στη διεγερσιμότητα του μετασυναπτικού κύτταρου. Η αλλαγή αυτή, ανάλογα με τη φύση της διακρίνεται στην εκπόλωση ή την υπερπόλωση, δηλαδή την μεταβολή του δυναμικού της μεμβράνης πιο κοντά ή πιο μακριά από την κατώφλια διαφορά δυναμικού που απαιτείται για την παραγωγή ενός δυναμικού ενέργειας και την επακόλουθη πυροδότηση του μετασυναπτικού νευρώνα αντίστοιχα¹⁴.

Ο κύριος ανασταλτικός νευροδιαβιβαστής στον εγκέφαλο είναι το γάμμα-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA). Το GABA συντίθεται από γλουταμινικό οξύ στην προσυναπτική απόληξη μέσω της δράσης του ενζύμου αποκαρβοξυλάση του γλουταμινικού οξέος (GAD), η οποία απαιτεί πυριδοξίνη (βιταμίνη Β6) ως συμπάρονα. Όταν ο ανασταλτικός GABAεργικός νευρώνας διεγερθεί επαρκώς, η εισροή ασβεστίου (Ca^{2+}) που προκαλείται από την εκπόλωση των νευρικών απολήξεών του, κάνει τα κυστίδια να συντηχθούν με τη μεμβράνη της νευρικής απόληξης, με αποτέλεσμα να απελευθερώσουν το GABA στην συναπτική σχισμή¹⁴.

Το GABA διαχέεται σε όλη την σχισμή και δεσμεύεται στη συνέχεια στους υποδοχείς του (GABAA) στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης του μετασυναπτικού νευρικού κυττάρου. Εκεί, η δέσμευσή του ανοίγει ένα διάυλο ή κανάλι μέσω των οποίων ιόντα χλωρίου (Cl^-) εισέρχονται στο μετασυναπτικό νευρώνα. Η εισροή Cl^- αυξάνει το αρνητικό φορτίο στο εσωτερικό του μετασυναπτικού νευρώνα και με τον τρόπο αυτό τον υπερπολώνει, δηλαδή μεταβάλλει το δυναμικό της μεμβράνης του μακριά από το δυναμικό ενέργειας που απαιτείται για την εκπόλωσή του. Έτσι, η προκύπτουσα αλλαγή στο δυναμικό της μεμβράνης ονομάζεται ανασταλτικό μετασυναπτικό δυναμικό (IPSP) (Εικόνα 2.5).



Εικόνα 2.5 Διεγερτική και ανασταλτική σύναψη και τα αποτελέσματά της στη νευρική πυροδότηση. Προσαρμογή από: Stafstrom, C. E. (1998). "Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians." *Pediatrics in Review* 19, 10, 342-351.

Το ISPS μειώνει την πυροδότηση του νευρώνα διατηρώντας προσωρινά το δυναμικό της μεμβράνης μακριά από το κατώφλιο όριο. Κατά συνέπεια, μια μείωση της λειτουργικότητας οποιουδήποτε στοιχείου του ανασταλτικού συστήματος GABA-IPSP ευνοεί τη διέγερση των νευρώνων και προδιαθέτει την ταχύτερη και αυξημένη πυροδότηση των νευρώνων που σηματοδοτεί την επιληπτική κρίση¹⁴.

Αντιθέτως, η ενίσχυση του συστήματος GABA-IPSP μπορεί να προστατεύσει τους νευρώνες από την υπερδιέγερση και αποτελεί κατά συνέπεια στόχο πολλών αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όπως θα δούμε σε επόμενα κεφάλαια¹⁴.

Εν αντιθέσει η διεγερτική νευροδιαβίβαση στον εγκέφαλο διαμεσολαβείται κυρίως από το διεγερτικό αμινοξύ-νευροδιαβιβαστή γλουταμινικό οξύ. Το γλουταμινικό απελευθερώνεται από τις προσυναπτικές απολήξεις των γλουταμινεργικών διεγερτικών νευρώνων, με τρόπο ανάλογο με την απελευθέρωση του GABA, κατά τη διέγερση των εν λόγω νευρώνων, και απελευθερώνεται στη συναπτική σχισμή. Εν συνεχεία δεσμεύεται σε μια ποικιλία υποτύπων των ειδικών υποδοχέων του, στη μεμβράνη των μετασυναπτικών νευρικών κυττάρων. Οι υποδοχείς αυτοί διακρίνονται σε δύο κύριες κατηγορίες, τους NMDA (υποδοχείς N-μεθυλ-D-ασπαρτικού) και τους μη-NMDA (υποδοχείς καϊνικού και υποδοχείς αμινο-3-υδροξυ-5-μεθυλ-προπιονικής ισοξασόλης ή AMPA υποδοχείς)¹⁴. Η εν λόγω ονοματολογία προέκυψε επειδή πειραματικά το NMDA είναι ένας εξαιρετικά ειδικός αγωνιστής για έναν υπότυπο των υποδοχέων του

γλουταμινικού (οι οποίοι ονομάστηκαν NMDA υποδοχείς), ενώ το AMPA και το καϊνικό δεσμεύονται ειδικότερα σε έναν άλλο τύπο του γλουταμινικών υποδοχέων που ονομάστηκαν ως εκ τούτου, μη-NMDA υποδοχείς. Ωστόσο, στην πραγματικότητα, και στους δύο τύπους υποδοχέων, ο πραγματικός νευροδιαβιβαστής που δεσμεύεται είναι το γλουταμινικό και όχι το NMDA, το AMPA ή το καϊνικό. Το γλουταμινικό αποτελεί ένα εύκαμπτο μόριο που μπορεί να δεσμευθεί τόσο σε NMDA όσο και σε μη NMDA υποδοχείς, με διαφορετικές φυσιολογικές συνέπειες σε κάθε περίπτωση. Μάλιστα αυτοί οι δύο υπότυποι υποδοχέα είναι κομβικής σημασίας για την παραγωγή επιληπτικής πυροδότησης των νευρώνων.

Οι μη-NMDA υποδοχείς διαμεσολαβούν τη «γρήγορη» διεγερτική νευροδιαβίβαση που συνήθως συνδυάζεται με τη δημιουργία ενός «ταχέως» διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού («ταχύ» EPSP) (Εικόνα 2.5). Η πρόσδεση του γλουταμινικού στους υποδοχείς μη-NMDA προκαλεί την εισροή ιόντων νατρίου (Na^+) στο μετασυναπτικό κύτταρο, μέσω ενός διαύλου που σχηματίζει ο υποδοχέας, παράγοντας ένα ταχύ EPSP (διάρκειας περίπου 5 msec), το οποίο, εάν επιτευχθεί το κατώφλιο δυναμικό διέγερσης συχνά ακολουθείται από τη δημιουργία ενός δυναμικού ενέργειας με την επακόλουθη εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα¹⁴.

Αντίθετα, η σύνδεση του γλουταμινικού με τους NMDA υποδοχείς θέτει σε κίνηση ένα διαφορετικό σύνολο φυσιολογικών εκδηλώσεων. Για την ενεργοποίηση του NMDA υποδοχέα, πρέπει να συμβούν τα ακόλουθα:

- 1) Το γλουταμινικό πρέπει να δεσμευθεί στον NMDA υποδοχέα.
- 2) Η γλυκίνη, ένας απαραίτητος συν-αγωνιστής του NMDA υποδοχέα, θα πρέπει να δεσμευθεί σε έναν άλλο χώρο, πλησίον του συμπλόκου γλουταμινικού και NMDA υποδοχέα.
- 3) Τα ιόντα μαγνησίου (Mg^{2+}) τα οποία φράζουν τον πόρο του διαύλου ιόντων που σχηματίζει ο υποδοχέας θα πρέπει να απομακρυνθούν από το διάυλο.

Τα ιόντα Mg^{2+} παίζουν ένα μοναδικό ρόλο στη λειτουργία του NMDA υποδοχέα. Στο δυναμικό ηρεμίας, ένα ιόν Mg^{2+} φράζει τον πόρο του διαύλου, εμποδίζοντας την εισροή των οποιονδήποτε ιόντων. Μόλις το δυναμικό της μεμβράνης εκπολωθεί κατά 10 έως 20 mV εξαιτίας ενός μη-NMDA ταχέως EPSP, το Mg^{2+} αποβάλλεται από τον πόρο του διαύλου του υποδοχέα NMDA εντός του εξωκυτταρικού χώρου, επιτρέποντας στα ιόντα Na^+ και Ca^{2+} να εισρεύσουν στο εσωτερικό του μετασυναπτικού νευρώνα, προκαλώντας έτσι την δημιουργία ενός επαγόμενου από τον NMDA υποδοχέα, «παρατεταμένου» διεγερτικού μετασυναπτικού δυναμικού («παρατεταμένο» EPSP)¹⁴.

Η μεγάλη σημασία της δράσης των NMDA υποδοχέων έγκειται στην ικανότητά τους να επιτρέπουν εισροή ιόντων Ca^{2+} εντός του κυττάρου. Μόλις το Ca^{2+} εισέλθει στο νευρώνα, μπορεί να συμμετέχει σε μια σειρά κρίσιμων μονοπατιών μεταβίβασης της

πληροφορίας εντός του κυττάρου, ως «δεύτερος αγγελιοφόρος». Έτσι, στο φυσιολογικό εγκέφαλο, οι υποδοχείς NMDA παίζουν σημαντικό ρόλο στη μάθηση, στη μνήμη και στη νευρωνική πλαστικότητα που κρύβεται πίσω από πολλές κρίσιμες αναπτυξιακές διαδικασίες. Ωστόσο, αν οι NMDA υποδοχείς υπερδιεγερθούν, η είσοδος υπερβολικής ποσότητας ιόντων Ca^{2+} εντός του κυττάρου μπορεί να αποβεί ολέθρια, ενεργοποιώντας καταστρεπτικά ενδοκυτταρικά ένζυμα (π.χ., ενδονουκλεάσες, πρωτεάσες), το οποία μπορεί να οδηγήσουν ακόμη και στο θάνατο των νευρικών κυττάρων, μέσω μίας κατάστασης που ονομάζεται διεγερσιμοτοξικότητα^{14,16}.

Η εκπόλωση που προκαλείται από ταχεία ή παρατεταμένα EPSPs ενεργοποιεί επίσης το άνοιγμα κάποιων άλλων διαύλων ιόντων στην επιφάνεια της μεμβράνης του κυττάρου, οι οποίοι ονομάζονται «τασεοελεγχόμενοι ιοντικοί διάυλοι». Σε ορισμένες τιμές του δυναμικού της μεμβράνης, οι διάυλοι αυτοί, οι οποίοι είναι διαφορετικοί από τους διαύλους-υποδοχείς που ανοίγουν με την πρόσδεση του νευροδιαβιβαστή, ανοίγουν επάγοντας τη δευτερογενή εισροή ιόντων Na^+ ή Ca^{2+} εντός του κυττάρου. **Εάν το άθροισμα των διεγερτικών δυναμικών που προκαλούνται από την ενεργοποίηση του υποδοχέα του γλουταμικού και από το άνοιγμα των τασεοελεγχόμενων διαύλων είναι επαρκές για την προσπέλαση του κατώφλιου δυναμικού, τότε προκαλείται ένα δυναμικό ενέργειας**, το οποίο σηματοδοτεί την εκπόλωση του μετασυναπτικού νευρώνα. Προφανέστατα, μία οποιαδήποτε διαταραχή που θα οδηγούσε σε υπερλειτουργία του συστήματος του γλουταμινικού, μπορεί να συμβάλλει στην υπερδιέγερση και, τελικά, στην πρόκληση μίας επιληπτικής κρίσης¹⁴.

Συμπερασματικά, στο φυσιολογικό εγκέφαλο, κάτω από το κατώφλιο δυναμικό τα EPSPs και IPSPs συναγωνίζονται μεταξύ τους μεταβάλλοντας το δυναμικό της μεμβράνης προς την αντίθετη κατεύθυνση. Το τελικό δυναμικό της μεμβράνης αποτελεί το άθροισμα όλων των διεγερτικών και ανασταλτικών ερεθισμάτων που δέχεται το κύτταρο, και ποικίλει ανάλογα με το μέγεθος και τη διάρκεια του κάθε ερεθίσματος¹⁴.

Δυναμικά Ενέργειας

Όπως προαναφέρθηκε, τα δυναμικά ενέργειας σηματοδοτούν την εκπόλωση του νευρώνα. Αποτελούν δε γεγονότα τύπου «όλο ή ουδέν», γεγονός που σημαίνει ότι μόλις επιτευχθεί το κατώφλιο όριο με βάση τη συνισταμένη των διεγερτικών και ανασταλτικών ερεθισμάτων που δέχεται ο νευρώνας, θα πυροδοτηθεί ένα συγκεκριμένο δυναμικό ενέργειας, το οποίο συνοδεύεται από μια απότομη, παροδική αύξηση του δυναμικού της μεμβράνης. Η αύξηση αυτή προκαλείται από μια τεράστια εισροή Na^+ , εξαιτίας του ανοίγματος πολλών τασεοελεγχόμενων διαύλων. Παράλληλα, το τέλος του δυναμικού ενέργειας και η επαναφορά στην ηρεμία (επαναπόλωση) οφείλεται στη μείωση του δυναμικού της μεμβράνης, εξαιτίας της εκροής ιόντων καλίου (K^+) έξω από το κύτταρο, μέσω του ανοίγματος τασεοελεγχόμενων διαύλων K^+ ¹⁴.

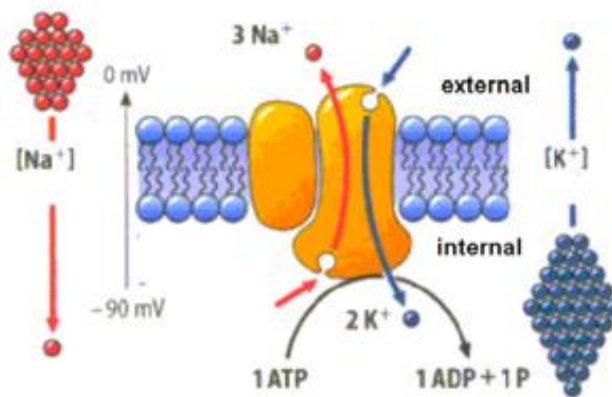
Μάλιστα, ένα παιδιατρικό επιληπτικό σύνδρομο, το σύνδρομο των καλοηθών οικογενών νεογνικών σπασμών, έχει αποδοθεί σε μεταλλάξεις των τασεοελεγχόμενων διαύλων K^+ . Τέτοιες μεταλλάξεις θα παρατείνουν τα δυναμικά ενέργειας, μέσω της μείωση της επαναπόλωσης των νευρώνων, διατηρώντας έτσι την εκπόλωση του νευρώνα¹⁴.

Στο τέλος του δυναμικού ενέργειας, το δυναμικό της μεμβράνης μειώνεται μάλιστα, ακόμα περισσότερο από το δυναμικό ηρεμίας του κυττάρου, μία κατάσταση που ονομάζεται μετα-υπερπόλωση της μεμβράνης (AHP). Η AHP διαμεσολαμβάνεται από έναν άλλο τύπο διαύλων K^+ οι οποίοι δεν ελέγχονται από τις μεταβολές της τάσης, αλλά από τα επίπεδα του ενδοκυτταρικού ασβεστίου (Ca^{2+}). Αυτοί οι ασβεστο-εξαρτώμενοι διάυλοι K^+ ρυθμίζουν το ρυθμό της νευρωνικής πυροδότησης, ελέγχοντας το χρόνο επανάκαμψης που μεσολαβεί μεταξύ δύο διαδοχικών πυροδοτήσεων του νευρώνα. Έτσι, εάν δεν έχει παρέλθει ο συγκεκριμένος χρόνος ανάκαμψης από το προηγούμενο δυναμικό ενέργειας, δεν μπορεί να δημιουργηθεί ένα νέο. Ως εκ τούτου, δυσλειτουργία των εν λόγω διαύλων καλίου, μπορεί να οδηγήσει στην αφύσικα γρήγορα επαναλαμβανόμενη πυροδότηση των νευρώνων που χαρακτηρίζει την επιληπτική κρίση, συμβάλλοντας έτσι στην παθογένεσή της¹⁴.

Αποκατάσταση της ιοντικής ομοιόστασης

Επειδή η ιοντική ισορροπία στο εσωτερικό και το εξωτερικό του νευρώνα μεταβάλλεται μετά τη νευρωνική πυροδότηση (και ειδικά μετά από επαναλαμβανόμενες, επιληπτικές εκπολώσεις), θα πρέπει να υπάρχει ένας μηχανισμός για την αποκατάσταση της ιοντικής ομοιόστασης. Μετά την νευρωνική πυροδότηση, υπάρχει περίσσεια Na^+ στο εσωτερικό του κυττάρου, καθώς και περίσσεια K^+ στον εξωκυττάριο χώρο.

Για την αποκατάσταση της εν λόγω ανισορροπίας λαμβάνουν μέρος πολλαπλοί διακριτοί μηχανισμοί. Καταρχάς και όλα τα κύτταρα των ζωικών οργανισμών, συμπεριλαμβανομένων των νευρικών κυττάρων, υπάρχει μία αντλία ενεργητικής μεταφοράς ιόντων, η οποία λειτουργεί αδιάκοπα, η αντλία Na^+-K^+ ΑΤΡασης (Εικόνα 2.6)²⁰.

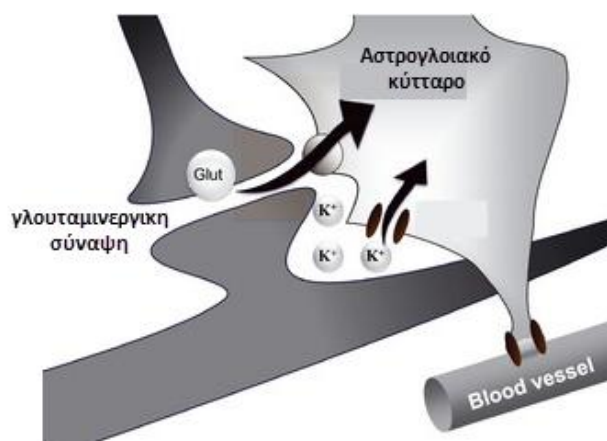


Εικόνα 2.6 Η αντλία $\text{Na}^+\text{-K}^+\text{-ATPase}$.

Πηγή: www.wikilectures.eu/index.php/MEMBRANES_%26_POTENTIALS

Η αντλία αυτή, διασπά το ATP (το «ενεργειακό νόμισμα» του κυττάρου) και χρησιμοποιεί την απελευθερούμενη ενέργεια ώστε να μεταφέρει 2 ιόντα K^+ εντός του κυττάρου και 3 ιόντα Na^+ εκτός του κυττάρου σε κάθε κύκλο λειτουργίας της²⁰. Έτσι, η παρουσία αυτής της αντλίας στη μεμβράνη των νευρώνων παρέχει μία αυτοαποκαταστατική λειτουργία μέσω αντλήσεως του Na^+ ξανά εκτός και του K^+ ξανά εντός του κυττάρου¹⁴.

Επιπλέον, η ομαλοποίηση της ιοντικής ισορροπία υποβοηθείται από κοντινά νευρογλοιακά κύτταρα (υποστηρικτικά κύτταρα πλησίον των νευρώνων), που δρουν ως «ιοντικά σφουγγάρια» και απορροφούν την περίσσεια του εξωκυτταρικού K^+ (Εικόνα 2.7)^{14,21}.



Εικόνα 2.7 Απομάκρυνση ιόντων καλίου (K^+) από τη διεγερτική σύναψη, μέσω αστρογλοιακών νευρογλοιακών κυττάρων.

Προσαρμογή από: https://www.researchgate.net/figure/261411562_fig2_Figure-4-The-Kir41-channel-permits-buffering-of-extracellular-potassium-by-astrocytes

Ο ρόλος των νευρογλοιακών κυττάρων είναι κρίσιμος, διότι αυξημένα επίπεδα εξωκυτταρικού K^+ μπορεί να προκαλέσουν άμεση εκπόλωση της μεμβράνης των νευρικών κυττάρων και να προκαλέσουν επιληπτική κρίση ¹⁴.

Συμπερασματικά, η συμμετοχή πολλαπλών ροών ιόντων μέσω μιας ποικιλίας διαύλων εξαρτώμενων από τους νευροδιαβιβαστές, την τάση της μεμβράνης ή τα επίπεδα ενδοκυτταρίου ασβεστίου αναδεικνύει την πολυπλοκότητα της φυσιολογικής νευρικής ομοιόστασης. Επιπλέον, καταδεικνύει το λόγο για τον οποίο πολλοί τύποι επιληψίας, οφείλονται σε δυσλειτουργίες κάποιου ή κάποιων διαύλων, που ονομάζονται διαυλοπάθειες ²². Η πολύπλοκη αυτή συνεισφορά των διαύλων στην παθογένεση της επιληψίας, παρέχει παρόλα αυτά και πολλές ευκαιρίες για φαρμακολογικές παρεμβάσεις σε παθολογικές καταστάσεις στις οποίες το σύστημα σχετίζεται από υπερβολική διέγερση, όπως στην επιληψία ¹⁴.

2.1.2 Η παθοφυσιολογία της επιληψίας

Η παθοφυσιολογία της επιληψίας χαρακτηρίζεται από δύο διακριτά φαινόμενα: την υπερδιέγερση και τον υπερσυγχρονισμό. Η υπερδιέγερση αποτελεί την ανώμαλη απόκριση ενός νευρώνα σε ένα διεγερτικό ερέθισμα. Έτσι, ο νευρώνας τείνει σε αυτή την περίπτωση να εκπολωθεί πολλές φορές αντί για μία ή δύο, όπως συμβαίνει φυσιολογικά¹⁴.

Ο υπερσυγχρονισμός αναφέρεται στη στρατολόγηση ενός μεγάλου αριθμού γειτονικών νευρώνων σε ένα μη φυσιολογικό πρότυπο πυροδότησης. Τελικά, η επιληψία αποτελεί ένα φαινόμενο ολόκληρου του νευρωνικού δικτύου που απαιτεί τη συμμετοχή της σύγχρονης πυροδότησης πολλών νευρώνων. Οι αιτίες που μπορεί να οδηγήσουν τον εγκέφαλο να εμφανίσει αυτή την υπερβολική πυροδότηση μπορεί να αφορούν τόσο μηχανισμούς αύξησης της διέγερσης, όσο και μηχανισμούς μείωσης της αναστολής της πυροδότησης των νευρώνων, και, συχνά, τη συνύπαρξη και των δύο φαινομένων¹⁴.

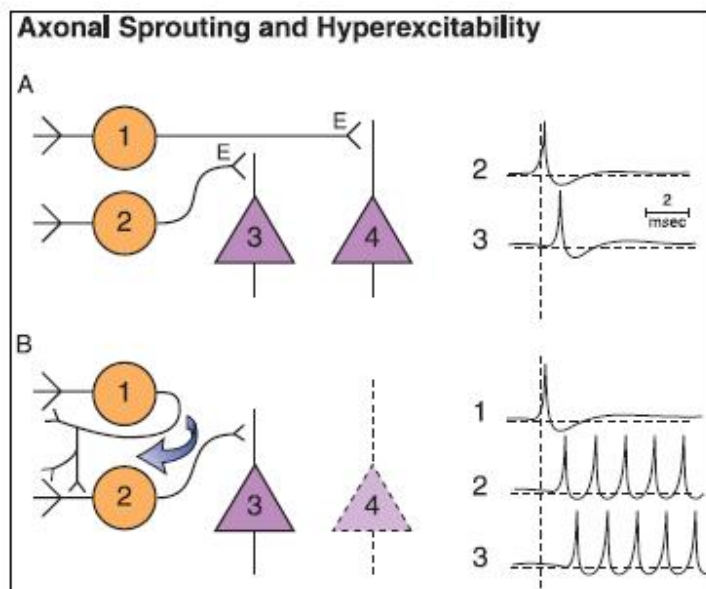
Μόνιμες δομικές αλλαγές

Όπως αναφέρθηκε παραπάνω, η διάδοση και ο συγχρονισμός της υπερβολικής αυτής πυροδότησης μπορεί να οφείλεται κατά περίπτωση σε διάφορους μηχανισμούς και νευρικά κυκλώματα. Παρόλα αυτά ένα από τα μεγάλα μυστήρια της νευροεπιστήμης αποτελεί το πώς ο εγκέφαλος αλλάζει μόνιμα ώστε να δημιουργήσει το υπόστρωμα για χρόνια επιληψία¹⁴.

Κάποιες φορές η αιτιολογία ή η δομική αιτία της χρόνιας επιληψίας μπορεί να προσδιοριστεί, αν συχνά δεν βρίσκεται κάποια εξήγηση. Ένας τύπος επιληψίας, η επιληψία του κροταφικού λοβού (temporal lobe epilepsy – TLE), μπορεί να αποτελέσει συνέπεια δομικών μεταβολών στον ιππόκαμπο, μία από τις πλέον επιληπτογόνες περιοχές του εγκεφάλου. Ο τραυματισμός του ιππόκαμπου, ο οποίος μπορεί να προκληθεί από την ίδια την επιληπτική κατάσταση, θα μπορούσε να παράγει μία επίμονη υπερδιέγερση της περιοχής, για μεγάλο χρονικό διάστημα μετά το τέλος του επεισοδίου της επιληπτικής κρίσης¹⁴.

Αυτή η χρόνια υπερδιέγερση μπορεί να είναι συνδυαστικό αποτέλεσμα αρκετών δομικών μεταβολών: του νευρωνικού θανάτου εξαιτίας της διεγερσιμοτοξικότητας που προκαλείται από την επανειλημμένη διέγερση, όπως αναλύθηκε ανωτέρω, της γλοίωσης ή της «έσω κροταφικής σκλήρυνσης» καθώς και της ανάπτυξης νέων, μη φυσιολογικών αξονικών συνδέσεων των νευρώνων (sprouting)¹⁴.

Στην Εικόνα 2.8 διακρίνεται πώς ένα τέτοιο φαινόμενο παραγωγής νέων παρεκκλινουσών διεγερτικών συνδέσεων θα μπορούσε να λάβει χώρα μετά από υπερδιέγερση του ιπποκάμπου.



Εικόνα 2.8 Αλλαγές στις νευρωνικές συνάψεις του ιπποκάμπου που οδηγούν σε υπερδιεγερσιμότητα και χρόνια επιληψία. Πηγή: Stafstrom, C.E. (1998). *Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians*. *Pediatrics in Review* 19, 342-351.

Τα κοκκιώδη κύτταρα (πορτοκαλί) που υπάρχουν στην περιοχή της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου λαμβάνουν φυσιολογικά όλα τα ερεθίσματα που εισέρχονται στον ιππόκαμπο. Πυροδοτούν συνήθως μεμονωμένα δυναμικά ενέργειας και νευρώνουν μία άλλη κατηγορία νευρώνων του ιπποκάμπου, τους πυραμιδικούς νευρώνες (μωβ). Στη συνέχεια, οι πυραμιδικοί νευρώνες πυροδοτούν επίσης μεμονωμένα δυναμικά ενέργειας, ως απόκριση στο ερέθισμα που εισήχθη στην οδοντωτή έλικα. Κατά το επιληπτικό επεισόδιο (status epilepticus), προκαλείται συνήθως θάνατος των πυραμιδικών κυττάρων, εξαιτίας της υπερενεργοποίησης των υποδοχέων NMDA και της επερχόμενης υπερβολικής εισόδου Ca^{2+} και της εμφάνισης διεγερσιμοτοξικότητας, όπως συζητήθηκε προηγουμένως. Παρόλα αυτά οι νευρώνες της οδοντωτής έλικας διασώζονται¹⁴.

Ως εκ τούτου, οι άξονες των νευρώνων της οδοντωτής έλικας μένουν χωρίς μετασυναπτικό

στόχο, με αποτέλεσμα να νευρώνουν τελικά τους δικούς τους νευρίτες, καθώς και τους δονδρίτες των γειτονικών νευρώνων της οδοντωτής έλικας, σχηματίζοντας έτσι ένα κύκλωμα αυτοδιέγερσης. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα οι νευρώνες της οδοντωτής έλικας να

υποδέχονται τελικά υπερβολικά ερεθίσματα διέγερσης προερχόμενα από τους ίδιους και, κατά συνέπεια, να παράγουν αντί για μεμονωμένα, πολλαπλά δυναμικά ενέργειας ¹⁴.

Τα πολλαπλά δυναμικά ενέργειας που παράγονται από τα κοκκιώδη κύτταρα της οδοντωτής έλικας του ιπποκάμπου μεταδίδονται τελικά στους επιζώντες πυραμιδικούς νευρώνες, οι οποίοι με τη σειρά τους παράγουν επίσης τέτοια πολλαπλά δυναμικά ενέργειας, όπως φαίνεται στην Εικόνα 2.8. Έτσι, βλέπουμε ότι τελικά πολλοί νευρώνες της εγκεφαλικής περιοχής συγχρονίζονται και διαδίδουν ο ένας στον άλλον αυτή την πολλαπλή και ταχύτατη εκπόλωση, δημιουργώντας τελικά PDS και εμφανίζοντας μία επιληπτική κρίση ¹⁴.

Καταλαβαίνουμε έτσι, ότι ένα αρχικό ερέθισμα το οποίο θα μπορούσε να οδηγήσει σε κάποια υπερδιέγερση των νευρώνων (το οποίο μπορεί να είναι, όπως θα αναλυθεί παρακάτω, κάποιος τραυματισμός, λοίμωξη, φάρμακο, γενετική προδιάθεση και άλλα), να οδηγήσει τελικά σε μόνιμες αλλαγές στα νευρικά κυκλώματα, με αποτέλεσμα τελικά, το άτομο να αποκτήσει μία χρόνια επιληψία, το οποίο σημαίνει όπως αναλύθηκε παραπάνω, ότι το άτομο θα παθαίνει επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις, χωρίς πλέον αυτές να πυροδοτούνται από κάποιο συγκεκριμένο, αιτιολογικό συμβάν ².

Μάλιστα, το παράδειγμα του ιπποκάμπου, το οποίο αναλύθηκε ανωτέρω, δεν αποτελεί μοναδικό μηχανισμό επιληπτογένεσης στη συγκεκριμένη εγκεφαλική περιοχή, αλλά θα λέγαμε ότι αντιπροσωπεύει ένα γενικότερο μηχανισμό, μέσω του οποίου τα κυκλώματα του εγκεφάλου αποκτούν μία παθολογική ευκολία στη διέγερση, η οποία τα οδηγεί σε μόνιμη υπερδιεγερσιμότητα, που καθιστά τον ασθενή μόνιμα επιρρεπή σε επιληπτικές κρίσεις, συμβάλλοντας έτσι στην εμφάνιση χρόνιας επιληψίας ¹⁴.

2.2 Αιτιολογία και προδιάθεση εμφάνισης επιληψίας

Εξαιτίας του περίπλοκου και συχνά πολυπαραγοντικού χαρακτήρα της επιληψίας, καθώς και του γεγονότος ότι συχνά η νόσος διαγνώσκεται πολύ μετά την αιτία που την προκάλεσε, πολλές φορές είναι πολύ δύσκολο να διακριθεί η ακριβής αιτία της επιληψίας. Παρόλα αυτά, έχουν γίνει πολύ λίγες προσπάθειες εμπεριστατωμένης και συνοπτικής κατηγοριοποίησης των παραγόντων που προκαλούν την επιληψία ²³.

Γενικά τα επιληπτικά σύνδρομα, διακρίνονται βάσει της αιτιολογίας τους σε τέσσερις μεγάλες κατηγορίες ²³:

1. Ιδιοπαθής επιληψία: Ορίζεται ως η επιληψία που οφείλεται κατά κύριο λόγο σε γενετική ή υποτιθέμενη γενετική αιτία και στην οποία δεν ανιχνεύονται ξεκάθαρες νευροανατομικές ή νευροπαθολογικές ανωμαλίες. Εδώ περιλαμβάνονται και επιληψίες θεωρούμενης πολυγονιδιακής ή σύνθετης κληρονομιάς για τις οποίες η γενετική βάση δεν έχει ακόμα διευκρινιστεί.

Παραδείγματα: Καλοήθης οικογενής νεογνική σπασμωδική διαταραχή, γενικευμένη ιδιοπαθής επιληψία.

2. Συμπτωματική επιληψία: Ορίζεται ως η επιληψία με επίκτητη ή γενετική αιτία, που σχετίζεται με μεγάλες ανατομικές ή άλλες παθολογικές ανωμαλίες ή/και κλινικά χαρακτηριστικά, ενδεικτικά της νόσου. Περιλαμβάνει επιληψίες που οφείλονται σε αναπτυξιακές και συγγενείς διαταραχές που σχετίζονται με παθολογικές αλλαγές του εγκεφάλου, είτε γενετικές, είτε επίκτητες (π.χ. τραυματισμός), είτε άγνωστης αιτιολογίας. Επίσης, περιλαμβάνει και μονογονιδιακές ή άλλες γενετικές διαταραχές στις οποίες όμως η επιληψία αποτελεί ένα μόνο σύμπτωμα ενός ευρύτερου παθολογικού φαινοτύπου με άλλα νευρικά ή συστημικά ευρήματα.

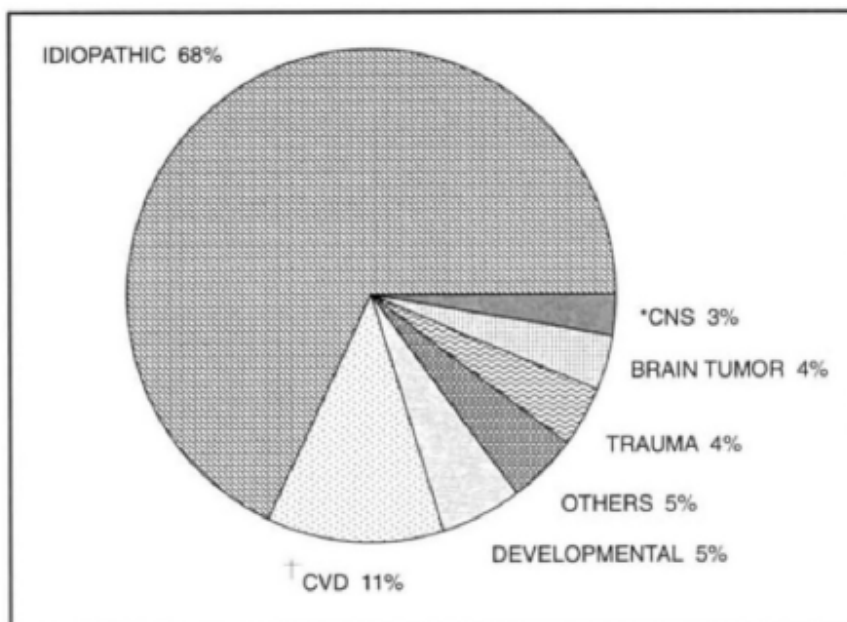
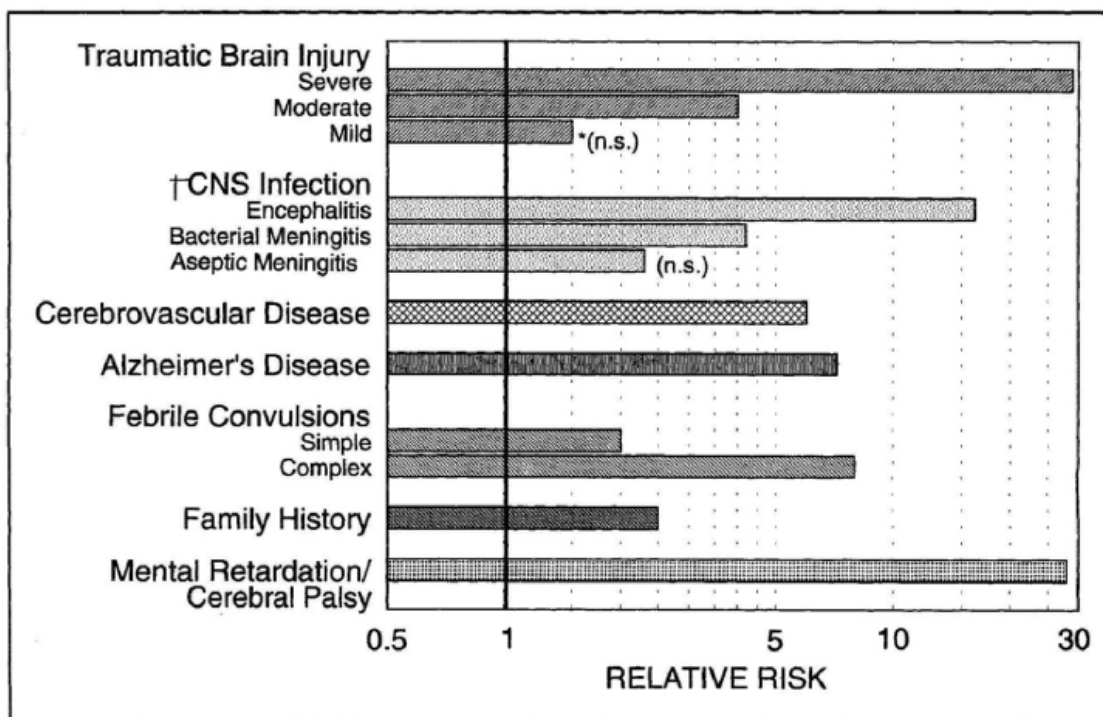
Παραδείγματα: Σύνδρομο που οφείλονται σε γενετικές ανωμαλίες (π.χ. σύνδρομο Down, σύνδρομο Angelman κ.α.), ανατομικές αναπτυξιακές ανωμαλίες του εγκεφάλου (π.χ. Ημιμεγαλεγκεφαλία, μικρεγκεφαλία, αραχνοειδείς κύστες, πολυμικρογογρία κ.α.), νεογνικά σύνδρομα, σκλήρυνση του ιπποκάμπου, εγκεφαλικοί όγκοι, νευροεκφυλιστικές ασθένειες (π.χ. νόσος Parkinson's, νόσος Alzheimer's), εγκεφαλικός τραυματισμός, εγκεφαλικές λοιμώξεις, αγγειακές διαταραχές του εγκεφάλου (π.χ. εγκεφαλική αιμορραγία), ανοσολογικές εγκεφαλικές διαταραχές (π.χ. εγκεφαλίτιδα Rasmussen).

3. Προκληθείσα επιληψία: Ορίζεται ως η επιληψία στην οποία ένας ειδικός συστημικός ή περιβαλλοντικός παράγοντας αποτελεί την επικρατέστερη αιτία των επιληπτικών κρίσεων χωρίς πραγματικές αιτιολογικές νευροανατομικές ή νευροπαθολογικές ανωμαλίες. Μερικές τέτοιες επιληψίες εμφανίζουν γενετική και άλλες επίκτητη βάση, αν και σε πολλές δεν μπορεί να προσδιοριστεί κληρονομική αιτία.

Παραδείγματα: Επιληψία οφειλόμενη σε πυρετό, έμμηνο κύκλο, κύκλο ύπνου-εγρήγορσης, επιληψία προκαλούμενη από μεταβολικές ή ενδοκρινικές μεταβολές, επιληψίες επαγόμενες από χρήση αλκοόλ, φαρμάκων ή από τοξίνες, αντανακλαστικές επιληψίες (π.χ. φωτοεπαγόμενη επιληψία, επιληψία προκαλούμενη από το ζεστό νερό ή το διάβασμα).

4. Κρυπτογενής επιληψία: Ορίζεται ως η επιληψία που θεωρείται συμπτωματική, της οποίας όμως η αιτία δεν έχει ταυτοποιηθεί. Ο αριθμός τέτοιων περιπτώσεων μειώνεται με την πρόοδο της επιστήμης και της τεχνολογίας της διάγνωσης αλλά προς το παρόν αποτελεί ακόμα μια σημαντική κατηγορία, **αντιπροσωπεύοντας τουλάχιστον 40% των περιπτώσεων επιληψίας που εμφανίζεται στην ενήλικη ζωή.** Το γεγονός αυτό αναδεικνύει τη δυσκολία εύρεσης της αιτιολογίας μίας χρόνιας επιληψίας μέχρι και σήμερα.

Παρακάτω θα αναλυθούν μερικές από τις κύριες αιτίες πρόκλησης επιληψίας, οι οποίες εμπίπτουν στις παραπάνω κατηγορίες, οι οποίες φαίνονται στην Εικόνα 2.9.



Εικόνα 2.9 Παράγοντες και σχετικός κίνδυνος πρόκλησης επιληψίας. Πηγή: Annegers, J. F., et al. (1996). "Causes of Epilepsy: Contributions of the Rochester Epidemiology Project." Mayo Clinic Proceedings 71(6): 570-575.

2.2.1 Εγκεφαλικός τραυματισμός

Η συχνότητα εμφάνισης επιληψίας μετά από κρανιοεγκεφαλικό τραυματισμό έχει μελετηθεί εκτενώς σε στρατιωτικές ομάδες μετά τον Δεύτερο Παγκόσμιο Πόλεμο ²⁴. Οι μελέτες αυτές αναδεικνύουν αυξημένο κίνδυνο ανάπτυξης επιληψίας μετά από διεισδυτικά ή τραύματα στο κεφάλι, αν και οι περισσότερες μελέτες έχουν γίνει σε στρατιωτικούς και όχι απλούς πολίτες. Μία μελέτη σε απλούς πολίτες ανέδειξε παρόλα αυτά ότι οι επιζώντες τραυματισμών με στοιχεία επιρροής του εγκεφάλου όπως κάταγμα του κρανίου, αμνησία ή απώλεια της συνείδησης εμφανίζουν 3.6 φορές μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης μετατραυματικής επιληψίας από ό,τι ο γενικός πληθυσμός, εντός περιόδου 5 ετών από τον τραυματισμό ²⁵.

Παρ' όλα αυτά, τα περισσότερα τραύματα στο κεφάλι φαίνεται να ενέχουν μικρό, αν και οπωσδήποτε, αυξημένο κίνδυνο για επιληψία. Η αύξηση του κινδύνου δεν ήταν ανιχνεύσιμη μεταξύ των ατόμων με ήπια τραύματα στο κεφάλι (αμνησία ή απώλεια της συνείδησης λιγότερο από 30 λεπτά), τα οποία αποτελούν περίπου το 80% όλων των μη στρατιωτικών τραυμάτων στο κεφάλι. Ο κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας είναι περίπου 2% για τα άτομα με μέτρια τραύματα στο κεφάλι (απώλεια της συνείδησης από 30 λεπτά έως 24 ώρες ή μη καταθλιπτικό κάταγμα κρανίου) και μένει αυξημένος για λίγα μόνο χρόνια μετά το τραύμα στο κεφάλι. Ανάμεσα στους επιζώντες σοβαρών τραυμάτων στο κεφάλι (βλάβες της ενδοκρινικής μάζας ή απώλεια των αισθήσεων για περισσότερο από 24 ώρες), επιληψία αναπτύσσει περίπου το 12% των ασθενών. Στους ασθενείς αυτούς ο κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας παραμένει αυξημένους για τουλάχιστον 10 χρόνια μετά τον τραυματισμό ή και περισσότερο ²⁴.

Εκτός από τη σοβαρότητα του εγκεφαλικού τραύματος, η εμφάνιση επιληπτικής κρίσης σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά τον τραυματισμό, αποτελεί σημαντικό προγνωστικό παράγοντα. Ως πρώιμες επιληπτικές κρίσεις, (τύπος οξείας συμπτωματικός επιληπτικής κρίσης), ορίζονται εκείνες που συμβαίνουν κατά την πρώτη εβδομάδα μετά από τον εγκεφαλικό τραυματισμό ή, σε ασθενείς που έχουν μια παρατεταμένη πορεία αντιμετώπισης του τραύματος (για παράδειγμα, ένα επαναλαμβανόμενο υποσκληρίδιο αιμάτωμα ή ενδοκρατικής λοίμωξης), έως ένα μήνα μετά τον τραυματισμό στο κεφάλι ²⁴.

Ο μεγαλύτερος κίνδυνος εμφάνισης μετατραυματικής επιληψίας φάνηκε να είναι 36% σε ενήλικες ασθενείς με σοβαρό τραυματισμό της κεφαλής και εμφάνιση πρώιμης επιληπτικής κρίσης ²⁴.

2.2.3 Λοιμώξεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Η συχνότητα εμφάνισης λοιμώξεων του ΚΝΣ είναι υψηλότερη στα παιδιά, αν και είναι αυξημένη επίσης στον ηλικιωμένο πληθυσμό. Οι επιζώντες των λοιμώξεων του ΚΝΣ φαίνεται ότι εμφανίζουν τριπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης επιληψίας. Ο κίνδυνος αυτός είναι ανεξάρτητος της ηλικίας κατά το χρόνο της μόλυνσης, αλλά διαφέρει σημαντικά σε σχέση με το είδος της λοίμωξης και σε σχέση με την παρουσία επιληπτικής κρίσης στα πρώιμα στάδια της λοίμωξης. Οι ασθενείς με άσηπτη μηνιγγίτιδα δεν εμφανίζουν αύξηση του κινδύνου εμφάνισης. Η βακτηριακή μηνιγγίτιδα παρόλα αυτά αυξάνει τον κίνδυνο επιληψίας περίπου πέντε φορές, αν και ο κίνδυνος αυτός αφορά κυρίως τα πρώτα 2 χρόνια μετά τη μόλυνση²⁴.

Για τους ασθενείς με ιογενή εγκεφαλίτιδα, ο κίνδυνος της επιληψίας είναι αυξημένη 16-φορές, και ο αυξημένος κίνδυνος παραμένει τουλάχιστον 15 χρόνια μετά τη μόλυνση. Ο κίνδυνος εμφάνισης επιληψίας για τους ασθενείς με εγκεφαλίτιδα και παρουσία επιληπτικής κρίσης στις αρχές της λοίμωξης είναι 10% κατά τα 5 πρώτα έτη και 22% κατά τα 20 πρώτα έτη μετά την μόλυνση ΚΝΣ²⁴. Μάλιστα, πρόσφατες μελέτες καταδεικνύουν ότι η ανάπτυξη επιληψίας στην ιογενή εγκεφαλίτιδα οφείλεται κυρίως σε δευτερογενείς παραμέτρους που σχετίζονται με την παρουσία χημικών μορίων που παράγονται κατά την ανάπτυξη εγκεφαλικής φλεγμονής, παρά στον ίδιο τον ιό²⁶.

2.2.3 Εγκεφαλική αγγειακή νόσος

Η εγκεφαλική αγγειακή νόσος αποτελεί την κύρια αιτία εμφάνισης επίκτητης επιληψίας στο δυτικό πληθυσμό. Ένα μεγάλο ποσοστό επιληπτικών κρίσεων σε άτομα άνω των 65 ετών αποδίδεται σε οξείες ή μεταγενέστερες συνέπειες της αγγειακής εγκεφαλικής νόσου²⁴.

Η σχέση μεταξύ εγκεφαλικού επεισοδίου και εμφάνισης επιληψίας αξιολογήθηκε σε μία πολύ πρόσφατη μελέτη²⁷, όπου αναδείχθηκε ότι το 5% των ασθενών με ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο θα εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις, με το ένα τρίτο αυτών να εμφανίζονται εντός των πρώτων 24 ωρών. Παρόλα αυτά το ποσοστό αυτό εμφανιζόταν μεγαλύτερο (11%) σε παλαιότερες μελέτες²⁸. Η αύξηση του κινδύνου πρόκλησης επιληπτικής κρίσης φαίνεται να οφείλεται είτε στην αύξηση του ενδοκυττάριου ασβεστίου κατά το ισχαιμικό εγκεφαλικό επεισόδιο, ή, εάν αυτό συνοδεύεται από αιμορραγία, από την υπερδιέγερση των νευρώνων εξαιτίας της παρουσίας παραπροϊόντων του μεταβολισμού του αίματος²⁸.

2.2.4 Εγκεφαλικοί όγκοι

Επιληπτικές κρίσεις συμβαίνουν σε συνδυασμό με πρωτογενείς ή μεταστατικούς όγκους του εγκεφάλου, είτε ως αρχικά συμπτώματα, είτε μετεγχειρητικά (και οι δύο τύποι θεωρούνται οξείες συμπτωματικές επιληπτικές κρίσεις). Οι όγκοι του εγκεφάλου αντιπροσωπεύουν το 3,6% όλων των περιπτώσεων επιληψίας και το 12% των περιπτώσεων επίκτητης επιληψίας. Η επιληψία τέτοιας αιτιολογίας εμφανίζεται σε όλες τις ηλικίες, αλλά είναι αναλογικά μεγαλύτερη στην ηλικιακή ομάδα 25 έως 64 ετών ²⁴.

Περίπου 30-50% των ασθενών με όγκους του εγκεφάλου παρουσιάζονται με επιληπτικές κρίσεις ως αρχικό σύμπτωμα. Οι κρίσεις διαδραματίζουν πολύ σημαντικό ρόλο στην ποιότητα της ζωής, ιδιαίτερα σε ασθενείς με αργή ανάπτυξη των πρωτογενών όγκων του εγκεφάλου. Οι σχετιζόμενες με όγκο επιληπτικές κρίσεις είναι συχνά ανθεκτικές στην αντιεπιληπτική θεραπεία ²⁹. Η παθογένεια της επιληψίας που προκαλείται από όγκους παραμένει λίγο κατανοητή. Τα καρκινικά κύτταρα μπορεί να δημιουργούν εγγενή επιληπτογένεση και ανεπαρκή ομοιόσταση στην περιοχή γύρω από τον όγκο, που μπορεί να οδηγεί σε επιληπτική κρίση. Άλλες τοπικές αλλαγές στους ηλεκτρολύτες, την αιμάτωση, το μεταβολισμό, και την ενεργότητα των ενζύμων θα μπορούσαν επίσης να συμβάλουν στη δημιουργία επιληπτικής κρίσης στους ασθενείς με εγκεφαλικούς όγκους. Επιπλέον, είναι γενικά αποδεκτό ότι οι αλλαγές στην στο γλουταμινικό οξύ και τα εξωκυττάρια ιόντα παίζουν επίσης σημαντικό ρόλο. Η υποξία, η οξέωση, και οι μεταβολικές, ανοσολογικές, και φλεγμονώδεις μεταβολές μπορεί επίσης να εμπλέκονται.

2.2.5 Νευροεκφυλιστικές παθήσεις του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος (ΚΝΣ)

Η επιληψία που συνδέεται με κάποια εκφυλιστική διαδικασία του ΚΝΣ αντιπροσωπεύει μόνο το 2% περίπου όλων των περιπτώσεων και το 6% των συμπτωματικών επιληψιών.²⁴ Η συχνότητα εμφάνισης εκφυλιστικής νευρολογικής νόσου αυξάνεται με την ηλικία και τουλάχιστον μερικές από αυτές τις ασθένειες συνδέονται με αυξημένη συχνότητα εμφάνισης επιληψίας. Κάθε χρόνο, η νόσος του Alzheimer, η πιο συχνή νευροεκφυλιστική διαταραχή, επηρεάζει το 1-3% του πληθυσμού και το 10-30% των ατόμων άνω των 65 ετών ³⁰. Η νόσος του Alzheimer συνδέεται με δεκαπλάσια αύξηση του κινδύνου εμφάνισης επιληψίας, με το 9.6% των ασθενών να αναπτύσσουν επιληπτικές κρίσεις και το 6% συχνά επαναλαμβανόμενες κρίσεις, δηλαδή επιληψία ³¹. Μάλιστα, στους ασθενείς αυτούς, ο συσχετισμός εμφάνισης επιληψίας είναι ισχυρότερος όσον αφορά τις γενικευμένες, παρά τις εστιακές επιληπτικές κρίσεις ²⁴.

2.2.6 Αναπτυξιακές ανωμαλίες

Νευρολογικές ανωμαλίες που εμφανίζονται από τη γέννηση (όπως η διανοητική καθυστέρηση ή οι εγκεφαλικές παθήσεις) σχετίζονται με περίπου το 5,5% όλων των νέων περιπτώσεων επιληψίας και αντιπροσωπεύουν το 18% όλων των περιπτώσεων επιληψίας συμπτωματική αιτία ²⁴. Τέτοιες αναπτυξιακές ανωμαλίες αντιπροσωπεύουν μάλιστα την πιο σημαντική αιτία συμπτωματικής επιληψίας στα παιδιά, αλλά συσχετίζονται επίσης σημαντικά και με την εμφάνιση επιληψίας στους νέους ενήλικες ²⁴. Περίπου 3 έως 6 στα 1000 παιδιά που γεννιούνται ζωντανά, πάσχουν από μέτρια έως σοβαρή νοητική καθυστέρηση ή εγκεφαλική παράλυση (ή και τα δύο), και το ένα τρίτο από αυτά αναμένεται να εμφανίσουν επιληψία ³². Ως εκ τούτου, η εγκεφαλική παράλυση και διανοητική καθυστέρηση θα πρέπει να θεωρούνται "δείκτες" για υποκείμενες εγκεφαλικές ανωμαλίες, υπεύθυνες τόσο για νευρολογική αναπηρία όσο και για την εμφάνιση επιληψίας ²⁴.

Δεν είναι γνωστό εάν η διανοητική καθυστέρηση αυξάνει άμεσα ή έμμεσα την πιθανότητα ανάπτυξης επιληψίας. Αξίζει να αναφερθεί για παράδειγμα, ότι πολλές φορές η μία νόσος οδηγεί στην ανάπτυξη μιας άλλης και, τελικά, στην ανάπτυξη επιληψίας. Για παράδειγμα, η σχετιζόμενη με τη νόσο του Alzheimer's επιληψία είναι συχνή σε ενήλικες ασθενείς με σύνδρομο Down (οι οποίοι κατά την ηλικία των 40-55 εμφανίζουν συνήθως μόνιμες νευρολογικές βλάβες τύπου νόσου Alzheimer και αναπτύσσουν άνοια), αλλά μπορεί στους ασθενείς αυτούς να υπάρχουν και άλλες αιτιολογίες εμφάνισης επιληψίας εκτός από την ίδια τη νευροεκφύλιση της Alzheimer's. Χαρακτηριστικά, φαίνεται ότι περίπου το 50% των ενήλικων ασθενών με σύνδρομο Down θα εμφανίσει άνοια και το 84% αυτών των ασθενών θα εμφανίσει επιληπτικές κρίσεις ³¹.

2.2.7 Γενετικοί παράγοντες

Η συμβολή των γενετικών παραγόντων στην προέλευση των διαφόρων επιληψιών έχει τεκμηριωθεί σε επιδημιολογικές μελέτες, οικογενειακές μελέτες, μελέτες σε διδύμους και μελέτες διαφόρων διαταραχών με μεντελική κληρονομικότητα, οι οποίες σχετίζονται με την εμφάνιση επιληψίας ³³. Τα τελευταία χρόνια, διάφορες γονιδιακές μεταλλάξεις έχουν ταυτοποιηθεί να προκαλούν ή προδιαθέτουν στην ανάπτυξη ορισμένων τύπων επιληψίας. Τα περισσότερα από αυτά τα γονίδια είναι υπεύθυνα για την ανάπτυξη μονογονιδιακής προέλευσης επιληψιών και οδηγούν σε ένα μικρό αριθμό ασυνήθιστων, οικογενών επιληπτικών συνδρόμων, που κληρονομούνται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο ³³. Οι περισσότερες από αυτές τις μονογονιδιακές επιληψίες προκαλούνται από μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν ΥΠΟ μονάδες διαύλων ιόντων των νευρικών κυττάρων, καθώς και πρωτεΐνες που σχετίζονται με την ωρίμανση και τη μετανάστευση των νευρώνων κατά τη διάρκεια της εμβρυϊκής ανάπτυξης ³³. Ωστόσο, οι περισσότερες

μορφές επιληψίας παρουσιάζουν πολυπαραγοντική κληρονομικότητα που δεν μπορεί να αποδοθεί σε μετάλλαξη ενός και μόνο γονιδίου. Η ταυτοποίηση των γονιδίων και των πολυμορφισμών που εμπλέκονται σε αυτόν τον τύπο μετάδοσης είναι πολύπλοκη, γεγονός που παρεμποδίζει ή δυσχεραίνει τη γενετική διάγνωση των περισσότερων τέτοιων μορφών επιληψίας στην κλινική πράξη ³³. Στην καλύτερη περίπτωση, η ταυτοποίηση περιορίζεται σε περιπτώσεις τέτοιων ασυνήθιστων συνδρόμων όπου, εκτός από τη διάγνωση, μπορεί να έχουν επιπτώσεις στη θεραπεία ή στη γενετική συμβουλευτική. Ωστόσο, η γνώση των γονιδίων που εμπλέκονται στην εμφάνιση επιληψίας, καθώς και των προϊόντων τους, έχει δώσει πολύτιμες γνώσεις για την έρευνα της παθοφυσιολογίας της επιληψίας, με πιθανές επιπτώσεις στη θεραπευτική προσέγγιση ³³.

Αν και όπως προαναφέρθηκε, τα περισσότερα από τα γονίδια που εντοπίζονται στην ιδιοπαθή επιληψία εμπλέκονται στην παραγωγή πρωτεϊνών όπως οι διάλυτοι ιόντων, , υπάρχουν επίσης γενετικά προκληθείσες μορφές επιληψίας με έναν διαφορετικό παθοφυσιολογικό μηχανισμό, που σχετίζεται με αλλαγές στη δομή του εγκεφάλου ³³. Μεταλλάξεις τέτοιων γονιδίων αφορούν κυρίως αναπτυξιακές δυσπλασίες του εγκεφαλικού φλοιού, οι οποίες συχνά προκαλούν επιληψία και απαντώνται σε ποσοστό έως και 40% των ασθενών που εμφανίζουν ανθεκτικότητα στα αντιεπιληπτικά φάρμακα ³³.

2.2.8 Φαρμακοεπαγόμενη επιληψία

Η εμφάνιση επιληπτικής κρίσης σε έναν ασθενή που παίρνει ένα ιατρικά συνταγογραφούμενο φάρμακο αποτελεί ένα συνηθισμένο πρόβλημα ³⁴. Το αν θα συμβεί μία τέτοια κρίση εξαρτάται από ορισμένα χαρακτηριστικά τόσο του ασθενούς όσο και του φαρμάκου. Σημαντικά χαρακτηριστικά του ασθενούς που προδιαθέτουν τις φαρμακοεπαγόμενες επιληπτικές κρίσεις περιλαμβάνουν προϋπάρχουσες νευρολογικές ασθένειες (ειδικά επιληψία), την ταυτόχρονη παρουσία ιατρικών ασθενειών, το οικογενειακό ιστορικό επιληψίας, τη χρήση άλλων φαρμάκων και την ηλικία ³⁴. Η έλλειψη ύπνου, το άγχος, η κατάχρηση ναρκωτικών και αλκοόλ, και μη συμμόρφωση με αντισπασμωδικές θεραπείες αποτελούν μερικούς ακόμα παράγοντες προδιάθεσης στη φαρμακοεπαγόμενη επιληπτική κρίση. Ο συνδυασμός αυτών των παραγόντων Μπορεί να μειώσει το κατώφλιο ερέθισμα που απαιτείται για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης (βλ. ανωτέρω), γεγονός που υποδηλώνει την παρουσία μίας «φυσιολογικής ετοιμότητας» για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης ³⁴.

Επιπλέον, ο τύπος, η δοσολογία και η οδός χορήγησης του φαρμάκου, με την παρεντερική χορήγηση (π.χ. ενδοφλέβια ένεση) να αυξάνει τον κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας, αποτελούν τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά του φαρμάκου που θεωρούνται υπεύθυνα για την εμφάνιση επιληπτικής κρίσης ³⁴.

Η αιτιολογική σχέση μεταξύ ενός φαρμάκου και της εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων μπορεί να είναι από ξεκάθαρη έως περιστασιακή. Έτσι, ενδέχεται να είναι δύσκολο να διευκρινιστεί σε έναν μεμονωμένο ασθενή εάν το συγκεκριμένο φάρμακο είναι υπεύθυνο μερικώς ή εξ ολοκλήρου για την εμφάνιση της κρίσης³⁴. Επιπλέον, έχουν εμπλακεί στην προδιάθεση εμφάνισης τέτοιων κρίσεων πολλά φάρμακα διαφόρων κατηγοριών, σε ποικίλους βαθμούς, καθώς και η κατάχρηση αλκοόλ και οι «ψυχαγωγικές» ναρκωτικές ουσίες. Σε κάποιες περιπτώσεις, ο συσχετισμός αυτός μπορεί να εξηγηθεί από έναν άμεσα κατανοητό μηχανισμό. Χαρακτηριστικό παράδειγμα αποτελεί η επιληπτογόνος δράση της θεοφυλλίνης που οφείλεται στο ότι ανταγωνίζεται το ενδογενές αντισπασμωδικό μόριο αδενοσίνη³⁴, αλλά και η επιληπτογόνος επίδραση της πενικιλίνης και άλλων αντιβακτηριακών φαρμάκων που οφείλεται στον άμεσο ή έμμεσο ανταγωνισμό κάποιου υποτύπου του υποδοχέα του ανασταλτικού νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA)^{34,35}. Τα ευρήματα αυτά ενδέχεται να παράσχουν νέες στρατηγικές ανάπτυξης αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

Αντίθετα, άλλα φάρμακα μπορεί να μεσολαβούν έμμεσα στην εμφάνιση κρίσεων, μέσω ποικίλων αλλά πολυάριθμων μεταβολικών, αιμοδυναμικών και μολυσματικών διεργασιών. Ένα τέτοιο παράδειγμα αφορά την υπογλυκαιμία που προκαλείται από την ινσουλίνη και υπογλυκαιμικά φάρμακα που λαμβάνονται από το στόμα, η οποία με τη σειρά της οδηγεί στην ανάπτυξη επιληπτικής κρίσης³⁴. Άλλα σχετικά παραδείγματα αφορούν την υπονατριαιμία που μπορεί να προκληθεί από τη λήψη δεσμοπρεσίνης, ένα ανάλογο της αντιδιουρητικής ορμόνης βάζοπρεσίνης, αλλά και τις ευκαιριακές λοιμώξεις που εμφανίζονται σε άτομα που λαμβάνουν ανοσοκατασταλτικά φάρμακα³⁴.

Επιπλέον, μερικά φάρμακα προκαλούν επιληπτικές κρίσεις μέσω περισσότερων του ενός μηχανισμών. Έτσι, για παράδειγμα, η κυκλοσπορίνη, ένα ανοσοκατασταλτικό φάρμακο μπορεί να προκαλέσει τόσο οπίσθια λευκοεγκεφαλοπάθεια όσο και ευκαιριακές λοιμώξεις, προδιαθέτοντας τον ασθενή για επιληπτικές κρίσεις που επιδεινώνονται από την παρουσία υπομαγνησιαιμίας³⁶.

Σε πολλές περιπτώσεις, οι επιληπτικές κρίσεις που προκαλούνται από φάρμακα αποτελούν εμπειρικές διαπιστώσεις, χωρίς προφανή άμεση ή έμμεση εξήγηση. Έτσι η ανακάλυψη του ακριβούς συσχετισμού φαρμάκου και κρίσης σε αυτές τις περιπτώσεις είναι απαραίτητη για την ανάπτυξη αποτελεσματικών προληπτικών μέσων και στρατηγικών αντιμετώπισης τέτοιων παρενεργειών³⁴. Για παράδειγμα, φάρμακα τα οποία έχουν συσχετιστεί με την εμφάνιση επιληψίας, όπως νεότερα αντιψυχωσικά (ειδικά η κλοζαπίνη), το αναλγητικό τραμαδόλη και τα ανθελονοσιακά φάρμακα, χρειάζονται καλύτερο χαρακτηρισμό, όσον αφορά το μηχανισμό πρόκλησης αλλά και τον κίνδυνο εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων³⁴.

3. ΔΙΑΓΝΩΣΗ ΚΑΙ ΑΝΤΙΜΕΤΩΠΙΣΗ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ

3.1 Η διάγνωση της επιληψίας

Η διάγνωση και θεραπεία της επιληψίας αποτελούν δύο αδιαχώριστες έννοιες. Αυτό συμβαίνει διότι η κατάλληλη θεραπεία δεν μπορεί να εφαρμοστεί χωρίς μια ακριβή διάγνωση της επιληψίας. Είναι σπάνιο να παρατηρηθεί άμεσα μία επιληπτική κρίση κατά την πρώτη ιατρική εξέταση ή κατά τη διάρκεια του πρώτου ιατρικού ελέγχου σε εξωτερική ιατρική κλινική. Έτσι, η επιβεβαίωση και η διάγνωση του τύπου της επιληπτικής κρίσης βασίζεται σε μεγάλο βαθμό στο ιατρικό ιστορικό που λαμβάνεται από τους γονείς ή τους φροντιστές του ασθενούς³⁷.

3.1.1 Ιστορικό του ασθενούς

Η πρώτη προϋπόθεση κατά τη διάγνωση αφορά τη διάκριση μεταξύ επιληπτικών και μη επιληπτικών κρίσεων, όπως για παράδειγμα τα συγκοπτικά επεισόδια, δηλαδή τις ατονικές κρίσεις που προκαλούνται από τη νόσο moyo-moya και τις ψυχογενείς κρίσεις³⁷.

Τα συγκοπτικά επεισόδια διακρίνονται από τα επιληπτικά βάσει των εκδηλώσεων του κρατήματος της αναπνοής κατά τη βρεφική ηλικία, της ορθοστατικής δυσλειτουργίας κατά την παιδική ηλικία και την εμφάνιση του αντανακλαστικού της αγγειοδιαστολής σε οποιαδήποτε ηλικία³⁷. Κατά τη διάκριση των συγκοπτικών από τα επιληπτικά επεισόδια, πρέπει να δώσουμε προσοχή στο αίσθημα «Συσκότισης» (blackout) ή το αίσθημα λιποθυμίας αμέσως πριν την απώλεια της συνείδησης και η παρουσία ενός παράγοντα πρόκλησης, η ορθοστασία για μεγάλο χρονικό διάστημα, ο ξαφνικός, απροσδόκητος πόνος, ή κάποιο επιβλαβές ερέθισμα³⁷.

Στη συνέχεια, εφόσον μία κρίση χαρακτηριστεί ως επιληπτική, ο ιατρός θα πρέπει κάνει ερωτήσεις απευθείας στους ασθενείς ή έμμεσα στους φροντιστές τους, ώστε να επιτύχει την ακριβή διάγνωση του είδους της επιληπτικής κρίσης. Τέτοιες ερωτήσεις θα πρέπει να σχετίζονται με την εμφάνιση κάποιας επιληπτικής αύρας, τη συγκεκριμένη συνείδηση και κατανόηση του ασθενούς και την πιθανή παραγωγή λόγου κατά την κρίση, εάν ο ασθενής διατηρεί τη συνείδησή του (γεγονός που υποδεικνύει την εμπλοκή ενός κυρίαρχου ημισφαιρίου)³⁷. Άλλες ερωτήσεις θα πρέπει να αφορούν την ασυμμετρία των επιληπτικών κρίσεων, την παρουσία αυτοματισμών, την απόκλιση των οφθαλμών και της κεφαλής κατά την κρίση και την δυστονική στάση του βραχίονα³⁷.

Η κλινική εκδήλωση των κατά την κρίση αυτοματισμών μπορεί να διαφέρουν μεταξύ μικρών παιδιών και μεγαλύτερων παιδιών ή ενηλίκων. Τα μικρά παιδιά μπορεί να εμφανίζουν τον αυτοματισμό κατά τον οποίο τρέχουν βιαστικά προς την μητέρα τους και την κρατούν με μια φοβισμένη έκφραση σαν να φοβούνται μια επίθεση³⁷.

Μόλις επιβεβαιωθεί η προέλευση της κρίσης ως επιληπτική, πρέπει να ερωτηθούν οι φροντιστές σχετικά με το πότε συμβαίνουν συχνότερα κρίσεις, για κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, του ύπνου, της αφύπνισης, ή της υπνηλίας. Στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία, οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (GTCS) εμφανίζονται συχνότερα κατά τη διάρκεια της αφύπνισης ή της εγρήγορσης, ενώ κατά τη μερική ή τη συμπτωματική γενικευμένη επιληψία, κατά τη διάρκεια του ύπνου ή/και κατά τη διάρκεια της αφύπνισης³⁷.

Επιπλέον, οι ασθενείς ή οι φροντιστές τους θα πρέπει να ερωτηθούν προσεκτικά σχετικά με τους παράγοντες που προκαλούν τις επιληπτικές κρίσεις. Στην ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία, όπως η νεανική μυοκλονική επιληψία, η έλλειψη ύπνου αποτελεί συχνό παράγοντα πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων³⁷.

Το επόμενο βήμα είναι να προσδιοριστεί η αιτιολογία ή οι βασικές διαταραχές που αποτελούν την αιτία της επιληψίας. Έτσι, θα πρέπει να ερωτηθεί η οικογένεια σχετικά με το υπάρχον ιατρικό ιστορικό σπασμωδικών και νευρολογικών ασθενειών.

Για παράδειγμα, ένα οικογενειακό ιστορικό ακούσιας κίνησης, άνοιας καθυστερημένης έναρξης, ή αταξίας σε ενήλικους συγγενείς ενός παιδιού-ασθενούς μπορεί να υποδεικνύει ότι η ύπαρξη ανθεκτικής στα φάρμακα, γενικευμένης επιληψίας, με αργή πρόοδο της κλινικής της επιδείνωσης μπορεί να οφείλεται στην ύπαρξη οδοντωτοερυθράς ωχρολουισιανής ατροφίας (σύνδρομο Ramsay-Hunt), μίας μορφής κληρονομικής αταξίας που σχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων³⁸.

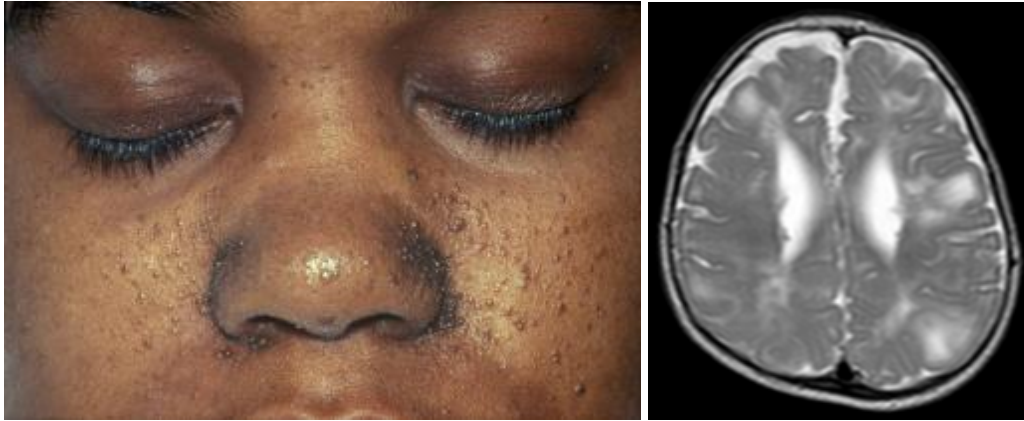
Οι ερωτήσεις σχετικά με το ιστορικό του ασθενούς, συμπεριλαμβανομένων των εμπύρετων σπασμών κατά τη βρεφική ηλικία, την καθυστερημένης ανάπτυξης και της παρουσίας κάποιας παλαιότερης λοίμωξης του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) θα πρέπει οπωσδήποτε να συμπεριληφθούν στο ιστορικό³⁷.

3.1.2 Φυσιολογικές και νευρολογικές και εργαστηριακές εξετάσεις

Κατάλληλες φυσιολογικές και νευρολογικές εξετάσεις θα πρέπει να εκτελεστούν προσεκτικά για τον εντοπισμό της εστίασης και της εξάπλωσης πιθανών μικρών νευρολογικών ελλειμμάτων, τα οποία δεν δίνουν προφανείς κλινικές εκδηλώσεις³⁷.

Επιπλέον, θα πρέπει να πραγματοποιείται στον ασθενή προσεκτικός έλεγχος του δέρματος, ώστε να αποκλειστεί η πιθανότητα κάποιου νευροδερματικού συνδρόμου³⁷. Τα νευροδερματικά σύνδρομα είναι μια ομάδα διαταραχών στις οποίες παρατηρούνται χαρακτηριστικές αλλοιώσεις του δέρματος σε συνδυασμό με ανωμαλίες του ΚΝΣ και συνεπώς σχετίζονται με τον κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας³⁹. Η συχνότερη εξ αυτών των παθήσεων είναι η οζώδης σκλήρυνση, μία πολυσυστημική ασθένεια, η οποία κληρονομείται με αυτοσωμικό επικρατή τρόπο και έχει ποικίλες εκδηλώσεις, με κύρια

την εμφάνιση καλοήθων όγκων στον εγκέφαλο και σε άλλα όργανα (Εικόνα 3.1) ³⁹. Μάλιστα, οι καλοήθεις όγκοι στον εγκεφαλικό φλοιό ενοχοποιούνται για την εμφάνιση επιληψίας ⁴⁰.



Εικόνα 3.1 Καλοήθεις όγκοι οζώδους σκλήρυνσης στο δέρμα (αριστερά) και τον εγκέφαλο (δεξιά). Πηγή: https://en.wikipedia.org/wiki/Tuberous_sclerosis

Οι εργαστηριακές εξετάσεις θα πρέπει να περιλαμβάνουν μέτρηση του σακχάρου του αίματος, του ασβεστίου, του φωσφόρου, του μαγνησίου, της κρεατινικής κινάσης και του γαλακτικού οξέος, ειδικά στους παιδιατρικούς ασθενείς ³⁷. Σε περιπτώσεις ανθεκτικής στα αντιεπιληπτικά φάρμακα επιληψίας, μπορεί να απαιτούνται επιπλέον εργαστηριακές δοκιμές, όπως η μέτρηση γαλακτικού οξέος στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό (CSF), καθώς και η μέτρηση οργανικών οξέων και αμινοξέων στα ούρα ³⁷.

3.1.2 Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα στη διάγνωση της επιληψίας

Το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), αποτελεί μια μέθοδο ηλεκτροφυσιολογικής παρακολούθησης για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου ⁴¹. Είναι συνήθως μη επεμβατική, αφού εκτελείται με την τοποθέτηση ηλεκτροδίων στην επιφάνεια του τριχωτού της κεφαλής, αν και μερικές φορές ενδέχεται να χρησιμοποιηθούν ηλεκτρόδια που τοποθετούνται χειρουργικά σε εγκεφαλικές περιοχές, σε συγκεκριμένες εφαρμογές ⁴¹. Το ΗΕΓ μετρά τις διακυμάνσεις της τάσης που προκύπτουν από το ιοντικό ρεύμα που διέρχεται μέσα από τους νευρώνες του εγκεφάλου. Σε κλινικά πλαίσια, το ΗΕΓ αναφέρεται στην καταγραφή της αυθόρμητης ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου σε μια χρονική περίοδο, όπως καταγράφεται από πολλαπλά ηλεκτρόδια που τοποθετούνται στο τριχωτό της κεφαλής ⁴¹ (Εικόνα 3.2).



Εικόνα 3.2 Διάταξη και παράδειγμα ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος. Προσαρμογή από: https://en.wikipedia.org/wiki/Electroencephalography#cite_note-Niedermeyer-1

Ένα (ΗΕΓ) ρουτίνας θα πρέπει να καταγραφεί οπωσδήποτε στον ασθενή κατά τη διάρκεια της εγρήγορσης, του ύπνου, της διέγερση με φλόγα και του υπεραερισμού. Αυτό είναι απολύτως απαραίτητο για την επίτευξη σωστής κλινικής διάγνωσης, αφού το ΗΕΓ αποτελεί τη σημαντικότερη εργαστηριακή εξέταση για τη διάγνωση της επιληψίας, για τους ακόλουθους λόγους³⁷:

1. Το ΗΕΓ είναι σε θέση να αναγνωρίσει την επιληπτικής μορφής νευρική δραστηριότητα, υποστηρίζοντας τη διάγνωση της επιληψίας, η οποία μπορεί να έχει ήδη προηγηθεί από τη λήψη ιστορικού και την κλινική εξέταση του ασθενούς. Έτσι, μπορεί το ΗΕΓ να παρέχει μια αντικειμενική επιβεβαίωση της ήδη υπάρχουσας διάγνωσης, ή να βοηθήσει τον ιατρό σε περίπτωση που υπάρχει διχογνωμία της διάγνωσης. Επίσης, προσοχή θα πρέπει να δοθεί κατά την εκτέλεση ΗΕΓ στην πιθανή παρουσία ηλεκτρικής δραστηριότητας αργών κυμάτων, , η οποία μπορεί να υποδηλώνει την ύπαρξη κάποιας υποκείμενης εγκεφαλικής ανωμαλίας.
2. Η παρουσία ενός συγκεκριμένου μοτίβου στο ΗΕΓ, όπως για παράδειγμα συσσωματωμάτων ακτινοειδών κυμάτων συχνότητας 3 Hz ή ρολανδικών εκπολώσεων, οδηγούν τον κλινικό ιατρό προς ένα συγκεκριμένο επιληπτικό σύνδρομο και μία συγκεκριμένη πρόγνωση.
3. Ο εντοπισμός και η εξάπλωση των επιληπτογόνων εστιών που φαίνονται στο ΗΕΓ, μπορούν να εξηγήσουν την κλινική εκδήλωση της συγκεκριμένης αύρας και των συγκεκριμένων επιληπτικών εκδηλώσεων των ασθενών. Μάλιστα, σε υποψήφιους ασθενείς για χειρουργική επέμβαση κατά της επιληψίας, είναι άκρως απαραίτητος ο ακριβής εντοπισμός και ο προσδιορισμός της εξάπλωσης των επιληπτογόνων εστιών του εγκεφάλου. Για τα επιτευχθεί αυτός ο ακριβής

προσδιορισμός, η εκτέλεση ΗΕΓ, και μάλιστα με τη χρήση ειδικών ηλεκτροδίων όπως το σφηνοειδές, το ζυγωματικό και το υπερκόγχιο, θα πρέπει να ληφθεί οπωσδήποτε υπόψιν.

Παρότι η διαγνωστική αξία του ΗΕΓ είναι αδιάσειστη στην περίπτωση της επιληψίας, δε θα πρέπει κανείς να αγνοήσει τους περιορισμούς της ερμηνείας των ευρημάτων του, τα οποία βασίζονται στις ακόλουθες αιτίες³⁷:

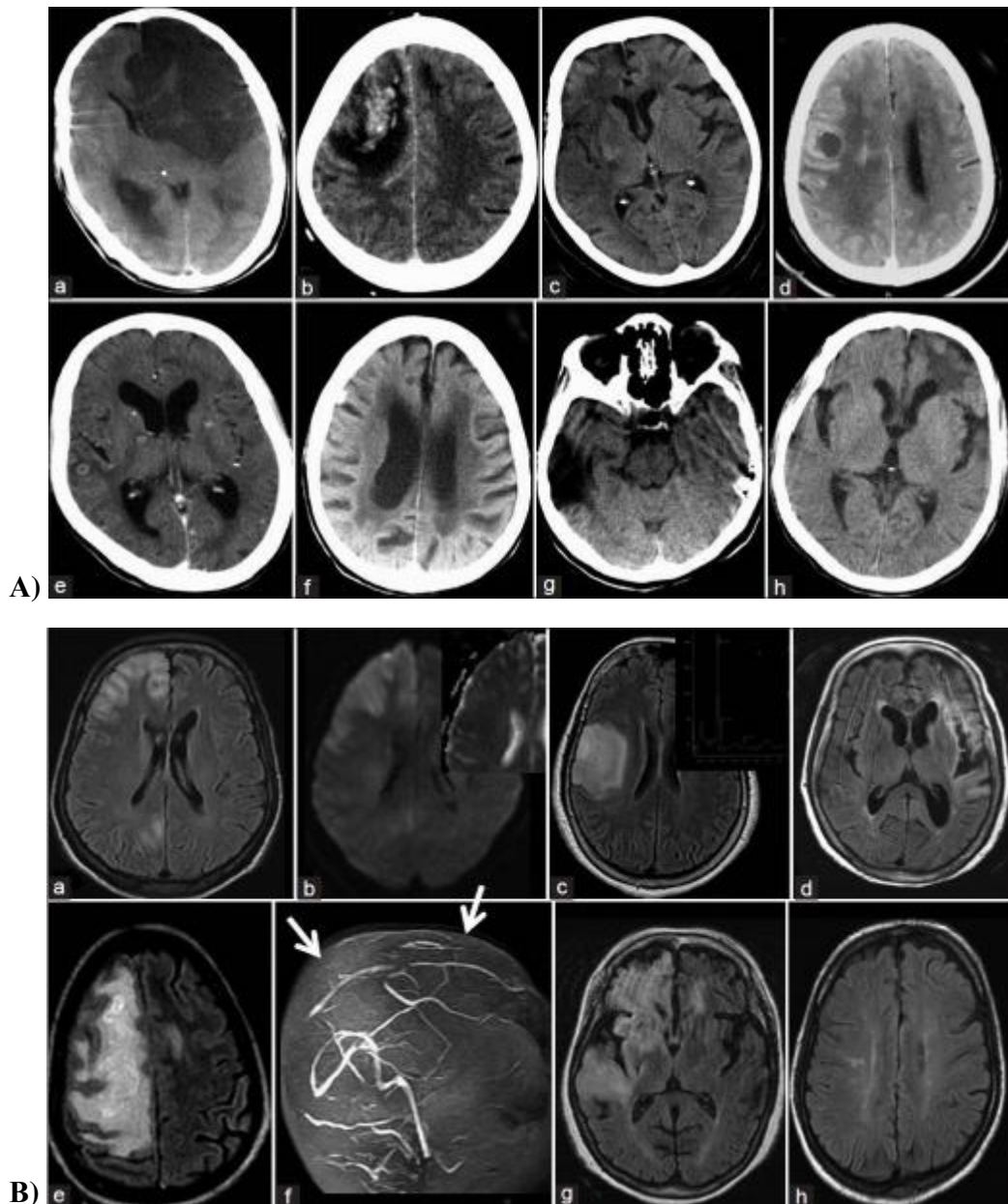
1. Καταρχάς, η επιληπτογόνος ανωμαλία του ΗΕΓ μπορεί να μην αναγνωριστεί κατά την πρώτη εξέταση. Επιπροσθέτως, ορισμένοι ασθενείς δεν παρουσιάζουν επιληπτικές ανωμαλίες στο ΗΕΓ, ακόμα και έπειτα από επανειλημμένες επανεξετάσεις⁴². Σε τέτοιες περιπτώσεις ασθενών, η διάγνωση της επιληψίας θα πρέπει να βασιστεί αποκλειστικά στο κλινικό ιστορικό των επιληπτικών κρίσεων³⁷.
2. Η παρουσία μιας επιληπτογόνου δραστηριότητας στο ΗΕΓ, δε σημαίνει απαραίτητα την παρουσία επιληπτικών κρίσεων. Επί παραδείγματι, γενετικής αιτίας επιληπτικές ανωμαλίες του ηλεκτροεγκεφαλογραφήματος, συμπεριλαμβανομένων των ρολανδικών εκπολώσεων που χαρακτηρίζονται από γενικευμένα ταχεία συμπλέγματα συχνότητας 3Hz σε συνδυασμό με φωτοευαισθησία, εντοπίζονται κατά τύχη σε παιδιά χωρίς επιληπτικές διαταραχές. Ένα οικογενειακό ιστορικό επιληπτικών διαταραχών σε στενούς συγγενείς μπορεί να εξηγήσει την παρουσία τέτοιων επιληπτικών ευρημάτων στις περιπτώσεις αυτές.
3. Μια συγκεκριμένη επιληπτογόνος εστία του εγκεφάλου, η οποία εντοπίζεται στο ΗΕΓ, μπορεί να μετατοπιστεί, να γίνει πολυεστιακή ή να εξαπλωθεί με διάχυτο τρόπο με την αύξηση της ηλικίας του ασθενούς.
4. Το ΗΕΓ μπορεί να περιλαμβάνει τόσο εστιακά όσο και γενικευμένα φαινόμενα επιληπτικής δραστηριότητας, γεγονός το οποίο μερικές φορές δυσκολεύει την ταξινόμηση της επιληψίας ως μερική ή γενικευμένη, ιδίως εάν ο τύπος της επιληπτικής κρίσης είναι επίσης απροσδιόριστος. Ένα τέτοιο παράδειγμα αφορά τη συμπτωματική μερική επιληψία με δευτερογενή αμφίπλευρο συγχρονισμό, η οποία μπορεί να κατά τη διάρκεια της παιδικής ηλικίας⁴³.

3.1.3 Απεικονιστικές τεχνικές και νευροψυχιατρική εξέταση

Πολύ συχνά, οι νευροαπεικονιστικές τεχνικές ρουτίνας, μας δίνουν χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με τις επιληπτικές διαταραχές^{37,44}. Για παράδειγμα η σάρωση με υπολογιστική τομογραφία κεφαλής (CT) μας δίνει πληροφορίες σχετικά με την παρουσία κάποιας πιθανής δομικής ανωμαλίας του εγκεφάλου (Εικόνα 3.3-A).

Παρόλα αυτά, σε περιπτώσεις ασθενών με συμπτωματική επιληψία, η τομογραφία με χρήση μαγνητικού συντονισμού του εγκεφάλου (μαγνητική τομογραφία - MRI) παρέχει πιο λεπτομερείς πληροφορίες από ότι η αξονική τομογραφία (Εικόνα 3.4-B).

Ακόμα, σε ασθενείς με σύνθετες μερικές επιληπτικές κρίσεις, η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου είναι ιδιαίτερα χρήσιμη για την αναγνώριση ανωμαλιών στην περιοχή του κροταφικού λοβού, επειδή η απεικόνιση της περιοχής στην αξονική τομογραφία διαταράσσεται από το κροταφικό οστό^{37,44}.



Εικόνα 3.3. Αξονική τομογραφία (CT) και μαγνητική τομογραφία (MRI) εγκεφάλου των ίδιων ασθενών με επιληπτικές κρίσεις, διαφορετικής αιτιολογίας. Πηγή: Sinha, S., et al. (2012). "Neuroimaging observations in a cohort of elderly manifesting with new onset seizures: Experience from a university hospital." *Annals of Indian Academy of Neurology* 15(4): 273-280.

Μια νευροψυχιατρική εξέταση μας δίνει επίσης χρήσιμες πληροφορίες όσον αφορά τις πιθανές δυσλειτουργίες της ανώτερης γνωστικής ικανότητας, σε ασθενείς με εντοπισμένη επιληψία.

Γενικά κατά τη διάγνωση, θα πρέπει πρώτα να αναγνωριστεί ο τύπος της επιληπτικής κρίσης, και εν συνεχεία ο τύπος της επιληψίας, ώστε να αναπτυχθεί και να εφαρμοστεί μια στρατηγική θεραπείας που θα βασίζεται στην ανάλυση των προαναφερθεισών πληροφοριών και θα μπορεί να εφαρμοστεί εκτός της ιατρικής κλινικής³⁷.

Στις μέρες, μας, η πιο κοινή τακτική των νευρολόγων και επιληπτογόνων, είναι η υιοθέτηση μίας προσέγγισης η οποία αντιμετωπίζει την επιληψία ως σύνδρομο, λαμβάνοντας υπόψιν τόσο τα κλινικά, όσο και τα ηλεκτροφυσιολογικά χαρακτηριστικά της, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας έναρξης, των τύπων των επιληπτικών κρίσεων, του κικκάδιου ρυθμού με τον οποίο μπορεί να εμφανίζονται οι κρίσεις, καθώς και την ποιότητα των ανωμαλιών του ΗΕΓ, πληροφορίες οι οποίες αναλύονται λεπτομερώς⁴⁵. Στη συνέχεια, πρόκειται ο ιατρός να αναζητήσει γνωστά σύνδρομα που σχετίζονται με τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Το πλεονέκτημα της προσέγγισης αυτής είναι να δοθούν πρακτικά χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την ακριβή διαγνωστική, προγνωστική και θεραπευτική προσέγγιση, που πρέπει να εφαρμοστεί στο ασθενή, με εξατομικευμένο τρόπο⁴⁶.

Ωστόσο, αν και έχουν προταθεί πολλαπλοί υπότυποι επιληπτικών συνδρόμων, δεν εμπίπτουν όλοι οι ασθενείς σε κάποια από τις συνήθεις κατηγορίες. Επιπλέον, τα επιληπτικά σύνδρομα ποικίλουν ως προς την ειδικότητά τους από ορισμένα που αντιπροσωπεύουν ευρείες και ποικίλες εκδηλώσεις, έως άλλα που εμφανίζουν πολύ ειδικά χαρακτηριστικά³⁷.

Αντίθετα, η υιοθέτηση μιας νευροβιολογικής προσέγγισης στη διάγνωση, η οποία θα δίνει έμφαση στις γενετικές, νευροφυσιολογικές και νευροφαρμακολογικές επιστημονικές γνώσεις, είναι δυνατόν να παρέχει χρήσιμες πληροφορίες για την κατανόηση της νευροβιολογικής βάσης μιας επιληψίας που δεν ταιριάζει με κανένα υπάρχον επιληπτικό σύνδρομο⁴⁶.

Η νευροβιολογική προσέγγιση παρέχει μια συνολική άποψη των παραγόντων που προκαλούν την επιληψία, αλλά δεν παρέχουν δυστυχώς την ακριβή διάγνωση, την πρόγνωση ή την πρόταση μιας κατάλληλης θεραπευτικής αγωγής, όπως η προαναφερθείσα προσέγγιση της επιληψίας ως σύνδρομο^{37,46}.

Έτσι, και οι δύο προσεγγίσεις εμφανίζουν πλεονεκτήματα και μειονεκτήματα για τη διάγνωση και την αντιμετώπιση της επιληψίας. Προς το παρόν, είναι καλό να χρησιμοποιούνται και οι δύο προσεγγίσεις, για τον εναλλακτικό προσδιορισμό των επιληπτικών διαταραχών ενός ασθενή και ανάλογα με τα εξατομικευμένα χαρακτηριστικά του ασθενούς αυτού³⁷.

Οι αποφάσεις για τη στρατηγική θεραπείας πρέπει να λαμβάνουν υπόψη τις πρόσφατες μελέτες σχετικά με τις πρωτογενείς απρόκλητες κρίσεις. Αυτό γιατί ο ρυθμός επανεμφάνισης μιας πρώτης απρόκλητης επιληπτικής κρίσης έχει αναφερθεί ότι κυμαίνεται από 27% έως 71%, ανάλογα με διάφορους παράγοντες⁴⁷, ενώ φθάνει το 60% εάν υποστηρίζεται από ορισμένα διαγνωστικά και κλινικά χαρακτηριστικά⁴⁸. Συνεπώς, μία πρώτη απρόκλητη κρίση μπορεί να εκθέτει χρήσιμες πληροφορίες σχετικά με την επικείμενη ανάπτυξη μίας πιθανής επιληψίας, που μπορεί να είναι απαραίτητες για τη σωστή διάγνωση και αντιμετώπισή της⁴⁸.

3.2 Αντιμετώπιση της επιληψίας

3.2.1 Φαρμακευτική αγωγή – Αντιεπιληπτικά Φάρμακα (ΑΕΦ)

Η αντιεπιληπτική φαρμακευτική αγωγή (ΑΕΦ), αποτελεί το βασικό άξονα της θεραπείας για τους περισσότερους ασθενείς, και έχει τέσσερις κύριους στόχους⁴⁹:

- Την εξάλειψη των επιληπτικών κρίσεων ή
- Τη μείωση της συχνότητάς τους στο μέγιστο δυνατό βαθμό
- Την αποφυγή των δυσμενών επιπτώσεων των φαρμάκων, οι οποίες συνδέονται με τη μακροπρόθεσμη θεραπεία
- Να βοηθήσει τους ασθενείς να διατηρήσουν ή να αποκαταστήσουν τις ψυχοκοινωνικές και επαγγελματικές τους δραστηριότητες και να διατηρήσουν ένα φυσιολογικό τρόπο ζωής.

Η απόφαση για έναρξη θεραπείας με ΑΕΦ πρέπει να βασίζεται πάντοτε σε μια τεκμηριωμένη ανάλυση των εξής παραμέτρων⁴⁹:

- Της πιθανότητας επανεμφάνισης της επιληπτικής κρίσης
- Των συνεπειών των επαναλαμβανόμενων επιληπτικών κρίσεων στη ζωή του ασθενούς
- Των ευεργετικών και αρνητικών φαρμακολογικών επιδράσεων του επιλεγμένου αντιεπιληπτικού φαρμάκου

Το αν πρέπει να ξεκινήσει να λαμβάνει φαρμακευτική θεραπεία ένας ασθενής ο οποίος έχει εμφανίσει μία μόνο επιληπτική κρίση παραμένει αμφιλεγόμενο⁴⁹. Εάν η μοναδική κρίση προκαλείται από μια αναγνωρισμένη αλλοίωση, όπως ένας όγκος του κεντρικού νευρικού συστήματος, μια λοίμωξη ή ένα εγκεφαλικό τραύμα, στην οποία υπάρχει ισχυρή απόδειξη ότι η βλάβη είναι επιληπτογόνος, τότε θα πρέπει να εφαρμόζεται φαρμακευτική θεραπεία⁴⁹.

Ο γενικός στόχος της θεραπείας με ΑΕΦ είναι η πλήρης πρόληψη των επιληπτικών κρίσεων. Παρόλα αυτά ο σχετικός κίνδυνος επανεμφάνισης της επιληψίας μπορεί να

ποικίλει ανάλογα με τον τύπο ή το σύνδρομο της επιληπτικής κρίσης⁵⁰. Έτσι, ασθενείς που εμφανίζουν επιληπτογόνες εκφορτίσεις στο ΗΕΓ ή πάσχουν από κάποια συγγενή νευρολογική διαταραχή παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης (ο οποίος πλησιάζει το 90%)⁵¹. Θα πρέπει επίσης να λαμβάνεται υπόψη και η υποκειμενική γνώμη του ασθενούς και της οικογένειάς του κατά την έναρξη της αγωγής με ΑΕΦ⁴⁹.

Για την αποφυγή μελλοντικών κρίσεων, ίσως είναι καλύτερο η θεραπεία με ΑΕΦ να ξεκινά νωρίς. Η μελλοντική επιληπτική δραστηριότητα μπορεί να είναι πολύ δυσάρεστη για τους ασθενείς που πρέπει να οδηγούν, να συνεχίζουν να εργάζονται ή να φροντίζουν άλλα μέλη της οικογένειάς τους⁴⁹.

Εντούτοις, η φαρμακοθεραπεία συνεπάγεται τον κίνδυνο ορισμένων δυσμενών επιδράσεων, σε ποσοστό που πλησιάζει μάλιστα το 30% των ασθενών⁵². Η θεραπεία των παιδιών-ασθενών παρουσιάζει επιπλέον προβλήματα, ειδικά στην ανάπτυξη του εγκεφάλου, τη μάθηση και τη συμπεριφορά, όταν μάλιστα ένα αντιεπιληπτικό φάρμακο χρησιμοποιείται χρόνια⁴⁹.

Το ιδανικό ΑΕΦ θα πρέπει να καταστέλλει όλες τις επιληπτικές κρίσεις χωρίς να προκαλεί ανεπιθύμητες παρενέργειες. Δυστυχώς, επί του παρόντος, τα διαθέσιμα ΑΕΦ όχι μόνο δεν καταφέρνουν να ελέγξουν την επιληπτική δραστηριότητα σε ορισμένους ασθενείς αλλά συχνά παράγουν και ανεπιθύμητες ενέργειες που κυμαίνονται σε βαρύτητα, από ελάχιστη βλάβη του Κεντρικού Νευρικού Συστήματος μέχρι και το θάνατο από απλαστική αναιμία ή ηπατική ανεπάρκεια⁴⁹.

Συνεπώς, ο θεράπων ιατρός θα πρέπει να επιλέξει το κατάλληλο ΑΕΦ ή τον κατάλληλο συνδυασμό του, ώστε να επιτύχει επαρκή έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων σε συνδυασμό με αποδεκτά επίπεδα ανεπιθύμητων ενεργειών. Είναι γενικά αποδεκτό ότι ο πλήρης έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων μπορεί να επιτευχθεί έως και στο 50% των ασθενών και ότι από το υπόλοιπο 50%, οι μισοί ασθενείς βελτιώνονται σημαντικά (25%)⁵³. Η επιτυχημένη θεραπεία είναι συχνότερη σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία, και το ποσοστό επιτυχίας εξαρτάται από τον τύπο της επιληπτικής κρίσης, το οικογενειακό ιστορικό, καθώς και την έκταση των σχετικών με την επιληπτική κρίση, νευρολογικών ανωμαλιών⁴⁹.

Η έναρξη της θεραπείας με ΑΕΦ μπορεί να βασιστεί στην πιθανότητα επανεμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων, τις συνέπειές τους και τα ευεργετικά και δυσμενή αποτελέσματα του φαρμάκου⁵⁴. Ο σχετικός κίνδυνος επανεμφάνισης μπορεί να ποικίλει, ανάλογα με την περίπτωση του τύπου της επιληπτικής κρίσης ή του επιληπτικού συνδρόμου. Συνεπώς, όπως προαναφέρθηκε, ασθενείς που παρουσιάζουν επιληπτικές εκπολώσεις στο ΗΕΓ, ή συγγενή νευρολογική ανωμαλία, παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο επανεμφάνισης (έως και 90%)⁵⁴. Ο κίνδυνος υποτροπιασμού είναι επίσης αυξημένος σε ασθενείς με προηγούμενες συμπτωματικές κρίσεις, εγκεφαλικές αλλοιώσεις και σε

ασθενείς που εμφανίζουν παράλυση Todd (μια σύντομη, προσωρινή παράλυση μετά από την επιληπτική κρίση) ⁴⁹ (Εικόνα 3.4).



Εικόνα 3.4 Η παράλυση Todd.

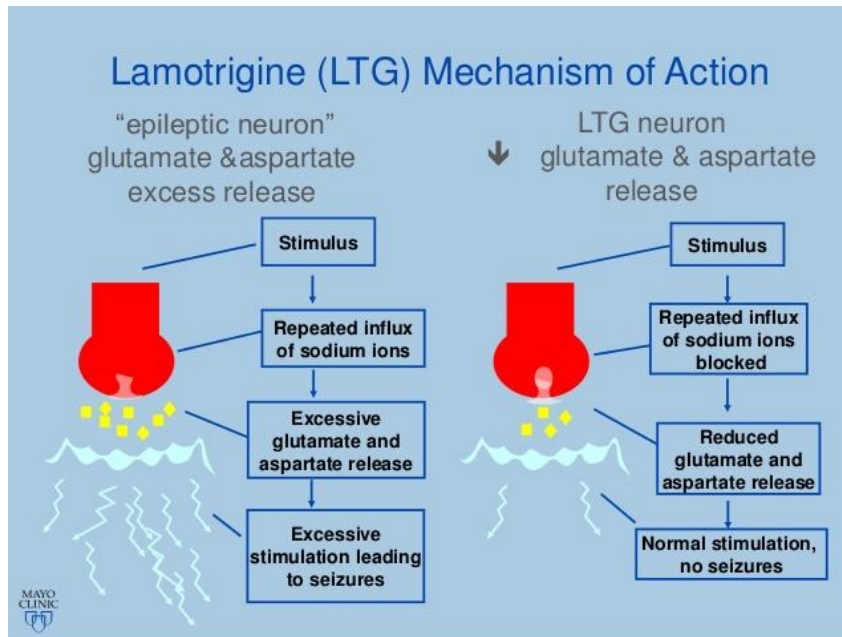
Πηγή: http://www.imgrum.org/media/993236554829122944_2055320370

Παρακάτω συνοψίζονται τα κύρια αντιεπιληπτικά φάρμακα πρώτης γραμμής, καθώς και ο μηχανισμός δράσης τους εν σύντομια ⁴⁹:

Βαλπροϊκό οξύ (Lamotrigine)

Το βαλπροϊκό οξύ είναι ένα καρβοξυλικό οξύ, αποτελεσματικό ως θεραπεία της μερικής και γενικευμένης επιληψίας, το οποίο θεωρείται κατάλληλο ως μονοθεραπεία ή πρόσθετο φάρμακο σε συνδυασμό με άλλα ΑΕΦ, για την θεραπεία σύνθετων μερικών κρίσεων που ξεκινούν από ένα περιορισμένο σημείο του εγκεφάλου ⁴⁹. Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εμφανίζονται μόνες τους ή σε συνδυασμό με άλλους τύπους κρίσεων. Το βαλπροϊκό οξύ ενδείκνυται επίσης για την θεραπεία απλών και σύνθετων αφαιρετικών κρίσεων. Στις κύριες ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου συγκαταλέγονται η ηπατοτοξικότητα, η τερατογένεση και η παγκρεατίτιδα.

Ο μηχανισμός δράσης του αφορά την απενεργοποίηση τασεο-ελεγχόμενων διαύλων νατρίου στην επιφάνεια των νευρώνων του εγκεφάλου, ώστε να μειωθεί η διεγερτική δραστηριότητα των νευρώνων αυτών και, κατά συνέπεια, η επιληπτογόνος δραστηριότητα ⁴⁹ (Εικόνα 3.5).



Εικόνα 3.5 Μηχανισμός δράσης βαλπροϊκού οξέος (lamotrigine). Πηγή: <https://www.slideshare.net/ISBD/mr-spectroscopy-to-study-drug-mechanism-of-action-in-bipolar-depression>

Τοπιραμάτη (Topamax, Ortho-McNeil)

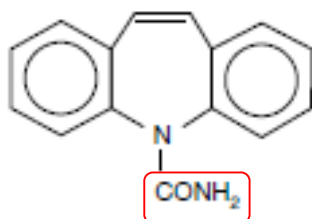
Η τοπιραμάτη αποτελεί πρόσθετο φάρμακο στην θεραπεία ενήλικων και παιδιατρικών ασθενών 2-16 ετών με μερικές ή πρωτογενείς γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις ή σύνδρομο Lennox-Gastaut. Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ως αρχική μονοθεραπεία σε ασθενείς με πρωτογενείς γενικευμένες τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις άνω των 10 ετών.

Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο ασκεί η τοπιραμάτη τις αντιεπιληπτικές της ιδιότητες παραμένει ανακριβής. Ηλεκτροφυσιολογικά και βιοχημικά στοιχεία δείχνουν ότι η τοπιραμάτη, σε φαρμακολογικά χρησιμοποιούμενες συγκεντρώσεις, αναστέλλει τους τασεοελεγχόμενους διαύλους νατρίου, αυξάνει τη δραστηριότητα του κατασταλτικού νευροδιαβιβαστή γ-αμινοβουτυρικού οξέος (GABA) σε μερικούς υποτύπους του υποδοχέα του, ανταγωνίζεται τους διεγερτικούς υποδοχείς του γλουταμινικού AMPA/καϊνικού οξέος και αναστέλλει το ένζυμο της ανθρακικής ανυδράσης. Μέσω της τελευταίας δράσης της, έχει προταθεί ότι η τοπιραμάτη μπορεί να μειώσει τελικά την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων διαταράσσοντας τελικά την ισορροπία του CO₂ στο ΚΝΣ κα /ή αναστέλλοντας διαύλους ιόντων^{49,55}.

Η τοπιραμάτη δεν έχει σοβαρές αντενδείξεις, και κατά συνέπεια θεωρείται αρκετά ασφαλές ΑΕΦ.

Καρβαμαζεπίνη (Tegretol, Novartis)

Η καρβαμαζεπίνη είναι ένα μόριο παρόμοιο με τα τρικυκλικά αντικαταθλιπτικά φάρμακα. Το τμήμα καρβαμυλίου που περιέχεται στη δομή της είναι απαραίτητο για την ισχυρή αντιεπιληπτική του δραστηριότητα (Εικόνα 3.6). Το φάρμακο αυτό δεν ομοιάζει με τα υπόλοιπα ΑΕΦ.



Εικόνα 3.6. Πηγή: Goldenberg, M. M. (2010). "Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures: Etiology, Diagnosis, and Treatment." *Pharmacy and Therapeutics* 35(7): 392-415.

Η καρβαμαζεπίνη ενδείκνυται ως αντισπασμωδικό φάρμακο, σε ασθενείς με μερικές κρίσεις σύνθετης συμπτωματολογίας, γενικευμένες τονικο-κλονικές και σύνθετου τύπου κρίσεις, ενώ δεν φαίνεται αποτελεσματική και τις αφαιρετικές κρίσεις.

Η καρβαμαζεπίνη φαίνεται να δρα μειώνοντας τις πολυσυναπτικές αποκρίσεις των νευρώνων, καθώς και παρεμποδίζοντας τη μετατετανικής ενίσχυση της νευρικής σύναψης. Ο μηχανισμός της δράσης της παραμένει άγνωστος, αλλά η αντισπασμωδική της δραστηριότητα μπορεί να οφείλεται σε αποκλεισμό των τασεο-ελεγχόμενων διαύλων νατρίου.

Η καρβαμαζεπίνη έχει μια ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών και προειδοποιήσεων, χωρίς όμως να έχει αντενδείξεις για ομάδες ασθενών ⁴⁹.

Φαινυτοΐνη (Dilantin, Pfizer)

Η φαινυτοΐνη ενδείκνυται για τον έλεγχο γενικευμένων τονο-κλονικών (grand mal) και σύνθετων μερικόνε πηληπτικών κρίσεων. Επίσης, ενδείκνυται για την πρόληψη και τη θεραπεία των επιληπτικών κρίσεων που εμφανίζονται κατά τη διάρκεια ή μετά από νευροχειρουργικές επεμβάσεις.

Η κύρια εγκεφαλική περιοχή δράσης της φαινυτοΐνης φαίνεται να είναι ο κινητικός φλοιός, όπου το φάρμακο αναστέλλει την εξάπλωση της δραστηριότητας των επιληπτικών κρίσεων, ενδεχομένως προωθώντας την έξοδο ιόντων νατρίου από τους νευρώνες. Έτσι, η φαινυτοΐνη τείνει να σταθεροποιήσει την κατώφλια διέγερση που μειώνεται εξαιτίας της υπερδραστηριότητας των νευρώνων ή άλλων παραγόντων. Με τον τρόπο αυτό αναστέλλει την μετα-τετανική ενίσχυση της νευρικής δραστηριότητας

αποτρέποντας αποτρέπει την δημιουργία φλοιωδών επιληπτικών κρίσεων. Επιπλέον, η φαινοτοΐνη μειώνει τη μέγιστη δραστηριότητα των κέντρων του εγκεφαλικού στελέχους που είναι υπεύθυνα για την τονική φάση των τονικοκλονικών κρίσεων.

Η φαινοτοΐνη έχει μια ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών και προειδοποιήσεων, χωρίς όμως σοβαρές τοξικές δράσεις ⁴⁹.

Οξκαρβαμαζεπίνη (Trileptal, Novartis)

Η χημική δομή της οξκαρβαζεπίνης ομοιάζει με αυτή της καρβαμαζεπίνης. Ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για ενήλικες και παιδιά ηλικίας 4 έως 16 ετών με μερικές επιληπτικές κρίσεις και ως συμπληρωματική θεραπεία για παιδιά ηλικίας 2 έως 16 ετών και ενήλικες με μερικές επιληπτικές κρίσεις.

Η δραστηριότητα του φαρμάκου ασκείται κυρίως μέσω του 10-μονοϋδροξυ μεταβολίτη του (MHD). Ο ακριβής μηχανισμός με τον οποίο η οξκαρβαμαζεπίνη και το MHD ασκούν τα αντιεπιληπτικά αποτελέσματά τους είναι άγνωστη. Προκλινικά στοιχεία έδειξαν ότι αναστέλλουν τους τασεοελεγχόμενους διαύλους νατρίου, σταθεροποιώντας έτσι τις υπερδραστήριες νευρικές μεμβράνες, και αναστέλλοντας συνεπώς τη νευρωνική πυροδότηση και τη μείωση της διάδοσης των συναπτικών διεγερτικών δυναμικών.

Αυτές οι ενέργειες θεωρούνται σημαντικές για την αποτροπή της εξάπλωσης των επιληπτικών κρίσεων στον άθικτο εγκέφαλο. Η αύξηση της αγωγιμότητας του καλίου και η διαμόρφωση των ενεργοποιημένων διαύλων ασβεστίου υψηλής τάσης μπορούν επίσης να συμβάλλουν στις αντιεπιληπτικές δράσεις του φαρμάκου.

Η οξκαρβαμαζεπίνη, έχει μια ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών και προειδοποιήσεων, χωρίς όμως σοβαρές τοξικές δράσεις ⁴⁹.

Αιθοσουξιμίδιο (Zarontin, Pfizer)

Το αιθοσουξιμίδιο είναι αντιεπιληπτικό φάρμακο, το οποίο ενδείκνυται για τον έλεγχο της αφαιρετικής (petit mal) επιληψίας. Καταστέλλει την παροξυσμική δραστηριότητα αιχμών-κυμάτων συχνότητας 3Hz που σχετίζεται με την απώλεια της συνείδησης, η οποία είναι συχνή στις περιπτώσεις των αφαιρετικών κρίσεων. Η συχνότητα επιληπτογόνων επιθέσεων μειώνεται, προφανώς μέσω καταστολής του κινητικού εγκεφαλικού φλοιού και ανύψωσης του κατωφλίου ερεθίσματος πρόκλησης σπασμών. Η δραστηριότητα του φαρμάκου επιτυγχάνεται μέσω ρύθμισης των ρευμάτων ασβεστίου τύπου-T στην περιοχή του θαλάμου, η οποία εμποδίζει τη συγχρονισμένη πυροδότηση των νευρώνων του κινητικού φλοιού. Επίσης, το αιθοσουξιμίδιο έχει μια ποικιλία ανεπιθύμητων ενεργειών και προειδοποιήσεων, χωρίς όμως σοβαρές τοξικές δράσεις ⁴⁹.

Πέραν των κλασικών ΑΕΦ πρώτης-γραμμής, στη σύγχρονη κλινική πράξη χρησιμοποιείται και μία ποικιλία εναλλακτικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ως συμπληρωματικά φάρμακα ή μονοθεραπεία. Τα κυριότερα εξ αυτών συνοψίζονται παρακάτω ⁴⁹:

- Φαινοβαρβιτάλη (Luminal, Bayer): Χρησιμοποιείται συχνά για γενικευμένες τονικο-κλονικές ή μερικές κρίσεις σε νεογνά και βρέφη έως ενός έτους.
- Ζονισαμίδη (Zonegran, Elan/Eisai): Συμπληρωματικό φάρμακο για τη θεραπεία μερικών κρίσεων σε ενήλικες.
- Πριμιδόνη (Mysoline, Valeant/Xcel): Ενδείκνυται για τη θεραπεία ψυχοκινητικών, εστιακών επιληπτικών και γενικευμένων τονικο-κλονικών (grand mal) κρίσεων που εμφανίζουν ανθεκτικότητα σε άλλα ΑΕΦ.
- Φελβαμάτη (Felbatol, Wallace): Χρησιμοποιείται μόνο για την αντιμετώπιση σοβαρών επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς που εμφανίζουν ισχυρή ανθεκτικότητα στα ΑΕΦ, εξαιτίας της επικινδυνότητάς του (κίνδυνος εμφάνισης απλαστικής αναιμίας ή ηπατικής ανεπάρκειας).
- Λεβετιρακετάμη (Keppra, UCB Pharma): Ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία μερικών, μυοκλονικών και πρωτογενών γενικευμένων τονικο-κλονικών κρίσεων σε παιδιά και ενήλικες.
- Τιαγαβίνη (Gabitril, Cephalon): Ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία μερικών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιά και ενήλικες.
- Γαβαπεντίνη (Neurontin, Pfizer): Ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία μερικών επιληπτικών κρίσεων σε παιδιατρικούς ασθενείς.
- Κλοναζεπάμη (Klonopin, Roche/Genentech): Ανάλογο των βενζοδιαζεπινών (ηρεμιστικά/κατασταλτικά φάρμακα), που ενδείκνυται ως συμπληρωματικό φάρμακο για το σύνδρομο Lennox-Gastaut, τις ακινητικές κρίσεις, και τις μυοκλονικές κρίσεις, αλλά και σε ασθενείς με αφαιρετικές κρίσεις ανθεκτικές στο αιθοσουξιμίδιο.
- Βιγκαπατρίνη (Sabril, Lundbeck): Συμπληρωματική θεραπεία ενηλίκων με σύνθετες μερικές επιληπτικές κρίσεις ανθεκτικές σε άλλα εναλλακτικά ΑΕΦ, και αρκετά σοβαρές ώστε να αντισταθμίζουν τον κίνδυνο απώλειας της όρασης εξαιτίας παρενεργειών. Εγκεκριμένο επίσης ως μονοθεραπεία για βρεφικούς σπασμούς όμοιας βαρύτητας.
- Πρεγκαμπαλίνη ((Lyrica, Pfizer): Ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία μερικών επιληπτικών κρίσεων σε ενήλικες.

- Λακοσαμίδη (Vimpat, UCB Pharma): Ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία μερικών επιληπτικών κρίσεων σε ασθενείς άνω των 17 ετών.
- Ρουφιναμίδη (Banzel, Eisai): Ενδείκνυται ως συμπληρωματικό φάρμακο για τις κρίσεις που εμφανίζονται στο σύνδρομο Lennox-Gastaut, σε ενήλικες και παιδιά άνω των 4 ετών.

Δεδομένης της περιορισμένης αποτελεσματικότητας και των σοβαρών παρενεργειών των ΑΕΦ, αλλά και της ανθεκτικότητας ορισμένων μορφών επιληψίας στα φάρμακα αυτά, γίνεται συνεχής έρευνα για την εύρεση νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων ⁴⁹.

Το 40-60% των ασθενών που λαμβάνουν ΑΕΦ και δεν έχουν εμφανίσει επιληπτική κρίση, μπορούν σε κάποια στιγμή της ζωής τους να τα σταματήσουν χωρίς επανεμφάνιση της επιληψίας, αν και σε περίπτωση εμφάνισης κρίσης μετά τη διακοπή της θεραπείας, μπορεί τα ΑΕΦ να μην είναι αποτελεσματική μετά την επανέναρξη τους (στο 20% των ασθενών περίπου) ⁵⁶

Εάν ένας ασθενής δεν ανταποκριθεί στη φαρμακοθεραπεία, τότε οφείλει να ακολουθήσει κάποια εναλλακτική μορφή αντιμετώπισης, όπως περιγράφεται στις επόμενες ενότητες.

3.2.2. Προληπτική αντιμετώπιση

Τα μη φαρμακολογικά μέτρα παίζουν σημαντικό ρόλο στην ρύθμιση των επιληπτικών κρίσεων σε ευαίσθητους ασθενείς, κυρίως εφήβους με νεανική ιδιοπαθή γενικευμένη επιληψία ⁵⁶. Οι διαταραχές στον κύκλο ύπνου-αφύπνισης, και ειδικά η μείωση του ύπνου, μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις το επόμενο πρωί. Έτσι η υιοθέτηση ενός κανονικού προγράμματος ύπνου είναι χρήσιμη. Πράγματι, η έναρξη του ύπνου δεν πρέπει να μεταβάλλεται στους επιληπτικούς ασθενείς για περισσότερο από 2 ώρες. Η μείωση του ύπνου, συχνά σε συνδυασμό με έντονη διασκέδαση, κατάχρηση ουσιών ή στρες, αποτελεί το συνηθέστερο παράγοντα εμφάνισης μίας πρώτης επιληπτικής κρίσης σε εφήβους και ενήλικες. Σε ορισμένους από αυτούς τους ασθενείς, η υιοθέτηση κανονικού ύπνου και ενός λιγότερο αγχωτικού τρόπου ζωής μπορεί να είναι αρκετή για να αποτρέψει την εμφάνιση περαιτέρω επιληπτικών κρίσεων. Επιπλέον, τα ΑΕΦ ενδέχεται να μην είναι σε θέση να επιτύχουν τον έλεγχο της επιληψίας, εάν δεν αλλάξει παράλληλα ο τρόπος ζωής ⁵⁶.










Σε σπάνιες αντανακλαστικές επιληψίες, συγκεκριμένους παράγοντες εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων, μπορεί να αποτελέσουν στόχους μιας μη φαρμακολογικής παρέμβασης. Για παράδειγμα, οι περισσότεροι ασθενείς με πρωτοβάθμια επιληψία που εμφανίζεται κατά το διάβασμα, εμφανίζουν όταν διαβάζουν για ώρα, περιστασιακές αντανακλαστικές μυοκλονίες, οι οποίες τους επιτρέπουν να σταματήσουν την ανάγνωση και, συνεπώς, να αποφύγουν την επιληπτική κρίση ⁵⁶.

Ομοίως, σε φωτοευαίσθητους ασθενείς, οι επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται συχνά από την τηλεόραση. Οι κρίσεις αυτές αποφεύγονται με την προβολή από απόσταση και τη χρήση μικρών οθονών σε μια καλά φωτισμένες αίθουσες. Το «τρεμόπαιγμα» του φωτός στο περιβάλλον έρχεται συχνά απροσδόκητα, για αυτό οι ασθενείς αυτοί θα πρέπει να φορούν πάντοτε γυαλιά ηλίου σε φωτεινά περιβάλλοντα. Τα πολωτικά γυαλιά φαίνεται να είναι μάλιστα πιο αποτελεσματικά ⁵⁶.

Αν ο ασθενής εμφανίζει μόνο φωτοεπαγόμενες επιληπτικές κρίσεις, η ειδική πρόληψη μπορεί να είναι επαρκής θεραπεία, αλλά όταν εμφανίζονται επίσης απρόκλητες κρίσεις απαιτούνται συνήθως ΑΕΦ. Παρόλα αυτά, μερικοί ασθενείς με μερικές κρίσεις με εκτεταμένη αύρα, ισχυρίζονται ότι γνωρίζουν πώς να αποτρέψουν την εξάπλωση της κατάσχεσης με διάφορα μη ειδικά μέτρα όπως η χαλάρωση, η συγκέντρωση, ή συνδυασμός και των δύο. Είναι συχνά δύσκολο, ωστόσο, να υποστηρίξει κανείς επιστημονικά τέτοιες αξιώσεις ⁵⁶.

3.2.3 Επικουρική χειρουργική αντιμετώπιση

Η επικουρική χειρουργική επέμβαση εφαρμόζεται σε επιλεγμένους ασθενείς με μερική επιληψία ανθεκτική στα φάρμακα, και ιδιαίτερα στην επιληψία του μέσου κροταφικού λοβού ⁵⁷. Περίπου το 10 έως 20% των ασθενών αυτών εμφανίζουν σοβαρές επιληπτικές κρίσεις, ανθεκτικές στην ιατρική περίθαλψη. Οι περισσότεροι από τους σωστά επιλεγμένους ασθενείς των οποίων οι κρίσεις προέρχονται από μία μικρή, εστιασμένη εγκεφαλική περιοχή, βελτιώνονται σημαντικά όταν απομακρυνθεί ο επιληπτογόνος εγκεφαλικός ιστός ⁵⁶. Η χειρουργική προσέγγιση που θα επιλεγθεί εξαρτάται από πολλούς παράγοντες, μεταξύ των οποίων είναι ο εντοπισμός και η έκταση της επιληπτογόνου ζώνης, τα ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας και το δείκτη του λόγου κινδύνου-οφέλους της επέμβασης και τα ευρήματα της προεγχειρητικής παρακολούθησης (Εικόνα 3.7).

Epilepsy Surgery	
Procedure	Clinical Use
Selective Amygdala-hippocampektomy 	Ammonshornsclerosis or other pathology of the mesial temporal lobe
Tailored Temporal lobe resection 	Temporal lobe lesions or cryptogenic temporal lobe epilepsy
Topectomy (Lesionectomy) 	Extra-temporal lobe lesions
Hemispherectomy Hemispherotomy 	Hemispheric lesions or encephalitis
Topectomy transsections* 	Lesions close to eloquent brain areas
Subpial transsections* 	Lesions in eloquent brain areas
Isolated lobar resection* 	Extended lesions (developmental, post-encephalitic)
Multiple lobar Resections* 	Extended lesions (developmental, post-encephalitic)
Callosotomy* (Two-thirds or total) 	Drop attacks (Lennox-Gastaut-Syndrome)

Εικόνα 3.7 Ενδείξεις και είδη χειρουργικής αντιμετώπισης της επιληψίας. Πηγή: Elger, C. E. and D. Schmidt (2008). "Modern management of epilepsy: A practical approach." *Epilepsy & Behavior* 12(4): 501-539.

Περίπου το 25-30% των ασθενών με επιληψία του κροταφικού λοβού θεραπεύονται μακροπρόθεσμα και δεν χρειάζονται πλέον ΑΕΦ για την αποφυγή των κρίσεων, ενώ ένα 25-30% αποφεύγουν τελείως ή σχεδόν τελείως τις κρίσεις με το συνδυασμό χειρουργικής επέμβασης και ΑΕΦ⁵⁶.

Επειδή απαιτείται εκτεταμένη παρακολούθηση και εξειδικευμένη ιατρική χειρουργική ομάδα για την σωστή εκτέλεση της επέμβασης κατά της επιληψίας, είναι καλό οι ασθενείς που πρόκειται να υποβληθούν σε αντιεπιληπτική χειρουργική επέμβαση, να απευθύνονται σε εξειδικευμένα κέντρα⁵⁶.

Η ποιότητα ζωής βελτιώνεται νωρίς μετά από χειρουργική επέμβαση επιληψίας. Η βελτίωση αυτή είναι τόσο στατιστικά όσο και κλινικά σημαντική. Μόνο το 2% των

ασθενών εμφανίζει επιπλοκές με μόνιμα αρνητικά αποτελέσματα στην υγεία τους. Επιπλέον, η επιτυχής χειρουργική επέμβαση επιληψίας στον κροταφικό λοβό φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης μίας θανατηφόρου επιληπτικής κρίσης⁵⁶.

Ωστόσο, η χειρουργική επέμβαση συνεχίζει να εφαρμόζεται σε λίγες περιπτώσεις ασθενών και αρκετά καθυστερημένα, εν μέρει λόγω του λογικού φόβου των πιθανών χειρουργικών επιπλοκών, όπως τα ελλείμματα λεκτικής μνήμης και η αδυναμία ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων. Οι λόγοι για τους οποίους η χειρουργική επέμβαση αποτυγχάνει δεν είναι δυστυχώς πλήρως κατανοητοί, αλλά σχετίζονται μερικώς με αποτυχία πλήρους εκτομής του επιληπτογόνου ιστού, ή με ορισμένους υποτύπους επιληψίας, ανθεκτικούς στην επέμβαση, για τους οποίους παραμένει άγνωστος ο σωστός χρόνος, αλλά και το όφελος της χειρουργικής αντιμετώπισης⁵⁶.

Επιπλέον, το ένα τρίτο των ασθενών που υπεβλήθησαν επιτυχώς σε χειρουργική επέμβαση θα εμφανίσει ξανά κρίσεις σε διάστημα 5 ετών, συνήθως μετά την προγραμματισμένη διακοπή των ΑΕΦ. Αυτό σημαίνει ότι μόνο το ένα τρίτο των ασθενών θα παραμείνουν μακροπρόθεσμα χωρίς κρίσεις ή ΑΕΦ μετά τη χειρουργική επέμβαση. Έτσι, θα πρέπει να γίνεται καλή εκτίμηση εκ μέρους του ιατρού, τόσο του οφέλους της επέμβασης, όσο και της πρόγνωσης του αποτελέσματός της για τον κάθε ασθενή και, στην περίπτωση που αποφασιστεί η εφαρμογή της, να σχεδιάζεται ένα σωστό χρονοδιάγραμμα διακοπής των ΑΕΦ. Στα πλαίσια της διακοπής των ΑΕΦ, θα πρέπει να γίνουν κλινικές δοκιμές ώστε να προσδιοριστεί ο καταλληλότερος χρόνος μετά τη χειρουργική επέμβαση για την ασφαλή διακοπή τους και την ελαχιστοποίηση του κινδύνου επανεμφάνισης της επιληψίας. Δεδομένου ότι η χειρουργική επέμβαση επιληψίας αποτελεί τη μόνη ελπίδα για 6 από τους 10 ασθενείς με ανθεκτική στην φαρμακοθεραπεία επιληψία του κροταφικού λοβού, με βάση τα παραπάνω συμπεραίνουμε ότι η χειρουργική παρέμβαση σε αυτού του τύπου την επιληψία μπορεί να εμφανίζει κάποια μειονεκτήματα ή κινδύνους, αλλά αξίζει, παρόλα αυτά, τον κόπο⁵⁶.

3.2.4 Νευρική διέγερση

Η ηλεκτρική διέγερση με χρήση ηλεκτροδίων είτε περιοχών του εγκεφάλου, όπως ο θάλαμος, ο υποθαλάμιος πυρήνας, ο ιππόκαμπος, και ο φλοιός έχει μελετηθεί σε μικρό αριθμό ασθενών, ως μια μέθοδος εναλλακτικής αντιμετώπισης των επιληπτικών κρίσεων. Σε μερικούς ασθενείς, η παρέμβαση αυτή είχε θετικά αποτελέσματα⁵⁶.

Εναλλακτικά, έχει μελετηθεί και η διαλειμματική ηλεκτρική διέγερση του αριστερού κλάδου του πνευμονογαστρικού νεύρου με μία συσκευή όμοια με βηματοδότη. Σε ασθενείς με μερική επιληψία, η παρέμβαση αυτή μειώνει την εμφάνιση κρίσεων κατά ένα τρίτο, σε συνδυασμό με κανονική λήψη των ΑΕΦ όπως και πριν. Η διέγερση του

πνευμονογαστρικού νεύρου, χρησιμοποιείται ως εναλλακτική της χειρουργικής επέμβασης εκτομής, ή όταν η επέμβαση αυτή έχει αποτύχει ⁵⁶.

Οι παρενέργειες και οι επιπλοκές της θεραπείας είναι ελάχιστες και συνήθως υποχωρούν σε διάστημα μερικών μηνών. Κατά συνέπεια, η διέγερση του πνευμονογαστρικού νεύρου αποτελεί μια πολλά υποσχόμενη εναλλακτική περιορισμένου κινδύνου ⁵⁶.

3.2.5 Κετογενής δίαιτα

Η κετογενής διατροφή αποτελεί μία δίαιτα πολύ χαμηλή σε υδατάνθρακες, με αρκετή πρωτεΐνη και υψηλή περιεκτικότητα σε λιπαρά, που χρησιμοποιείται για τη θεραπεία της ανθεκτικής επιληψίας από τη δεκαετία του 1920. Απαιτεί την συνεπή και πολυεπιστημονική προσέγγιση της θεραπείας του ασθενούς, η οποία περιλαμβάνει ιατρούς, νοσηλεύτες, κοινωνικούς λειτουργούς, διαιτολόγους και γονείς. Η διατροφή αυτή μιμείται τις βιοχημικές αλλαγές που συνδέονται με την πείνα, δημιουργώντας το φαινόμενο της κέτωσης ⁵⁶.

Αν τις τελευταίες δεκαετίες χρησιμοποιείται λιγότερο συχνά λόγω της αυξημένης διαθεσιμότητας ΑΕΦ, η κετογενής διατροφή έχει επανέλθει ως θεραπευτική επιλογή εάν τα ΑΕΦ δεν καταφέρουν να ελέγξουν τις επιληπτικές κρίσεις ή/και η χειρουργική επέμβαση δεν αποτελεί επιλογή ⁵⁶.

Η κετογενής διατροφή θα πρέπει να εφαρμοστεί τουλάχιστον για 1 - 2 χρόνια, για να είναι αποτελεσματική. Θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν ως εναλλακτική θεραπεία για παιδιά με ανθεκτική στα φάρμακα επιληψία ⁵⁶.

Στο πλαίσιο αυτό, η δίαιτα Atkins αποτελεί μία πρόσφατα διαμορφωμένη, λιγότερο περιοριστική διατροφή που δημιουργεί επίσης κέτωση και μπορεί να είναι σε θέση να μειώσει τον αριθμό των επιληπτικών κρίσεων ⁵⁶.

Παρόλα αυτά, υπάρχουν κάποιοι περιορισμοί στην εφαρμογή της. Αν και η κετογενής διατροφή έχει αποδειχθεί χρήσιμη στη θεραπεία της παιδικής επιληψίας, οι μακροχρόνιες επιδράσεις της στη διατροφική κατάσταση και την ανάπτυξη του εγκεφάλου των παιδιών δεν είναι σαφείς. Επιπλέον, τα επίπεδα των διττανθρακικών στο αίμα των ασθενών που υποβάλλονται ταυτόχρονα σε θεραπεία με τοπιραμάτη και κετογενή διατροφή θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά και να χορηγούνται συμπληρώματα διττανθρακικού άλατος όποτε χρειάζεται ⁵⁶.

Ακόμα, ο υπερβολικός μωλωπισμός είναι ένα σύμπτωμα που αναφέρεται από τους γονείς ορισμένων παιδιών που έλαβαν θεραπεία με κετογενή διατροφή. Έτσι, ασθενείς που υποβάλλονται σε αντιπηκτική αγωγή ή χειρουργική επέμβαση και ακολουθούν τη δίαιτα θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά για συμπτώματα τάσης αιμορραγίας ⁵⁶.

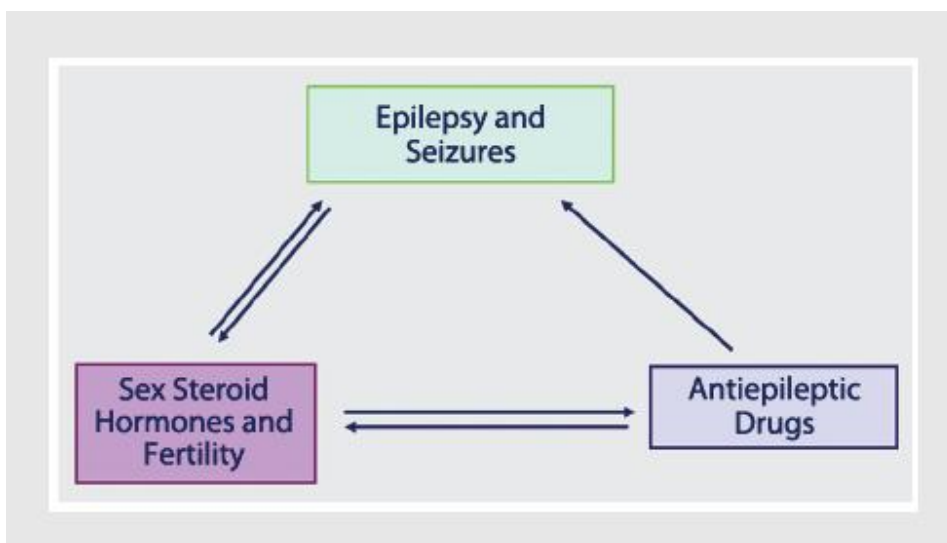
Επιπρόσθετα, η κετογενής διατροφή μπορεί να σχετίζεται με νεφρολιθίαση σε ορισμένους ασθενείς. Τέλος, η ακριβής επίδραση της κετογενούς δίαιτας στις επιληπτικές κρίσεις απαιτεί επικύρωση σε τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες δοκιμές.

4. ΕΓΚΥΜΟΣΥΝΗ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Η περίοδος της εγκυμοσύνης σε γυναίκες με επιληψία παρουσιάζει μια ποικιλία προκλήσεων, που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν με σκοπό τη διατήρηση, τόσο της καλής υγείας της εγκυμονούσας, όσο και του εμβρύου της. Οι προκλήσεις αυτές αφορούν την κατεύθυνση της επιλογής κατάλληλου αντιεπιληπτικού φαρμάκου (ΑΕΦ) και τη συνταγογράφηση του υπό το πρίσμα των κινδύνων που παρουσιάζει η λήψη του κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, είτε αυτή είναι προγραμματισμένη είτε απρόβλεπτη ⁵⁸. Επίσης, θα πρέπει να δίνεται ιδιαίτερη προσοχή στις απρόβλεπτες και πολύπλοκες αλληλεπιδράσεις μεταξύ των ΑΕΦ και των ενδογενών στεροειδών ορμονών του γυναικείου φύλου, οι οποίες θα αναλυθούν παρακάτω.

4.1 Αλληλεπιδράσεις μεταξύ γυναικείων φυλετικών ορμονών, επιληψίας και αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Υπάρχουν πολλαπλές αμφίδρομες αλληλεπιδράσεις μεταξύ της επιληψίας και των επιληπτικών κρίσεων, των γυναικείων στεροειδών ορμονών και των ΑΕΦ, οι οποίες συνοψίζονται στην παρακάτω εικόνα (Εικόνα 4.1).



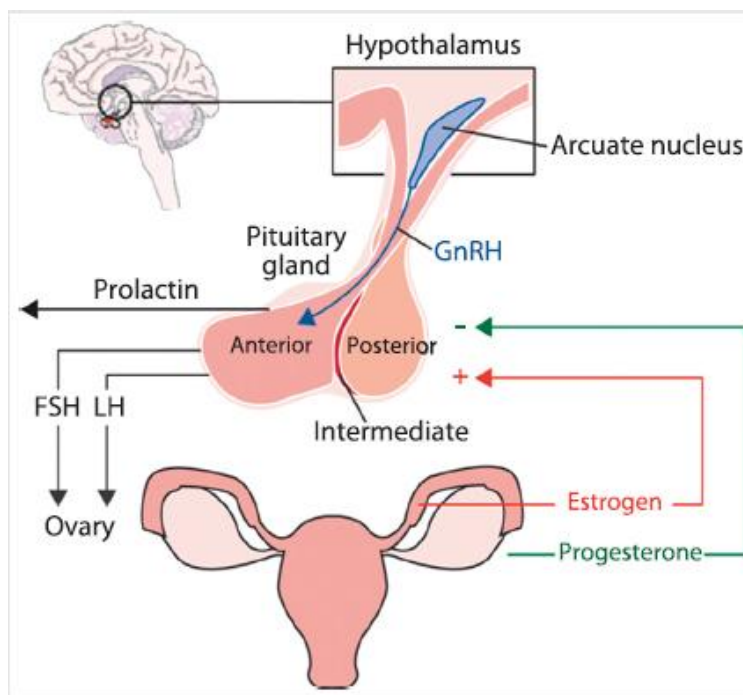
Εικόνα 4.1 Πολυκατευθυνόμενες αλληλεπιδράσεις επιληψίας, ΑΕΦ και γυναικείων φυλετικών ορμονών. Πηγή: Pennell, P. B. (2013). "Pregnancy, epilepsy, and women's issues." *Continuum (Minneapolis)* 19(3 Epilepsy): 697-714.

Οι γυναικείες ορμόνες του φύλου, οι κύριες εκ των οποίων είναι τα οιστρογόνα, μία κατηγορία στεροειδών ορμονών, καθώς και οι μεταβολίτες τους, δρουν σαν άμεσα νευροστεροειδή μόρια, μεταβάλλοντας την διεγερσιμότητα του εγκεφάλου μέσω τόσο βραχυπρόθεσμων μεταβολών της λειτουργίας της πλασματικής μεμβράνης, καθώς και μέσω μακροπρόθεσμων γενομικών μηχανισμών, που δρουν δηλαδή σε επίπεδο ρύθμισης της έκφρασης γονιδίων ⁵⁹. Έτσι, αλλαγές στα επίπεδα των ενδογενών αυτών ορμονών,

όπως συμβαίνει κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης, μπορούν να επηρεάσουν την εμφάνιση κρίσεων άμεσα, αλλά επίσης και έμμεσα, μέσω φαρμακοκινητικών επιδράσεων που μεταβάλλουν τις συγκεντρώσεις των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο αίμα των ασθενών ⁵⁹.

Μελέτες σε πειραματόζωα υποδεικνύουν ότι τα οιστρογόνα έχουν νευροδιεγερτικές ιδιότητες. Αντίθετα, η προγεστερόνη, μία άλλη θηλυκή φυλετική ορμόνη, φαίνεται να δρα νευροανασταλτικά, κυρίως μέσω του μεταβλητή της αλλοπρεγνανολόνη ⁵⁹. Με τον τρόπο αυτό, οι αλλαγές στις ορμόνες αυτές κατά την εγκυμοσύνη, μπορεί να επηρεάζουν άμεσα τη συχνότητα εμφάνισης, τον έλεγχο και τη βαρύτητα της επιληπτικής κρίσης ⁵⁸.

Επιπλέον, οι μεταβολές των επιπέδων των οιστρογόνων που συμβαίνουν κατά την εγκυμοσύνη, μπορεί να αυξήσουν την κάθαρση (απομάκρυνση) των ΑΕΦ από την κυκλοφορία του αίματος, μειώνοντας έτσι την συγκέντρωσή τους στο πλάσμα. Το φαινόμενο αυτό μπορεί να καταστήσει δύσκολό τον αποτελεσματικό έλεγχο της επιληπτικής κρίσης ⁵⁹.



Εικόνα 4.2 Ο άξονας Υποθάλαμος-Υπόφυση-Ωοθήκη. Πηγή: Harden, C. L. and P. B. Pennell (2013). "Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy." *Lancet Neurol* 12(1): 72-83.

Τέλος, τόσο τα ΑΕΦ, όσο και η ίδια η επιληψία, μπορεί να έχουν άμεση επίδραση στον άξονα υποθάλαμος-υπόφυση-ωοθήκη (Εικόνα 4.2). Ο άξονας των δύο αυτών εγκεφαλικών περιοχών με τις ωοθήκες, με τη βοήθεια ορμονών όπως η εκλυτική ορμόνη

των γοναδοτροπινών (GnRH), η θυλακιοτρόπος (FSH) και η ωχρινοτρόπος (LH) ορμόνη, αλλά και η προλακτίνη, δημιουργεί ένα κύκλωμα, το οποίο ρυθμίζει την αλληλοδιαδοχή των γεγονότων του έμμηνου κύκλου και της εγκυμοσύνης, ενώ ρυθμίζει και ταυτόχρονα ρυθμίζεται από επίπεδα των οιστρογόνων και της προγεστερόνης⁶⁰.

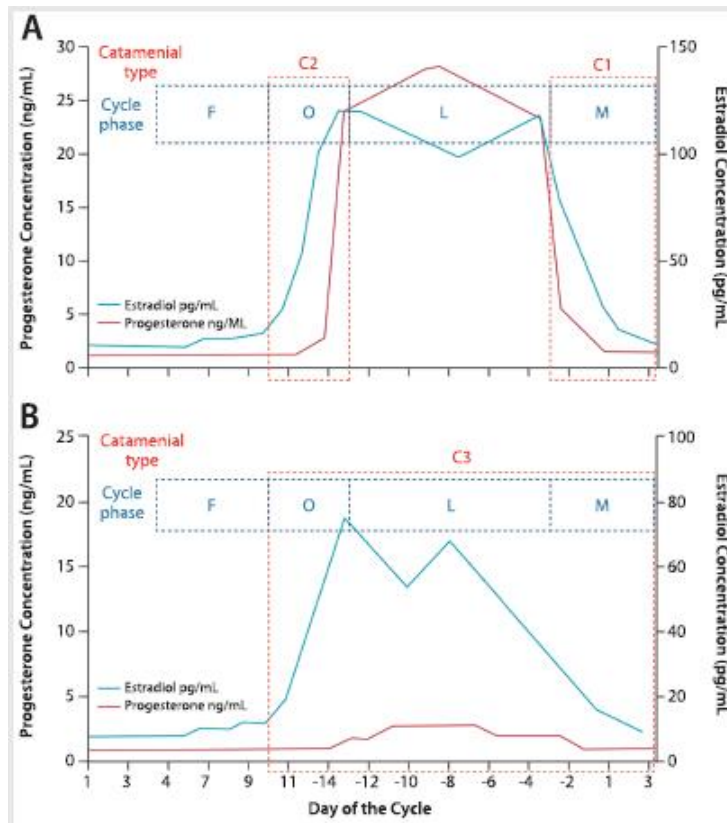
4.2 Καταμήνια επιληψία

Η καταμήνια επιληψία, μία μορφή επιληψίας των γυναικών, δε σχετίζεται άμεσα με την εγκυμοσύνη, αλλά αποτελεί ένα πασιφανές παράδειγμα της επίδρασης των γυναικείων φυλετικών ορμονών στην επιληψία, το οποίο για αυτό το λόγο και αναλύεται εν συντομία

Ο όρος «καταμήνια επιληψία» υποδηλώνει ότι η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων αυξάνεται κατά τη διάρκεια ορισμένων φάσεων του έμμηνου κύκλου της γυναίκας ασθενούς. Η καταμήνια επιληψία μπορεί να εκδηλώνεται με οποιοδήποτε τύπο κρίσης ή επιληπτικού συνδρόμου, αλλά αναφέρεται και μελετάται συχνότερα σε εστιακές επιληψίες⁵⁸.

Ο μέσος όρος του έμμηνου κύκλου είναι 28 ημέρες, με την ημέρα 1 να είναι η πρώτη ημέρα της εμμηνόρροιας και την ωορρηξία να λαμβάνει χώρα κατά την ημέρα 14 (επίσης αναφέρεται ως ημέρα -14, δηλαδή 14^η ημέρα από την τελευταία μέρα του έμμηνου κύκλου, για να μπορεί να εφαρμοστεί σε κύκλους διαφορετικής διάρκειας)⁵⁸.

Ο έμμηνος κύκλος έχει δύο κύριες φάσεις: τη θυλακοειδή φάση (ημέρες 1 έως 14), η οποία συμβαίνει πριν την ωορρηξία και περιλαμβάνει τα γεγονότα ωρίμανσης και απελευθέρωσης του ωαρίου και την ωχρινική φάση (ημέρες -14 έως -1), η οποία προετοιμάζει το σώμα για έναν επόμενο έμμηνο κύκλο⁶¹. Στην Εικόνα 4.3 εμφανίζονται οι διακυμάνσεις των επιπέδων του κύριου οιστρογόνου, δηλαδή της οιστραδιόλης, καθώς και της προγεστερόνης, σε φυσιολογική έμμηνο ρύση, καθώς επίσης και σε ανώμαλο κύκλο χωρίς ωορρηξία, με ανεπαρκή ωχρινική φάση, και τις περιόδους που εμφανίζονται οι περισσότερες επιληπτικές κρίσεις, στους διάφορους υποτύπους (C1, C2, C3) καταμήνιας επιληψίας^{58,62}.



Εικόνα 4.4 Επίπεδα της προγεστερόνης και της οιστραδιόλης Α) σε φυσιολογικό έμμηνο κύκλο και Β) σε έμμηνο κύκλο με ανεπαρκή ωχρινική φάση. Πηγή: Pennell, P. B. (2013). "Pregnancy, epilepsy, and women's issues." *Continuum (Minneapolis, Minn)* 19(3 Epilepsy): 697-714.

Στον τύπο αυτό της επιληψίας, τα συμπτώματα φαίνεται να χειροτερεύουν όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων είναι σχετικά υψηλότερα από την προγεστερόνη, ή όταν τα επίπεδα των οιστρογόνων αλλάζουν ταχύτατα⁵⁸.

Η κατάσταση της καταμήνιας επιληψίας είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρουσα αν λάβει κανείς υπόψιν ότι περίπου το ένα τρίτο των γυναικών που πάσχουν από εστιακή επιληψία, πάσχουν από καταμήνια επιληψία⁶². Μάλιστα, η καταμήνια επιληψία είναι ένα παράδειγμα που καθιστά σαφή την επίδραση της αλλαγής των φυλετικών ορμονών στην εκδήλωση των επιληπτικών συμπτωμάτων, ανοίγοντας προοπτικές στην καλύτερη κατανόηση των γεγονότων που συμβαίνουν κατά την εγκυμοσύνη, στις επιληπτικές γυναίκες.

4.3 Αναπαραγωγική λειτουργία

Όπως προαναφέρθηκε και στην αρχή του κεφαλαίου, η αλληλεπίδραση εγκυμοσύνης και επιληψίας είναι αμφίδρομη. Έτσι, αξίζει να αναφερθεί στο σημείο αυτό, ότι όχι μόνο η εγκυμοσύνη επηρεάζει μία υπάρχουσα επιληψία, αλλά και η ύπαρξη της επιληψίας

μπορεί να επηρεάζει την αναπαραγωγική λειτουργία μιας γυναίκας ασθενούς, μεταβάλλοντας την ικανότητα σύλληψης και επιτυχούς ολοκλήρωσης μιας εγκυμοσύνης.

Στην κατεύθυνση αυτή, σε γυναίκες με επιληψία έχουν διαπιστωθεί στο παρελθόν μειωμένη λίμπιντο ⁶³, στειρότητα ⁶⁴, και πρόωμη εμμηνόπαυση ⁶⁵, ιδίως σε γυναίκες ασθενείς που λαμβάνουν ΑΕΦ.

Δυστυχώς, η άμεση επίδραση της επιληψίας και των σχετικών εγκεφαλικών δυσλειτουργιών στην αναπαραγωγική ικανότητα και τα επίπεδα των γυναικείων στεροειδών ορμονών, είναι δύσκολο να διακριθεί από τα αποτελέσματα της λήψης ΑΕΦ ⁵⁸. Παρόλα αυτά, υπογοναδισμός (ανεπάρκεια φυσιολογικής λειτουργίας του όρχεος και της ωοθήκης) εξαιτίας της μη φυσιολογικής λειτουργίας του υποθαλάμου στην έκκριση της GnRH, έχει περιγραφεί τόσο σε γυναίκες όσο και άντρες με επιληψία ^{58,66,67}.

Η εκλυτική ορμόνη της γοναδοτροπίνης (GnRH) παράγεται από μικρό αριθμό κυττάρων που βρίσκονται στην προοπτική περιοχή του υποθαλάμου και ελέγχει τη δραστηριότητα των ωοθηκών μέσω της εναλλασσόμενης έκκρισής της και της διέγερση της απελευθέρωσης των ορμονών της υπόφυσης, της θυλακιοτρόπου ορμόνης (FSH) και της ωχρινοτρόπου ορμόνης (LH) ⁵⁸.

Αυτός ο πληθυσμός κυττάρων που εκκρίνουν GnRH μπορεί να τραυματιστεί από τις επιληπτικές κρίσεις, όπως έχει διαπιστωθεί σε μοντέλο τρωκτικών ⁵⁹. Επιπλέον, μελέτες σε άνθρωπο έχουν αποδείξει ότι τα επιληπτικά σύνδρομα του κροταφικού λοβού σχετίζονται με διαφορετικά πρότυπα αναπαραγωγικής δυσλειτουργίας. Μάλιστα, σε μια έρευνα σε ασθενείς με μονόπλευρη επιληψία του κροταφικού λοβού, η εκπόλωση της περιοχής αυτής συνδέθηκε με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης πολυκυστικών ωοθηκών, καθώς και υποθαλάμιο υπογοναδισμό ⁶⁷.

Τα ΑΕΦ μεταβάλλουν άμεσα τα επίπεδα των θηλυκών στεροειδών ορμονών και προκαλούν παραγωγή σφαιρικών που δεσμεύουν τις φυλετικές ορμόνες στο αίμα, μειώνοντας έτσι τόσο τα ενδογενή βιολογικά ενεργά (ελεύθερα) επίπεδα των αναπαραγωγικών ορμονών στον ορό, όσο και τα εξωγενή τους επίπεδα σε περίπτωση χορήγησης αντισυλληπτικών σκευασμάτων ⁵⁹.

Η δράση αυτή των ΑΕΦ μπορεί να επηρεάσει επίσης τη σεξουαλική λειτουργία. Σε μια μελέτη της σεξουαλικής λειτουργίας και των επιπέδων των φυλετικών ορμονών σε γυναίκες με επιληψία, που λαμβάναν ΑΕΦ που επάγουν μεταβολικά ένζυμα, είχαν στατιστικά υψηλότερα ποσοστά σεξουαλικής δυσλειτουργίας και χαμηλότερη σεξουαλική διέγερση ⁶⁸. Η σεξουαλική δυσλειτουργία των γυναικών με επιληψία έχουν πολυπαραγοντικά αίτια, αλλά το είδος του ΑΕΦ που επιλέγεται για τη θεραπεία αποτελεί συνήθως παράγοντα συνεισφοράς, ο οποίος μπορεί εύκολα να τροποποιηθεί. Σε αυτό το πλαίσιο, τα ΑΕΦ που δεν λειτουργούν μέσω επαγωγής κάποιου ενζύμου, φαίνεται να είναι λιγότερο επιβλαβή, όσον αφορά την σεξουαλική και αναπαραγωγική λειτουργία ⁶⁸.

4.4 Η επιληψία στην εγκυμοσύνη

Η επιληψία αποτελεί την πιο κοινή νευρολογική διαταραχή που απαιτεί συνεχή θεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης και τα ΑΕΦ αποτελούν δυστυχώς από τα συνηθέστερα φάρμακα με χρόνια τερατογόνο δράση⁵⁸.

Κατά προσέγγιση, μισό εκατομμύριο γυναίκες με επιληψία, βρίσκονται σε αναπαραγωγική ηλικία στις Ηνωμένες Πολιτείες και τρεις έως πέντε στις 1000 γεννήσεις θα αφορούν μητέρες με επιληψία⁶⁹. Ωστόσο, ο συνολικός αριθμός των νεογνών που εκτέθηκαν στη μήτρα σε ΑΕΦ είναι πιθανώς σημαντικά μεγαλύτερος, δεδομένης της χρήσης τους έναντι της κεφαλαλγίας, του έντονου πόνου και των διαταραχών της διάθεσης⁵⁸.

Η θεραπεία με ΑΕΦ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης αποτελεί μία επισφαλή πράξη, η οποία θα πρέπει να εξισορροπείται μεταξύ των τερατογόνων κινδύνων για το έμβryo και της διατήρησης του ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων της μητέρας. Ωστόσο, μητρώα εγκυμοσύνης και διάφορες προοπτικές μελέτες έχουν δώσει χρήσιμες πληροφορίες για τη βελτιστοποίηση της θεραπείας και την ασφάλεια του θηλασμού σε εγκυμονούσες γυναίκες με επιληψία^{58,69-80}.

Τα αποτελέσματα κλινικών μελετών, καθώς και οι πρακτικές παράμετροι της θεραπείας της επιληψίας που έχουν προταθεί και πρόσφατα ενημερωθεί από την Αμερικανική Ακαδημία Νευρολογίας (AAN) και την Αμερικανική Κοινότητα Επιληψίας (AES) αποτελούν σημαντική πηγή πληροφοριών και συμβουλευτικής σε εγκύους ασθενείς και γυναίκες-ασθενείς κατά τα αναπαραγωγικά τους έτη⁷⁷.

4.5 Μείζονες συγγενείς διαταραχές και περιορισμένης βαρύτητας ανωμαλίες

Οι απόγονοι των γυναικών με επιληψία που λαμβάνουν ΑΕΦ διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης μείζονων παραμορφωτικών συγγενών διαταραχών, καθώς και ανωμαλιών μικρότερης βαρύτητας. Ως ανωμαλίες μικρότερης βαρύτητας ορίζονται οι δομικές αποκλίσεις που δεν αποτελούν απειλή για την υγεία. Οι μικρότερης βαρύτητας ανωμαλίες επηρεάζουν το 6-20% των βρεφών που γεννιούνται από γυναίκες με επιληψία, ποσοστό περίπου 2,5 φορές μεγαλύτερο από αυτό του γενικού πληθυσμού⁵⁸. Αν και δεν επιφέρει άμεση συνέπεια για την υγεία, το εύρημα μιας μικρής ανωμαλίας θα πρέπει να αυξήσει την επαγρύπνηση υπέρ της υγείας και της καλής νευρολογικής ανάπτυξης του παιδιού⁵⁸.

Ως μείζονες συγγενείς παραμορφωτικές διαταραχές (ΜΠΣΔ) ορίζονται οι παραμορφωτικές ανωμαλίες μιας απαραίτητης για τη ζωή δομής, οι οποίες εμφανίζονται στη γέννηση και παρεμβαίνουν σημαντικά στη λειτουργικότητα ή απαιτούν σημαντική παρέμβαση⁵⁸. Οι προαναφερθείσες συγγενείς παραμορφώσεις εμφανίζονται στο γενικό πληθυσμό σε ποσοστό μεταξύ 1,6% και 3,2%, και οι γυναίκες με επιληψία που δεν λαμβάνουν ΑΕΦ παρουσιάζουν παρόμοια πιθανότητα εμφάνισης μιας τέτοιας ανωμαλίας. Παρόλα αυτά, για τις επιληπτικές γυναίκες που λαμβάνουν ΑΕΦ, το ποσοστό τέτοιων δυσπλασιών αυξάνεται κατά 2 με 3 φορές, φτάνοντας ποσοστά εμφάνισης μεταξύ 3.1 και 9%, αναλόγως με το είδος του φαρμάκου και το μέγεθος της έκθεσης⁸¹.

Πιο συγκεκριμένα, πολλές μεγάλες προοπτικές μελέτες υποδεικνύουν τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΠΣΔ, σε ποσοστό που φτάνει το 10.7%, σε βρέφη επιληπτικών γυναικών που κάνουν χρήση βαλπροϊκού οξέος ως μονοθεραπεία, σε σύγκριση με τους πληθυσμούς που δεν έχουν εκτεθεί στο βαλπροϊκό ή έχουν εκτεθεί σε άλλα ΑΕΦ που χρησιμοποιούνται ως μονοθεραπεία^{78,82,83}.

Η πολυθεραπεία με ΑΕΦ πιθανώς να αυξάνει επίσης τον κίνδυνο για ΜΠΣΔ αλλά ο κίνδυνος είναι πιο εμφανής αν περιλαμβάνεται στην πολυθεραπεία βαλπροϊκό⁸¹.

Επιπρόσθετα, μειωμένη γνωστική ικανότητα του απογόνου έχει αναφερθεί με κατά την πολυθεραπεία ΑΕΦ, καθώς και με τη χρήση βαλπροϊκού⁸⁴, φαινοβαρβιτάλης, και φαινυτοΐνης⁸¹ ως μονοθεραπεία.

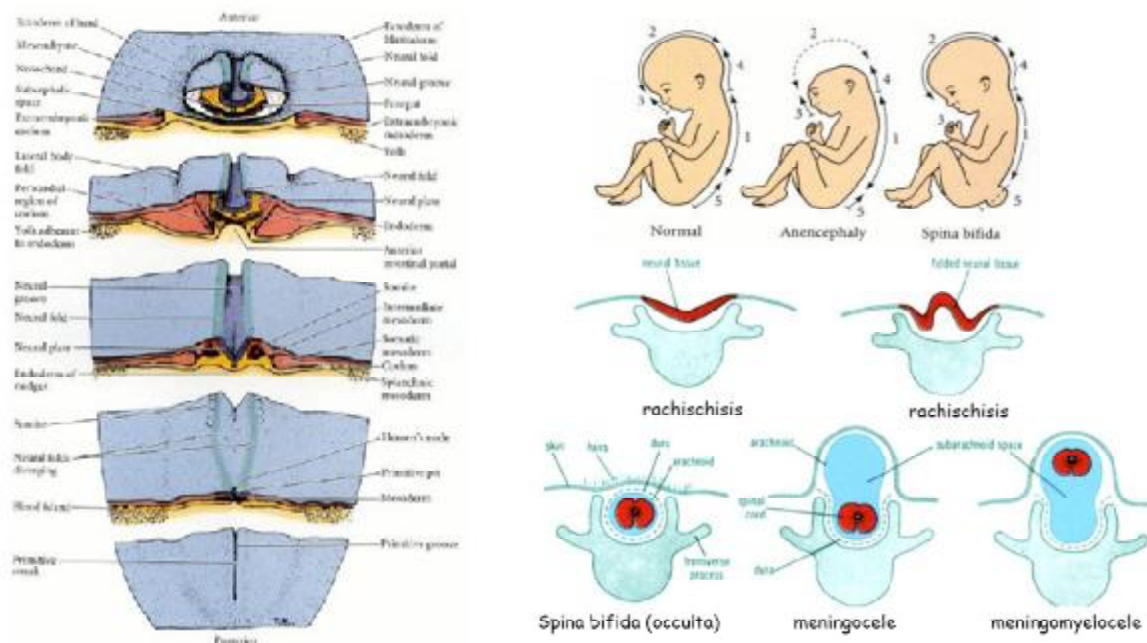
Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι το βαλπροϊκό θα πρέπει να αποφεύγεται οπωσδήποτε ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία.

Οι ΜΠΣΔ που συνήθως σχετίζονται με την έκθεση του εμβρύου σε ΑΕΦ περιλαμβάνουν τη συγγενή καρδιακή νόσο, την εμφάνιση σχιστίας χείλους ή υπερώας (Εικόνα 4.4), διάφορες ανωμαλίες του ουρογεννητικού συστήματος, καθώς και ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα⁵⁸. Μάλιστα, αξίζει να αναφερθεί ότι το κλείσιμο του νευρικού σωλήνα (Εικόνα 4.5) κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη, συμβαίνει συνήθως της τρίτης και της

τέταρτης εβδομάδας της κύησης, με αποτέλεσμα να είναι συνήθως πολύ αργά να γίνει αναπροσαρμογή του είδους και της δοσολογίας των λαμβανόμενων ΑΕΦ για την αποφυγή δυσμορφιών, όταν πλέον οι εγκυμονούσες ασθενείς συνειδητοποιήσουν ότι είναι έγκυοι ⁵⁸.



Εικόνα 4.4 Σχιστία χείλους (λαγοχειλία – αριστερά) και υπερώας (δεξιά) σε βρέφη. Πηγή: <http://www.nhs.uk/conditions/Cleft-lip-and-palate/Pages/Introduction.aspx>



Εικόνα 4.5 Σχηματισμός του νευρικού σωλήνα και κοινές δυσπλασίες. Πηγή: <https://www.humpath.com/spip.php?article12929>

Κοινές ανωμαλίες που προκύπτουν κατά το κλείσιμο του νευρικού σωλήνα αφορούν την ανεγκεφαλία (anencephaly), το σύνδρομο της δισχιδούς ράχης (spina bifida), την

μηνιγγοκήλη (meningocele) και τη μηνιγγομυελοκήλη (meningomyelocele) ⁸⁵ (Εικόνα 4.5).

Οι ανωμαλίες στη ανάπτυξη του νευρικού συστήματος των εμβρύων, στις γυναίκες που λαμβάνουν αντιεπιληπτικά φάρμακα, έχει αποδοθεί, τουλάχιστον εν μέρει, στην ανεπάρκεια φολικού οξέος, αφού τα αντιεπιληπτικά φάρμακα (π.χ. φαινυτοΐνη) αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό του φολικού ⁸⁶. Η ίδια ανεπάρκεια προκαλεί επίσης και μακροαναιμία στην εγκυμονούσα. Παρόλα αυτά, η εξωγενής χορήγηση φολικού, αυξάνει την ενεργότητα των μικροσωματικών ηπατικών ενζύμων οδηγώντας έτσι σε αύξηση της κάθαρσης των αντιεπιληπτικών από το αίμα. Κατά συνέπεια, τόσο τα επίπεδα του φολικού, όσο και των αντιεπιληπτικών φαρμάκων θα πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά στην εγκυμοσύνη ^{69,87}.

4.6 Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα ως μονοθεραπεία στην εγκυμοσύνη

Οι πληροφορίες σχετικά με τους κινδύνους που επιφέρει η λήψη ΑΕΦ για την εμφάνιση ΜΠΣΔ έχουν αυξηθεί δραματικά κατά τη διάρκεια των τελευταίων 2 δεκαετιών ⁵⁸. Δεδομένα που λαμβάνονται από μεγάλα προοπτικά μητρώα εγκυμοσύνης ^{74,76}, έχουν αποδείξει αξιοσημείωτα και επαναλήψιμα ευρήματα για πολλά ΑΕΦ.

Στην παρούσα παράγραφο θα συνοψιστούν τα σημαντικότερα συμπεράσματα σχετικά με τις οδηγίες και τους κινδύνους λήψης των ΑΕΦ κατά το πρώτο τρίμηνο της εγκυμοσύνης, σχετικά με την πιθανότητα εμφάνισης ΜΠΣΔ ⁸⁷.

Βαλπροϊκό οξύ

Η έκθεση σε βαλπροϊκό οξύ φαίνεται να επιφέρει τον υψηλότερο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών δυσπλασιών του εμβρύου, σε σχέση με την λήψη καρβαμαζεπίνης, φαινυτοΐνης ή λαμοτριγίνης ^{81,82,84}, όσο και συγκριτικά με γυναίκες που δεν έλαβαν ΑΕΦ ^{83,87,88}.

Αξίζει να αναφερθεί, ότι υπάρχει διαπιστωμένη σχέση μεταξύ της δόσης του χορηγούμενου βαλπροϊκού οξέος και του κινδύνου εμφάνισης ΜΠΣΔ, με τον αυξημένο κίνδυνο να εμφανίζεται σε δόσεις μεγαλύτερες των 1000mg την ημέρα ⁸⁹⁻⁹¹.

Οι κύριες ΜΠΣΔ που σχετίζονται με τη χρήση του βαλπροϊκού οξέος κατά την εγκυμοσύνη αφορούν ανωμαλίες του νευρικού σωλήνα, με κύριο το σύνδρομο της δισχιδούς ράχης ⁹², γνωστικές ανωμαλίες, υποσπαδία, μία ανωμαλία της ουρήθρας των αρσενικών νεογνών, καθώς και καθυστέρηση της ανάπτυξης ^{83,84,93,94}.

Τα αποτελέσματα αυτά σχετικά με τη λήψη βαλπροϊκού οξέος φαίνεται να επαναλαμβάνονται είτε το φάρμακο χρησιμοποιείται ως μονοθεραπεία, είτε ως πολυθεραπεία (Pennell, 2008). Μάλιστα, η πλούσια βιβλιογραφία που υποστηρίζει ότι η

λήψη βαλπροϊκού οξέος στην εγκυμοσύνη επιφέρει το μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συγγενών ανωμαλιών στο έμβρυο, σε σχέση με άλλα ΑΕΦ είναι τόσο μεγάλη^{78,81-83,87,89-93,95}, που μπορεί κανείς να θεωρήσει αδιάσειστο το συμπέρασμα, ότι η λήψη βαλπροϊκού οξέος, θα πρέπει να αποφεύγεται ως αντιεπιληπτικό φάρμακο πρώτης γραμμής οποσδήποτε, ή, εάν η λήψη του είναι αναπόφευκτη, η δοσολογία του θα πρέπει να περιορίζεται κατά το δυνατό⁹⁵.

Η σημασία των δεδομένων αυτών, καθίσταται ακόμα μεγαλύτερη, αν λάβει κανείς υπόψιν ότι το βαλπροϊκό οξύ αποτελεί ένα από τα πιο κοινά ΑΕΦ πρώτης-γραμμής, χρησιμοποιείται ευρύτατα, ενώ λαμβάνεται επίσης για τη θεραπεία της ημικρανίας και της διπολικής διαταραχής, με προεκτάσεις της τερατογόνου δράσης του να αφορούν συνεπώς και γυναίκες που πάσχουν από άλλα νοσήματα πέραν της επιληψίας⁹⁵.

Καρβαμαζεπίνη

Η καρβαμαζεπίνη έχει αναφερθεί ότι κατέχει το μικρότερο κίνδυνο εμφάνισης ΜΠΣΔ στους απογόνους γυναικών με επιληψίας. Αν και υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την αύξηση της πιθανότητας εμφάνισης ΜΠΣΔ στους απογόνους γυναικών που έλαβαν καρβαμαζεπίνη, ιδίως σε πολυθεραπεία, η αύξηση αυτή θεωρείται μικρή σε σχέση με άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα⁸¹.

Οι κύριες ΜΠΣΔ που φαίνεται να συσχετίζονται με τη χρήση της καρβαμαζεπίνης, αφορούν ανωμαλίες του καρδιαγγειακού και ουρογεννητικού συστήματος, δισχιδή υπερώα, καθυστέρηση της ανάπτυξης και σύνδρομο δισχιδούς ράχης (το τελευταίο σε μικρό ποσοστό των νεογνών, της τάξης του 1%)^{81,89,96}.

Αξίζει να σημειωθεί ότι η επιστημονική άποψη σχετικά με την επικινδυνότητα της λήψης καρβαμαζεπίνης είναι διχογνωμικά. Έτσι, παρότι έχει αναφερθεί βάσει μεγάλων αρχείων δεδομένων για την εξέλιξη εγκυμοσυνών επιληπτικών γυναικών, ότι η λήψη καρβαμαζεπίνης δεν φαίνεται να αυξάνει σημαντικά τον κίνδυνο εμφάνισης ΜΠΣΔ⁷⁸, σε μια άλλη μελέτη αναφέρεται ότι υπάρχει 2 έως 10 φορές αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης ανωμαλιών του νευρικού σωλήνα σε γυναίκες με επιληψία που λαμβάνουν το φάρμακο, ομοίως με το βαλπροϊκό οξύ⁹⁷.

Παρόλα αυτά αναφέρεται επίσης, οι κίνδυνοι που σχετίζονται με την λήψη καρβαμαζεπίνης δεν είναι τόσο μεγάλοι όσο αυτοί που σχετίζονται με το βαλπροϊκό οξύ, ενώ η καρβαμαζεπίνη δε φαίνεται να σχετίζεται, στην εν λόγω μελέτη, με καθυστέρηση της ανάπτυξης ή άλλου τύπου ΜΠΣΔ⁹⁷.

Συνοψίζοντας, συμπεραίνουμε ότι η λήψη καρβαμαζεπίνης φαίνεται να είναι πράγματι ασφαλέστερη σε σχέση με τη λήψη άλλων ΑΕΦ, αν και χρειάζεται περαιτέρω μελέτη για τη διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων.

Φαινοβαρβιτάλη

Τα στοιχεία που συλλέχθηκαν από το Βορειοαμερικανικό Μητρώο Εγκυμοσύνης, αναφέρουν περιπτώσεις γυναικών που έλαβαν φαινοβαρβιτάλη, καθώς και την εξέλιξη της κάθε εγκυμοσύνης⁸¹. Από τα εν λόγω στοιχεία προέκυψε ότι στις 77 γυναίκες που έλαβαν φαινοβαρβιτάλη ως μονοθεραπεία, πέντε από τα βρέφη τους εμφάνισαν ΜΠΣΔ, με αποτέλεσμα η φαινοβαρβιτάλη να σχετίζεται με ποσοστό εμφάνισης τέτοιων δυσπλασιών τις τάξης του 6.5%, έναντι του αντίστοιχου 1.6% που εμφανίζεται στο γενικό πληθυσμό⁹⁸. Οι ανωμαλίες αυτές εκδηλώνονταν στα νεογνά έως την 5^η ημέρα μετά τη γέννηση. Στη μελέτη αυτή οι εν λόγω ανωμαλίες αφορούσαν μία περίπτωση λαγωχειλίας και 4 περιπτώσεις καρδιακών ανωμαλιών⁹⁸.

Ο αυξημένος κίνδυνος εμφάνισης καρδιακών ΜΠΣΔ στους απογόνους γυναικών που έλαβαν φαινοβαρβιτάλη στην εγκυμοσύνη φαίνεται να επιβεβαιώνεται και σε άλλες μελέτες^{88,94}. Μάλιστα, στη μία εξ αυτών⁸⁸, θετικός συσχετισμός μεταξύ της λήψης ΑΕΦ ως μονοθεραπεία και της εμφάνισης συγγενών δυσμορφιών (ΜΠΣΔ και ήπιων) προέκυψε επίσης για το βαλπροϊκό οξύ, την καρβαμαζεπίνη, τη φαινυτοΐνη και την πυριμιδόνη, ενώ αναφέρεται επίσης και πάλι, ότι το μεγαλύτερο κίνδυνο παρουσιάζει η λήψη βαλπροϊκού οξέος⁸⁸.

Φαινυτοΐνη

Τα δεδομένα σχετικά με τις αρνητικές επιδράσεις της φαινυτοΐνης στο νεογνό είναι επίσης αντιφατικά. Έτσι, άλλες μελέτες δείχνουν σχετικά μικρά ποσοστά αρνητικών επιδράσεων και εμφάνισης ΜΠΣΔ, ενώ άλλες μεγαλύτερα τέτοια ποσοστά⁸¹.

Το νεογνικό σύνδρομο της υδαντοΐνης, μία συγγενής πάθηση που σχετίζεται με ανωμαλίες του κρανίου, του προσώπου, της ανάπτυξης του σώματος, των δακτύλων και των νυχιών, αποτελεί ένα σύνδρομο το οποίο εμφανίζεται στο 5-10% των εμβρύων που εκτέθηκαν στην φαινυτοΐνη και, κατ' επέκταση, συσχετίζεται άμεσα με τη λήψη του ΑΕΦ αυτού⁸⁶. Το σύνδρομο αυτό εμφανίζεται σε απογόνους γυναικών που λάμβαναν φαινυτοΐνη είτε ως μονοθεραπεία, είτε, συχνότερα, ως πολυθεραπεία.

Άλλες ΜΠΣΔ που έχουν συσχετιστεί με την φαινυτοΐνη είναι οι συγγενείς ανωμαλίες της καρδιάς, του νευρικού σωλήνα (που συσχετίζεται με την ανεπάρκεια φολικού οξέος, όπως προαναφέρθηκε), η λαγωχειλία και η σχιστία υπερώας⁸⁶.

Επιπρόσθετα, η φαινυτοΐνη αλληλοεπιδρά με τη βιταμίνη Κ για το σχηματισμό των παραγόντων πήξης του αίματος II, VII, IX και X, και οδηγώντας έτσι σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγιών στο νεογνό και τη μητέρα⁸⁶.

Τέλος η φαινυτοΐνη αλληλοεπιδρά επίσης και με το μεταβολισμό της βιταμίνης D, οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο υπασβεσταιμίας και οστεομαλακίας στο νεογνό. Για το λόγο αυτό, οι εγκυμονούσες γυναίκες που λαμβάνουν φαινυτοΐνη ή άλλα ΑΕΦ με συναφείς δράσεις, θα πρέπει να είναι προσεκτικές και να λαμβάνουν συμπληρώματα τόσο φολικού οξέος, όσο και βιταμινών D και K, εάν απαιτείται ⁸⁶.

Λαμοτριγίνη

Η λαμοτριγίνη έχει συσχετιστεί με μικρή αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ΜΠΣΔ σε δόσεις μεγαλύτερες των 200mg ⁷⁸, ενώ σε μία άλλη μελέτη δε διαπιστώθηκε κανένας συσχετισμός μεταξύ ΜΠΣΔ και λήψης λαμοτριγίνης, τουλάχιστον μέχρι τη δόση 400mg ημερησίως, η οποία ήταν η ανώτατη η οποία αξιολογήθηκε ⁹⁹.

Συμπερασματικά, η λαμοτριγίνη θεωρείται ένα σχετικά ασφαλές ΑΕΦ κατά το διάστημα της εγκυμοσύνης, αν και απαιτείται περαιτέρω αξιολόγηση ⁷⁸.

Τοπιραμάτη

Δεδομένου ότι η τοπιραμάτη είναι ένα σχετικά πρόσφατο φάρμακο, υπάρχει σχετικά μικρότερος όγκος ερευνητικών δεδομένων σχετικά με την ασφάλειά της στην εγκυμοσύνη ⁷⁴.

Οι περισσότερες εξ αυτών καταλήγουν στο συμπέρασμα ότι ο κίνδυνος εμφάνισης ΜΠΣΔ με τη λήψη τοπιραμάτης είναι μικρός ⁷⁴ ή ανύπαρκτος ^{100,101}, τουλάχιστον όταν η τοπιραμάτη λαμβάνεται ως μονοθεραπεία, ενώ μπορεί να αυξάνεται λίγο, όταν το φάρμακο λαμβάνεται στα πλαίσια πολυθεραπείας ⁷⁴.

Παρόλο το μικρό ή καθόλου κίνδυνο εμφάνισης ΜΠΣΔ, όλες οι μελέτες φαίνεται να συμφωνούν ότι η τοπιραμάτη σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης σχιστίας χείλους, αν και το ποσοστό της αύξησης αυτής παραμένει αντιφατικό ^{74,100,101}.

4.7 Πολυθεραπεία

Στην προηγούμενη παράγραφο αναφέρθηκε επανειλημμένα, ότι η τερατογόνος δράση πολλών ΑΕΦ αυξάνεται, όταν τα ΑΕΦ αυτά δεν λαμβάνονται ως μονοθεραπεία, αλλά σε συνδυασμό με άλλα ΑΕΦ, μία κατάσταση που ονομάζεται πολυθεραπεία ⁸⁷.

Το γεγονός αυτό οδήγησε στη σύσταση, η μονοθεραπεία να προτιμάται από την πολυθεραπεία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Μάλιστα, θεωρείται ότι καλό είναι η μονοθεραπεία να επιτευχθεί έπειτα από προγραμματισμό, και πριν την εγκυμοσύνη, έτσι ώστε μέχρι την εγκυμοσύνη να έχει επιτευχθεί τόσο η μονοθεραπεία, όσο και ο καλός έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων ⁸⁷.

Ωστόσο, δεδομένα από το Βορειοαμερικανικό Μητρώο Εγκυμοσύνης προτείνουν ότι, όσον αφορά την πολυθεραπεία, δεν επιφέρουν όλοι οι συνδυασμοί ΑΕΦ τα ίδια αποτελέσματα ¹⁰².

Στη συγκεκριμένη μελέτη, αποδείχθηκε ότι η πολυθεραπείες καρβαμαζεπίνης και λαμοτριγίνης, οι οποίες περιλάμβαναν βαλπροϊκό οξύ, οδηγούσαν σε πολύ πιο αυξημένο ποσοστό εμφάνισης ΜΠΣΔ, εν αντιθέσει με τη λήψη λαμοτριγίνης ή καρβαμαζεπίνης ως μονοθεραπεία, ή/και τη χρήση του σε πολυθεραπεία σε συνδυασμό με άλλα ΑΕΦ πέραν του βαλπροϊκού ¹⁰².

4.8 Νευροαναπτυξιακές επιδράσεις

Ορισμένες μελέτες σχετικά με τις γνωστικές ικανότητες τέκνων γυναικών με επιληψία αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο νοητικής ανεπάρκειας, και ιδίως λεκτικής ικανότητας, που επηρεάζει το 1,4-6% των παιδιών των γυναικών με επιληψία, σε σύγκριση με το 1% του γενικού πληθυσμού ^{103,104}.

Διάφοροι παράγοντες φαίνεται να συμβάλλουν στα γνωστικά προβλήματα αυτά, συμπεριλαμβανομένων των ΑΕΦ. Πιο συγκεκριμένα, η λήψη βαλπροϊκού και η πολυθεραπεία φαίνεται να σχετίζονται ισχυρότερα με την εμφάνιση γνωστικών δυσλειτουργιών, ενώ η έκθεση στα ΑΕΦ κατά τη διάρκεια του τελευταίου τριμήνου μπορεί να είναι η πιο επίσημα ⁸¹. Μάλιστα, η μονοθεραπεία με βαλπροϊκό φαίνεται να σχετίζεται με την εμφάνιση αυτιστικών συνδρόμων στους απογόνους, με συχνότητα 7 φορές μεγαλύτερη από αυτή του γενικού πληθυσμού ⁵⁸.

Πέραν των ΑΕΦ, διάφοροι άλλοι παράγοντες έχουν συσχετιστεί με νοητική καθυστέρηση σε απογόνους επιληπτικών μητέρων, συμπεριλαμβανομένων των ίδιων των επιληπτικών κρίσεων, των διάφορων δυσπλασιών, του χαμηλού εκπαιδευτικού επιπέδου της μητέρας και της διαταραχής των σχέσεων μητέρων-παιδιών. Μάλιστα, είναι πιθανό ότι αυτοί οι παράγοντες κινδύνου δεν επιφέρουν μόνο προσθετική, αλλά και δυνητικά συνεργιστική δράση. ⁸¹.

Οι επιληπτικές κρίσεις της μητέρας κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να οδηγήσουν σε τραυματισμό του νευρικού συστήματος, τόσο της μητέρας, όσο και του εμβρύου, γεγονός που εξηγεί μερικώς την πιθανότητα εμφάνισης νοητικής υστέρησης μετέπειτα στη ζωή του παιδιού ^{84,103}.

Όσον αφορά τα ΑΕΦ, φαίνεται ότι μπορεί να προκαλούν νοητική υστέρηση με ποικίλους μηχανισμούς. Πιο συγκεκριμένα, η κατασταλτική τους δράση επί του νευρικού συστήματος, μέσω καταστολής των διεγερτικών NMDA υποδοχέων και ενεργοποίησης των κατασταλτικών υποδοχέων του GABA, μπορεί να αναστέλλει τη φυσιολογική

διεγερσιμότητα του εμβρυϊκού νευρικού συστήματος, η οποία είναι κρίσιμη για τη σωστή ανάπτυξή του ¹⁰³.

Επιπλέον, όπως προαναφέρθηκε, πολλά αντιεπιληπτικά όπως η φαινυτοΐνη, η φαινοβαρβιτάλη, το βαλπροϊκό οξύ και η πυριμιδόνη, μπορεί να αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό του φολικού οξέος και να οδηγούν σε ανεπάρκεια φολικού, η οποία επηρεάζει δυνητικά την ανάπτυξη του νευρικού συστήματος του εμβρύου ¹⁰³. Η πρόταση αυτή υποστηρίζεται από το γεγονός ότι η λήψη συμπληρώματος φολικού οξέος κατά τη σύλληψη και την εγκυμοσύνη φαίνεται να μειώνει τον κίνδυνο εμφάνισης αυτιστικών συνδρόμων στα παιδιά γυναικών που έπαιρναν βαλπροϊκό κατά την εγκυμοσύνη ⁵⁸

Τέλος, όπως θα αναλυθεί και παρακάτω, τα ΑΕΦ μπορεί να επηρεάσουν την καρδιακή λειτουργία του εμβρύου, οδηγώντας σε φαινόμενα που ομοιάζουν με την ισχαιμία και την υποξία. Αυτό έχει ως αποτέλεσμα πιθανώς την ανάπτυξη ελευθέρων ριζών οξυγόνου, γεγονός που μπορεί να συμβάλλει στην ανάπτυξη συγγενών καρδιακών και νευρικών δυσπλασιών και να προκαλέσει βλάβες στο νευρικό σύστημα ¹⁰³.

4.9 Επιπλοκές στα νεογνά – Εμβρυϊκός θάνατος και αποβολές

Σχετικά πρόσφατες αναφορές υποδηλώνουν ότι μπορεί να υπάρχει αυξημένος κίνδυνος για την εμφάνιση επιπλοκών στα νεογνά τέκνα γυναικών με επιληψία που λαμβάνουν ΑΕΦ⁸⁷. Πιο συγκεκριμένα, τα νεογνά αυτά εμφανίζουν αυξημένο κίνδυνο να έχουν μικρό μέγεθος για την εμβρυϊκή τους ηλικία, σε ποσοστό περίπου διπλάσιο του γενικού πληθυσμού. Ακόμα, τα νεογνά αυτά έχουν αυξημένο κίνδυνο να επιτύχουν κατά τη δοκιμασία Apgar, βαθμολογία μικρότερη του 7, στο 1^ο λεπτό της ζωής τους⁸⁷. Η δοκιμασία Apgar, αποτελεί ένα σύντομο τεστ αξιολόγησης της υγείας του νεογνού, που εξετάζει παραμέτρους όπως το χρώμα του, ο καρδιακός παλμός, τα αντανακλαστικά, η κινητικότητα και η προσπάθεια αναπνοής. Η βαθμολογία μικρότερη του 7 δηλώνει κατάσταση υγείας εκτός των φυσιολογικών ορίων ¹⁰⁵.

Επιπρόσθετα, οι επιληπτικές κρίσεις σε γυναίκες με επιληψία κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού ή γέννησης ελλιποβαρούς βρέφους για την ηλικία του ¹⁰⁶.

Ακόμα, μια δευτερογενής ανάλυση των νεογνικών επιπλοκών σε επιληπτικές γυναίκες, έδειξε ότι οι κίνδυνοι των επιπλοκών αυτών φαίνεται να διαφέρουν μεταξύ των ΑΕΦ που λαμβάνονται από την εγκυμονούσα. Πιο συγκεκριμένα, το ποσοστό βρεφών που γεννήθηκαν με χαμηλό βάρος για την ηλικία κύησής τους ήταν υψηλότερο κατά τη λήψη βαλπροϊκού και καρβαμαζεπίνης, ενώ οι μειωμένες βαθμολογίες Apgar 1 λεπτού παρατηρήθηκαν συχνότερα κατά τη λήψη φαινυτοΐνης και βαλπροϊκού ¹⁰⁷.

Ο εμβρυϊκός θάνατος (απώλεια εμβρύου σε ηλικία άνω των 20 εβδομάδων κύησης) είναι ένας ακόμη κίνδυνος που εμφανίζεται στις γυναίκες με επιληψία ¹⁰⁸. Οι αναφερόμενες

τιμές θνησιγένειας κυμαίνονται μεταξύ 1,3% και 14,0% σε σύγκριση με ποσοστά 1,2-7,8% για τις γυναίκες χωρίς επιληψία ¹⁰⁴. Το ίδιο ισχύει και για τα περιγεννητικά θανάτου του νεογνού. Τέλος, οι αυθόρμητες αποβολές (απώλεια εμβρύου πριν τις 20 εβδομάδες κύησης) μπορεί να παρουσιάζονται συχνότερα, αν και στοιχεία από διαφορετικές μελέτες ποικίλλουν σημαντικά ^{81,109}.

4.10 Λήψη διατροφικών συμπληρωμάτων Φολικού οξέος και Βιταμίνης K και Βιταμίνης D

Είναι γενικά αποδεκτό ότι η λήψη πολυβιταμινών και ιδιαίτερα φολικού οξέος κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να προστατεύσει το έμβryo από την εμφάνιση ΜΠΣΔ και ιδιαίτερα αυτών του νευρικού σωλήνα ¹¹⁰. Αυτό γιατί ορισμένα ΑΕΦ (φαινοτοϊνη, φαινοβαρβιτάλη, βαλπροϊκό οξύ, πυριμιδόνη), αλληλεπιδρούν με το μεταβολισμό του φολικού οξέος και μπορεί να οδηγήσουν σε ανεπάρκεια φολικού ¹⁰³. Το φολικού οξύ αποτελεί συνένζυμο απαραίτητο για την ανάπτυξη των λευκών και ερυθρών αιμοσφαιρίων, καθώς και για την καλή λειτουργία του κεντρικού νευρικού συστήματος ¹¹¹, και ενδέχεται να συσχετίζεται με μειωμένο κίνδυνο εμφάνισης ΜΠΣΔ ¹¹².

Μια γενικά αποδεκτή πρακτική, όπως προαναφέρθηκε, αφορά τη χρήση του συμπληρώματος φολικού οξέος πριν από τη σύλληψη και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σε γυναίκες που λαμβάνουν ΑΕΦ ⁸¹.

Ωστόσο, τα αποδεδειγμένα οφέλη του φολικού οξέος βασίζονται σε μελέτες που έχουν διεξαχθεί σε γυναίκες χωρίς επιληψία στο γενικό πληθυσμό ή γυναίκες, οι απόγονοι των οποίων παρουσιάζουν υψηλό κίνδυνο για δυσπλασίες του νευρικού σωλήνα, με θετικό οικογενειακό ιστορικό ⁸¹.

Οι ειδικά σχεδιασμένες μελέτες για τον προσδιορισμό των επιδράσεων της έκθεσης του εμβρύου σε ΑΕΦ, απέτυχαν να αποδείξουν συστηματικά την προστατευτική επίδραση της χορήγησης φολικού, έναντι των ΜΠΣΔ ^{110,113}, γεγονός που θα μπορούσε να οφείλεται είτε στην ανικανότητα του φολικού οξέος να επηρεάσει τους τερατογόνους μηχανισμούς του ΑΕΔ ή, ενδεχομένως, στη συνταγογράφηση ανεπαρκών δόσεων φολικού οξέος. Παρόλα αυτά, έχει δείχθει συσχέτιση μεταξύ χαμηλών συγκεντρώσεων φολικού οξέος στο αίμα μικρότερων των 4.4 nmol/L και νεογνικής δυσπλασίας ¹¹⁴.

Ωστόσο, δεδομένου του αποδεδειγμένου οφέλους του φολικού οξέος σε άλλους πληθυσμούς, όλες οι γυναίκες με επιληψία και δυνατότητα τεκνοποίησης θα πρέπει να λαμβάνουν συμπλήρωμα φολικού οξέος τουλάχιστον 0,4 mg ημερησίως ⁸¹.

Ένα άλλο ζήτημα που αφορά τόσο το έμβryo/νεογνό όσο και την εγκυμονούσα μητέρα, αφορά την υγεία των οστών.

Επιπλέον, έχειδειχθεί ότι η λήψη ΑΕΦ που έχουν την ικανότητα να επάγουν ένζυμα, όπως η καρβαμαζεπίνη, η φαινοβαρβιτάλη και η τοπιραμάτη, μπορεί να επάγουν τα εμβρυϊκά ηπατικά ένζυμα, οδηγώντας σε εξάντληση των επιπέδων της βιταμίνης Κ στο έμβρυο και οδηγώντας σε αυξημένο κίνδυνο αιμορραγίας στα νεογνά ¹¹⁵.

Για το λόγο αυτό, παλαιότερες κατευθυντήριες γραμμές συνιστούσαν τη χορήγηση από το στόμα 10 ή 20mg βιταμίνης Κ, στις επιληπτικές γυναίκες που λάμβαναν ΑΕΦ, κατά τη διάρκεια του τελευταίου μήνα της κύησης ¹¹⁵.

Ωστόσο, μια πιο πρόσφατη ανασκόπηση των μελετών δεν παρέχει σαφή απάντηση ως προς το αν υπάρχει αυξημένος κίνδυνος αιμορραγικής νόσου στα νεογννήτα των γυναικών αυτών, υπό το πρίσμα της τρέχουσας πρακτικής της χορήγησης 1 mg βιταμίνης Κ₁ παρεντερικά σε όλα τα νεογνά ανεξαιρέτως ^{81,115}.

Τέλος, η βιταμίνη D αποτελεί επίσης μία βιταμίνη, ο μεταβολισμός της οποίας διαταράσσεται από τη λήψη ορισμένων ΑΕΦ και ιδίως της φαινοτοΐνης, εξαιτίας της επαγωγής των ενζύμων του κυτοχρώματος Ρ450 από τα ΑΕΦ αυτά ⁵⁸. Μέσω της διαταραχής αυτής, τα εν λόγω ΑΕΦ αναστέλλουν την εντερική απορρόφηση του ασβεστίου στις εγκύους γυναίκες, με αποτέλεσμα τον αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης οστεοπόρωσης, οστεομαλακίας και υπασβεστιαϊμίας στην εγκυμονούσα ⁸⁶.

Επιπλέον, τα μειωμένα επίπεδα βιταμίνης D στη μητέρα μπορεί να οδηγήσουν σε χαμηλά επίπεδα βιταμίνης D και ασβεστίου στο έμβρυο, αυξάνοντας έτσι τον κίνδυνο για νεογνική υπασβεστιαϊμία ⁸⁶.

Τα περισσότερα βρέφη με υπασβεστιαϊμία είναι ασυμπτωματικά και η πρόιμη ήπια υπασβεστιαϊμία συχνά επιλύεται χωρίς θεραπεία. Εάν η μητέρα δεν έχει λάβει συμπληρωματική χοληκαλσιφερόλη (προ-προβιταμίνη D) κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης ή όταν το βρέφος αρχίζει να έχει κλινικά συμπτώματα όπως το τρέμουλο, θα πρέπει να προσδιορίζονται τα επίπεδα ασβεστίου στο αίμα του βρέφους. Επειδή ο νεογνικός τρόμος (τρέμουλο) μπορεί επίσης να συμβεί λόγω υπογλυκαιμίας, θα πρέπει επίσης να προσδιορίζεται ταυτόχρονα και η γλυκόζη στο αίμα, ώστε να βρεθεί η ακριβής αιτία του συμπτώματος ⁸⁶.

Για να μειωθεί ο κίνδυνος νεογνικής υπασβεστιαϊμίας, η έγκυος θα πρέπει να λαμβάνει συμπληρώματα χοληκαλσιφερόλης δοσολογίας 400 IU ημερησίως καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, ώστε να αποτραπούν πιθανές διαταραχές στα επίπεδα της βιταμίνης D και της απορρόφησης ασβεστίου. ⁸⁶

4.11 Οι επιληπτικές κρίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης

Η επίδραση της εγκυμοσύνης στη συχνότητα των κρίσεων είναι μεταβλητή. Περίπου 20-33% των εγκύων ασθενών εμφανίζουν αύξηση της συχνότητας των επιληπτικών κρίσεων, το 7-25% μείωση και 50-83% δεν παρουσιάζουν σημαντική αλλαγή¹¹⁶.

Οι φυσιολογικές αλλαγές και οι ψυχοκοινωνικές προσαρμογές που συνοδεύουν την εγκυμοσύνη μπορούν να μεταβάλλουν τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων. Αυτό μπορεί να συμβεί εξαιτίας μίας πληθώρας παραγόντων συμπεριλαμβανομένων των μεταβολών των συγκεντρώσεων των γυναικείων φυλετικών ορμονών του φύλου, των φαρμακοκινητικών μεταβολών του μεταβολισμού των ΑΕΦ, της στέρησης του ύπνου και του νέου στρες⁸¹.

Επιπλέον, η μη συμμόρφωση με τη φαρμακευτική αγωγή είναι συχνή κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εν μέρει λόγω ανεπαρκούς ενημέρωσης και συμβουλευτικής των ασθενών¹¹⁷. Για το λόγο αυτό, η σωστή ενημέρωση των εγκυμονουσών ασθενών σχετικά με τους κινδύνους των ΑΕΦ, έναντι των κινδύνων των επιληπτικών κρίσεων για τις ίδιες και τα έμβρυά τους, μπορεί να είναι πολύ χρήσιμες για τη διασφάλιση της συμμόρφωσής τους κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης.

Στο πλαίσιο αυτό, πράγματι, οι γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις μπορεί να προκαλέσουν υποξία, τόσο στη μητέρα, όσο και στο έμβρυο, θέτοντας σε κίνδυνο τις ζωές και των δύο¹⁰⁸.

Επιπλέον, έχουν αναφερθεί ενδοκρανιακές αιμορραγίες στο έμβρυο και επίσης αποβολές και θνησιγένειες μετά από μόνο ένα περιστατικό γενικευμένης τονικο-κλονικής κρίσης¹¹⁸. Το γεγονός αυτό είναι λογικό, αφού μία απλή σύντομη τονικο-κλονική κρίση προκαλεί μείωση του εμβρυϊκού καρδιακού ρυθμού για περισσότερο από 20 λεπτά, ενώ μακρύτερης διάρκειας ή επαναλαμβανόμενες τονικο-κλονικές κρίσεις είναι ακόμα πιο επικίνδυνες τόσο για το έμβρυο όσο και για τη μητέρα⁸¹.

Τα σπασμωδικά επεισόδια διάρκειας άνω των 30 λεπτών (status epilepticus)⁷, είναι σπάνια στις εγκυμονούσες, αλλά όταν συμβαίνουν, συσχετίζονται με δραματικά αυξημένα ποσοστά θνησιμότητας τόσο του εμβρύου, όσο και της μητέρας αν και νεότερα δεδομένα δεν κατάφεραν να επαναλάβουν την παρατήρηση αυτή¹¹⁶.

Δεν είναι τόσο ξεκάθαρο ποια είναι τα αποτελέσματα των μη σπασμωδικών κρίσεων στο αναπτυσσόμενο έμβρυο. Οι κρίσεις αυτές έχει αναφερθεί ότι μπορεί να συσχετίζονται με παρατεταμένη συστολή της μήτρας και επιβράδυνση του καρδιακού ρυθμού του εμβρύου για μερικά λεπτά, ή/και να προκαλέσουν τραυματισμό, ο οποίος μπορεί να οδηγήσει σε ρήξη των εμβρυϊκών μεμβρανών, αυξημένο κίνδυνο μόλυνσης, πρόωρο τοκετό, αποκόλληση του πλακούντα, ακόμη και εμβρυϊκό θάνατο⁸¹.

Οι περιορισμοί για την αποφυγή της οδήγησης και του να ανεβαίνει η εγκυμονούσα σε μεγάλο ύψος θα πρέπει να ενισχύονται ιδιαίτερα στις επιληπτικές γυναίκες, εξαιτίας του κινδύνου ατυχήματος σε περίπτωση ταυτόχρονης εκδήλωσης επιληπτικής κρίσης. Ακόμα, αξίζει να αναφερθεί ότι μια επανεμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων σε μια γυναίκα που είχε προηγουμένως τις κρίσεις υπό έλεγχο, μπορεί, πέραν του κινδύνου της υγείας αυτής και του εμβρύου, να επιφέρει αξιοσημείωτα ψυχοκοινωνικά αποτελέσματα⁸¹.

Για τους παραπάνω λόγους, καθίσταται σαφές, ότι η λήψη ΑΕΦ, παρότι κατέχει κάποιους κινδύνους, δεν θα πρέπει να εγκαταλείπεται κατά την εγκυμοσύνη, δεδομένου ότι οι ίδιες οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να επιφέρουν χειρότερα αποτελέσματα. Συνεπώς, αυτό που θα πρέπει να αλλάζει, είναι το είδος, το σχήμα και η δοσολογία τους, ώστε να εξασφαλιστεί καλός έλεγχος των κρίσεων, με το μικρότερο δυνατό κίνδυνο για τη μητέρα και το έμβρυο. Για τα παραπάνω, χρειάζεται συνεπώς η καλή διάθεση και συμμόρφωση της μητέρας, συνεπώς η συμβουλευτική είναι απαραίτητη, για τη σωστή καθοδήγησή της εγκυμονούσας επιληπτικής ασθενούς.

4.12 Φαρμακοκινητική και διαχείριση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στην εγκυμοσύνη

Η διατήρηση της διαχείρισης των επιληπτικών κρίσεων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης εξαρτάται από τη διατήρηση των θεραπευτικών συγκεντρώσεων των λαμβανόμενων ΑΕΦ στο αίμα της εγκύου⁵⁸. Η θεραπευτική συγκέντρωση-στόχος θα πρέπει να προσδιορίζεται εξατομικευμένα στην κάθε ασθενή, στη φάση της προετοιμασίας πριν τη σύλληψη (ώστε να έχει επιτευχθεί μονοθεραπεία και αποτελεσματικός έλεγχος των κρίσεων μέχρι την εγκυμοσύνη, όπως προαναφέρθηκε), με βάση τόσο το ιστορικό της ασθενούς, όσο και τις προηγούμενες συγκεντρώσεις αναφοράς των ΑΕΦ στο αίμα της, πριν την εγκυμοσύνη⁵⁸.

Κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η φαρμακοκινητική των περισσότερων ΑΕΦ μεταβάλλεται αισθητά (Πίνακας 4.1). Κατά συνέπεια, η δοσολογία των ΑΕΦ στην εγκυμοσύνη καθίσταται σύνθετη και απαιτεί εντατική προσοχή. Η κάθαρση (απομάκρυνση από τον οργανισμό) των περισσότερων ΑΕΦ αυξάνεται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με αποτέλεσμα τη μείωση των συγκεντρώσεών τους στον ορό του αίματος^{69,106}.

Αρκετοί φυσιολογικοί παράγοντες συμβάλλουν στην μείωση των επιπέδων των ΑΕΦ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, συμπεριλαμβανομένων των κάτωθι⁵⁸:

- Ø Επαγωγή των ηπατικών ενζύμων μέσω της αύξησης γυναικείων φυλετικών στεροειδών ορμονών (οιστρογόνα, προγεστερόνη) και κατά συνέπεια, αύξηση του ρυθμού μεταβολισμού των ΑΕΦ.

- Ø Αύξηση του όγκου κατανομής των ΑΕΦ, της κατανομής τους δηλαδή στο σώμα της εγκύου, με αποτέλεσμα τη μείωση της συγκέντρωσής τους στο αίμα.
- Ø Το παραπάνω συμβαίνει εξαιτίας της μείωσης της αλβουμίνης και των α1-όξινων γλυκοπρωτεϊνών στο πλάσμα, που φυσιολογικά δεσμεύουν τα ΑΕΦ στην κυκλοφορία, αποτρέποντας την κατανομή τους στο σώμα.
- Ø Αύξηση της νεφρικής ροή αίματος που οδηγεί σε ταχύτερη κάθαρση των ΑΕΦ.
- Ø Αλλοιώσεις στην απορρόφηση φαρμάκων.

Antiepileptic Drug	Reported Increases in Clearance	Reported Decreases in Total Concentrations	Reported Changes in Free Antiepileptic Drugs or Metabolites
Phenytoin	19%–150%	60%–70%	Free phenytoin clearance increased in trimester 3 by 25%; free phenytoin concentration decreased by 16%–40% in trimester 3
Carbamazepine	-11%–27%	0%–12%	No change
Phenobarbital	60%	55%	Decrease in free phenobarbital concentration by 50%
Primidone	Inconsistent	Inconsistent	Decrease in derived phenobarbital concentrations, with lower phenobarbital/primidone ratios
Valproic acid	Increased by trimesters 2 and 3	No reports	No change in clearance of free valproic acid Free fraction increased by trimesters 2 and 3
Ethosuximide	Inconsistent	Inconsistent	
Lamotrigine	65%–230%, substantial interindividual variability	No reports	89% increase in clearance of free lamotrigine
Oxcarbazepine	No reports	Monohydroxy derivative of oxcarbazepine and active moiety decreased by 36%–61%	No reports
Levetiracetam	243%	60% by trimester 3	No reports

^a Reprinted from Pennell PB, Hovinga CA, Int Rev Neurobiol.³⁹ © 2012, with permission from Elsevier. www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0074774208000135.

Πίνακας 4.1 Μεταβολές στην κάθαρση ή/και τη συνολική συγκέντρωση των ΑΕΦ, κατά την εγκυμοσύνη, βάση σύνοψης της υπάρχουσας βιβλιογραφίας. Πηγή: Pennell, P. B. (2013). "Pregnancy, epilepsy, and women's issues." *Continuum (Minneapolis, Minn)* 19(3 Epilepsy): 697-714.

Η αναθεώρηση των συνιστομένων πρακτικών διαχείρισης των εγκυμονούντων επιληπτικών γυναικών της AAN-AES το 2009 κατέληξε στο συμπέρασμα ότι η εγκυμοσύνη προκαλεί αύξηση της κάθαρσης και μείωση της συγκέντρωσης της λαμοτριγίνης, της φαινυτοΐνης και σε μικρότερη έκταση της καρβαμαζεπίνης και μειώνει τα επίπεδα της λεβετιρασετάμης και του ενεργού μεταβλητή της οξκαρβαζεπίνης ⁶⁹.

Ο αυξημένος ρυθμός κάθαρσης της λαμοτριγίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης υπερβαίνει το ρυθμό κάθαρσης που περιγράφεται για τα περισσότερα παλαιότερα ΑΕΦ επειδή η λαμοτριγίνη μεταβολίζεται κυρίως μέσω ηπατικής γλυκουρονιδίωσης. Το ένζυμο που καταλύει την εν λόγω αντίδραση είναι ιδιαίτερα ευαίσθητο στην ενεργοποίηση κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης⁸¹, λόγω των άμεσων επιδράσεων των αυξημένων γυναικείων φυλετικών ορμονών επί αυτού. Η συνολική κάθαρση της λαμοτριγίνης αυξάνεται καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, με μέγιστο ρυθμό κατά το τρίτο τρίμηνο. Η συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων φαίνεται να αυξάνεται σημαντικά όταν τα επίπεδα λαμοτριγίνης μειωθούν στο 65% της αρχικής τους θεραπευτικής συγκέντρωσης (πριν την εγκυμοσύνη), υποστηρίζοντας την υπάρχουσα σύσταση υπέρ της στενής παρακολούθησης των επιπέδων των ΑΕΦ, τα επίπεδα των οποίων κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης¹¹⁹.

Επιπροσθέτως, αξίζει να αναφερθεί ότι η φαρμακοκινητική και, κατά συνέπεια, η συγκέντρωση των ΑΕΦ στο αίμα, μπορεί να μεταβληθεί και την περίοδο αμέσως μετά τον τοκετό, γεγονός το οποίο χρήζει επιπρόσθετης προσοχής. Στο πλαίσιο αυτό, προηγούμενες μελέτες για τα επίπεδα της λαμοτριγίνης κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης σημείωσαν ταχεία μείωση της κάθαρσής κατά την πρώιμη περίοδο μετά τον τοκετό με αναφορές αύξησης των επιπέδων της στο αίμα και εμφάνισης τοξικότητας. Μάλιστα, έχει δειχθεί ότι η έλλειψη εφαρμογής ενός προγράμματος μείωσης της δοσολογίας της λαμοτριγίνης μετά τον τοκετό, σχετίζεται με σημαντικά υψηλότερο κίνδυνο για εμφάνιση τοξικότητας¹¹⁹.

Τα επίπεδα των περισσότερων ΑΕΦ αυξάνονται σταδιακά μετά τον τοκετό και φθάνουν τα μέγιστα επίπεδα περίπου στις 10 εβδομάδες μετά τον τοκετό. Η ακριβής χρονική πορεία δεν είναι καλά τεκμηριωμένη για άλλα ΑΕΦ, αλλά οι δόσεις των ΑΕΦ θα πρέπει να σίγουρα να προσαρμόζονται και τα επίπεδα τους θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά την περίοδο μετά τον τοκετό, όπως και κατά την περίοδο της εγκυμοσύνης⁵⁸.

4.13 Επιληψία, αντιεπιληπτικά φάρμακα και μητρικός θηλασμός

Το θέμα της ασφάλειας του μητρικού θηλασμού από μητέρες που λαμβάνουν ΑΕΦ, έχει αποτελέσει ζήτημα έρευνας εδώ και πολλά χρόνια¹²⁰.

Αυτό μπορεί να γίνει εύκολα κατανοητό, εάν λάβει κανείς υπόψιν την τερατογόνο επίδραση πολλών ΑΕΦ για το έμβρυο (η οποία αναλύθηκε στις προηγούμενες παραγράφους), με κίνδυνο πρόκλησης δυσπλασιών, με σημαντικότερες αυτές του νευρικού σωλήνα. Δεδομένου μάλιστα ότι ο αιματο-εγκεφαλικός φραγμός, που εμποδίζει την είσοδο πολλών επικίνδυνων ουσιών από τη συστηματική κυκλοφορία προς το κεντρικό νευρικό σύστημα παραμένει ατελής για αρκετό διάστημα μετά τη γέννα, θα μπορούσε κανείς να υποθέσει, ότι η μακροχρόνια έκθεση σε ΑΕΦ μέσω του θηλασμού, μπορεί να αποτελέσει κίνδυνο για το νεογνό¹²⁰.

Από την άλλη μεριά, δεδομένων των πολύ ωφέλιμων επιδράσεων του θηλασμού τόσο για το νεογνό, όσο και για τη μητέρα του, το θέμα του θηλασμού από επιληπτικές μητέρες αξίζει ανάλυσης και επιχειρηματολογίας.

Στα πλαίσια αυτού, μία πρόσφατη μελέτη ¹²⁰ ανέλυσε τα υπάρχοντα βιβλιογραφικά δεδομένα με σκοπό τη διεξαγωγή όσο το δυνατόν ασφαλέστερων συμπερασμάτων σχετικά με το μητρικό θηλασμό σε γυναίκες που λαμβάνουν ΑΕΦ.

Από τη μελέτη αυτή αναδείχθηκε ότι η ποσότητα των ΑΕΦ που μεταφέρεται στο παιδί μπορεί να είναι δύσκολο να προβλεφθεί και συνεπώς απαιτούνται συστηματικές προοπτικές μελέτες σχετικά με την ασφάλεια των μεμονωμένων ΑΕΦ κατά το, ειδικά για τα ΑΕΦ που κυκλοφόρησαν πρόσφατα. Οι μελέτες σχετικά με τη μεταφορά των ΑΕΦ μέσω του μητρικού γάλακτος γενικά αναφέρουν ότι οι συγκεντρώσεις των φαρμάκων στον ορό των νεογνών, είναι πολύ χαμηλότερες από το κατώτατο όριο όπου αναμένεται φαρμακολογική δράση και σπάνια παρατηρούνται ανεπιθύμητες ενέργειες. Αυτό ισχύει επίσης για πολλά από τα ΑΕΦ που εμφανίζουν υψηλή διείσδυση στο μητρικό γάλα. Παρόλα αυτά, ορισμένα ΑΕΦ έχουν τη δυνατότητα να επιτύχουν σημαντικά επίπεδα στον ορό βρεφών που θηλάζουν. Τέτοια ΑΕΦ είναι τα βαρβιτουρικά, οι βενζοδιαζεπίνες, η λαμοτριγίνη, και το αιθοσουζιμίδιο και είναι απαραίτητη η προσεκτική παρακολούθηση των πιθανών παρενεργειών τους στα βρέφη που θηλάζουν ¹²⁰.

Ωστόσο, στις περισσότερες περιπτώσεις, η ποσότητα φαρμάκου που φθάνει στη συστηματική κυκλοφορία του παιδιού δεν είναι κλινικά σημαντική. Συνεπώς, στις περισσότερες περιπτώσεις, τα οφέλη του θηλασμού αντισταθμίζουν κάθε βλαπτική δράση από μια μέτρια έκθεση σε ΑΕΦ μέσω του μητρικού γάλακτος. Έτσι, ο θηλασμός γενικά πρέπει να ενθαρρύνεται σε γυναίκες με επιληψία, υπό την προϋπόθεση φυσικά, ότι η ίδια η μητέρα θα πρέπει να επιθυμεί να θηλάσει, δεδομένης της πιθανής συναισθηματικής της ευαλωτότητας, σχετικά με την κατάστασή της ¹²⁰.

4.14 Η απόφαση τεκνοποίησης – ψυχοκοινωνικές παράμετροι

Αρκετές μελέτες έχουν δείξει ότι υπάρχουν μικρότερα ποσοστά απόκτησης απογόνων μεταξύ επιληπτικών γυναικών και γυναικών του γενικού πληθυσμού ^{121,122}, τα οποία μπορεί να προσεγγίζουν μέχρι και το 36% του γενικού πληθυσμού ¹²²

Πέραν της διαταραγμένης γονιμότητας, αλλά και των πιθανών επιπλοκών που μπορεί να έχουν οι επιληπτικές γυναίκες, φαινόμενα που αναλύθηκαν στα πλαίσια του παρόντος κεφαλαίου, έχει προταθεί ότι οι επιληπτικές γυναίκες εμφανίζουν μικρότερα ποσοστά τεκνοποίησης και εξαιτίας ψυχοκοινωνικών παραμέτρων ¹²¹.

Έτσι, η μειωμένη σεξουαλική διάθεση εξαιτίας της λήψης ΑΕΦ, η χαμηλή αυτοπεποίθηση και ο φόβος για την εμφάνιση επιπλοκών στο έμβρυο μπορεί να

αποτελούν παραμέτρους που να επηρεάζουν την απόφαση των επιληπτικών ασθενών κατά της απόκτησης απογόνων^{58,121,122}.

Μάλιστα, φαίνεται ότι τα ποσοστά επιληπτικών ασθενών που αποφασίζουν να μην αποκτήσουν απογόνους είναι μεγαλύτερα στους άνδρες παρά στις γυναίκες¹²¹.

Παράγοντες που επηρεάζουν την απόφαση των επιληπτικών γυναικών ως προς την απόκτηση παιδιού αφορούν κοινωνικοοικονομικές παραμέτρους, τον αριθμό των ήδη υπάρχοντων απογόνων της γυναίκας, την οικογενειακή της κατάσταση, καθώς και την ηλικία της διάγνωσης της επιληψίας. Όσον αφορά την τελευταία παράμετρο, φαίνεται ότι οι γυναίκες που διαγνώστηκαν με επιληψία μετά το 20^ο έτος της ηλικίας τους, εμφάνιζαν μικρότερα ποσοστά απόκτησης απογόνων, σε σχέση με γυναίκες στις οποίες η διάγνωση έγινε νωρίτερα¹²¹.

Η σωστή ενημέρωση και καθοδήγηση των γυναικών αναπαραγωγικής ηλικίας που πάσχουν από επιληψία, θα μπορούσε κατά συνέπεια να βοηθήσει τις ασθενείς να ξεπεράσουν τυχόν φόβους σχετικά με την απόκτηση απογόνων, και να πραγματοποιήσουν μια συνειδητοποιημένη επιλογή.

Η συμβουλευτική και η καθοδήγηση θα πρέπει να συνεχίζεται στις επιληπτικές γυναίκες και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, δεδομένου ότι, όπως κατέστη σαφές, χρειάζεται πολύ προσεκτικός σχεδιασμός της θεραπευτικής αντιμετώπισης της επιληψίας κατά τη διάρκεια και μετά την εγκυμοσύνη, με σκοπό την ελαχιστοποίηση του κινδύνου εμφάνισης επιπλοκών. Δυστυχώς, ερευνητικά δεδομένα δείχνουν ότι υπολογίσιμα ποσοστά εγκυμονουσών επιληπτικών γυναικών δε συμμορφώνονται με τις ιατρικές οδηγίες⁷², γεγονός που υποστηρίζει ακόμα περισσότερο την ανάγκη σωστής ενημέρωσης και καθοδήγησης εκ μέρους του ιατρικού και νοσηλευτικού προσωπικού.

5. Η ΝΟΣΗΛΕΥΤΙΚΗ ΠΑΡΕΜΒΑΣΗ ΣΤΗΝ ΕΓΚΥΜΟΝΟΥΣΑ ΕΠΙΛΗΠΤΙΚΗ ΑΣΘΕΝΗ

5.1 Η νοσηλευτική διεργασία σαν πρότυπη μέθοδος

Ο όρος «νοσηλευτική διεργασία» αναφέρεται σε μία πρότυπη επιστημονική μέθοδο που περιλαμβάνει 5 διακριτά στάδια και βασίζεται στην αναλυτική μεθοδολογία επίλυσης προβλημάτων, για την αντιμετώπιση του νοσηλευτικού περιστατικού. Η μέθοδος αυτή στηρίζεται στην ανάπτυξη σωστής επικοινωνίας μεταξύ νοσηλευτικού προσωπικού, οικογένειας και ασθενούς, έτσι ώστε να επιτευχθεί ο αποτελεσματικός σχεδιασμός ενός προγράμματος νοσηλευτικών παρεμβάσεων, η σωστή εφαρμογή και η αξιολόγηση της αποτελεσματικότητάς τους ¹²³.

Η εν λόγω μέθοδος αναπτύχθηκε από τη νοσηλεύτρια Ida Jean Orlando το έτος 1958 και περιλάμβανε αρχικά 4 στάδια, στα οποία ήρθε να προστεθεί αργότερα το 5^ο στάδιο, αυτό της νοσηλευτικής διάγνωσης, για να δώσει την νοσηλευτική διεργασία τη σύγχρονη μορφή που έχει σήμερα ¹²⁴. Τα πέντε στάδια τα οποία περιλαμβάνονται σε αυτή την πρότυπη μέθοδο σήμερα περιλαμβάνουν τα κάτωθι:

1. Αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή
2. Νοσηλευτική διάγνωση
3. Σχεδιασμός εξατομικευμένου πλάνου νοσηλευτικών παρεμβάσεων
4. Εφαρμογή νοσηλευτικής παρέμβασης
5. Εκ νέου αξιολόγηση της υγείας του ασθενούς και της αποτελεσματικότητας της νοσηλευτικής παρέμβασης

Τα στάδια μπορούν να επαναληφθούν όσο χρειάζεται, έως ότου η κατάσταση της υγείας του ασθενή βελτιωθεί επαρκώς ¹²⁴.

Η καινοτομία και η αποτελεσματικότητα της εν λόγω μεθόδου, βασίζεται στο γεγονός ότι περιλαμβάνει την επιστημονική αναλυτική μέθοδο σε συνδυασμό με την διαισθητική εμπειρία του νοσηλευτή, χωρίς να εφαρμόζεται η επικίνδυνη για την υγεία του ασθενούς τεχνική της δοκιμής-σφάλματος ¹²³.

Αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή

Η αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενή εκ μέρους του νοσηλευτή οφείλει να πραγματοποιείται με τρόπο ολιστικό, μετά από τη συλλογή τόσο αντικειμενικών δεδομένων σχετικών με την υγεία του ασθενούς (για παράδειγμα αποτελέσματα εξετάσεων), όσο και υποκειμενικών δεδομένων (για παράδειγμα συνέντευξη του ασθενούς και της οικογένειάς του).

Καθώς η αξιολόγηση του ασθενούς αποτελεί το 1^ο στάδιο της νοσηλευτικής διεργασίας, η επιτυχία της νοσηλευτικής παρέμβασης που θα διαμορφωθεί, εξαρτάται πάρα πολύ από αυτή, και συνεπώς θα πρέπει να διενεργείται πολύ προσεκτικά. Για την συλλογή των υποκειμενικών και αντικειμενικών κλινικών δεδομένων θα πρέπει να γίνεται χρήση κάποιου καλά χαρακτηρισμένου νοσηλευτικού προτύπου, όπως το λειτουργικό πρότυπο υγείας της Marjory Gordon. Στα πλαίσια τέτοιων προτύπων υγείας η συλλογή των δεδομένων γίνεται με τη βοήθεια διαφόρων τεχνικών όπως οι παρακάτω ¹²⁵:

- Λήψη ατομικού και οικογενειακού ιστορικού
- Φυσική εξέταση και παρατήρηση του ασθενούς
- Διαγνωστικές τεχνικές, ανάλογα με το είδος της πάθησης του ασθενούς
- Συνέντευξη του ασθενούς και της οικογένειάς του.

Νοσηλευτική διάγνωση

Η νοσηλευτική διάγνωση διαφέρει από την κλινική διάγνωση, η οποία πραγματοποιείται από τους θεράποντες ιατρούς και σχετίζεται με την αξιολόγηση της αιτιολογίας και της βαρύτητας της νόσου, ενώ περιλαμβάνει την αξιολόγηση εκ μέρους του νοσηλευτή, των υπάρχοντων ή αυξημένου κινδύνου εμφάνισης προβλημάτων που μπορεί να επηρεάσουν την υγεία και τη ζωή του ασθενούς ή του οικογενειακού του περιβάλλοντος. Στο πλαίσιο αυτό, ο νοσηλευτής θα πρέπει να έχει την κατάλληλη κατάρτιση ώστε να αναγνωρίσει επακριβώς τις εκδηλώσεις της νόσου του ασθενούς, και να αντιληφθεί και αντιμετωπίσει τους παράγοντες κινδύνου που ελλοχεύουν την υγεία του ¹²⁵.

Σχεδιασμός εξατομικευμένου πλάνου νοσηλευτικών παρεμβάσεων

Στο στάδιο αυτό, το οποίο εξαρτάται άμεσα από τα δύο προηγούμενα στάδια, ο νοσηλευτής καλείται να αξιολογήσει τα προβλήματα που εκδηλώνει ο ασθενής και να τα ταξινομήσει κατά προτεραιότητα, με βάση τον κίνδυνο που επιφέρουν για την υγεία του ασθενούς. Με τον τρόπο αυτό, ο νοσηλευτής θα καταλήξει στη διαμόρφωση ενός καλά καθορισμένου, ορθολογικά σχεδιασμένου πλάνου νοσηλευτικών παρεμβάσεων το οποίο θα δίνει προτεραιότητα στα προβλήματα μεγαλύτερης βαρύτητας και κινδύνου και, δευτερευόντως, στα ηπιότερα συμπτώματα του ασθενή ¹²⁵.

Παράλληλα με τη διαμόρφωση του πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης, ο νοσηλευτής θα πρέπει να θέσει συγκεκριμένους και αντικειμενικά μετρήσιμους νοσηλευτικούς στόχους, οι οποίοι θα χρησιμεύσουν στη μετέπειτα αξιολόγηση της αποτελεσματικότητας της παρέμβασης. Για παράδειγμα, εάν ο ασθενής έχει αυξημένη αρτηριακή πίεση ή πυρετό,

τότε ο νοσηλευτής θα πρέπει να θέσει μία αρτηριακή πίεση ή θερμοκρασία σώματος – στόχο, για να αξιολογήσει εν συνεχεία, κατά πόσο η νοσηλευτική παρέμβαση που ακολούθησε είναι επιτυχής ή όχι. Στο πλαίσιο αυτό εφαρμόζεται μία κοινή μέθοδος αξιολόγησης του αναμενόμενου νοσηλευτικού αποτελέσματος (Nursing Outcomes Classification), που χρησιμοποιεί κοινή νοσηλευτική ορολογία με σκοπό την εύκολη και συγκρίσιμη εφαρμογή και αξιολόγηση των νοσηλευτικών παρεμβάσεων που εφαρμόζονται στην ίδια ή και σε διαφορετικές νοσοκομειακές μονάδες ¹²⁵.

Εφαρμογή νοσηλευτικής παρέμβασης

Στο στάδιο αυτό οι νοσηλευτικές παρεμβάσεις εφαρμόζονται βάσει του πλάνου που διαμορφώθηκε στο προηγούμενο στάδιο, τόσο από τον ίδιο το νοσηλευτή, όσο και από άλλα μέλη του νοσηλευτικού προσωπικού ή του οικογενειακού κύκλου, με το νοσηλευτή να κατέχει σημαντικό ρόλο στην ανάθεση καθηκόντων σε τρίτους, καθώς και στην προσεκτική παρακολούθηση της σωστής εφαρμογής τους ¹²⁵.

Η κατάσταση του ασθενούς θα πρέπει να αξιολογείται επαναλαμβανόμενα ακριβώς πριν από την εφαρμογή οποιασδήποτε νοσηλευτικής παρέμβασης, για τη διαπίστωση πιθανής μεταβολής στην κατάσταση του ασθενούς και της απαιτούμενης αναπροσαρμογής του πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης ¹²⁵.

Όπως προαναφέρθηκε και, ανάλογα με το φόρτο εργασίας, ο νοσηλευτής μπορεί να αναθέσει μέρος των παρεμβάσεων σε τρίτα πρόσωπα του οικογενειακού κύκλου του ασθενούς ή του νοσηλευτικού προσωπικού, κατέχοντας παρόλα αυτά την ευθύνη για το σωστό καταμερισμό εργασίας, αλλά και για τη σωστή συμμόρφωση στο πλάνο που έχει διατυπωθεί ¹²⁵.

Εκ νέου αξιολόγηση της υγείας του ασθενούς και της αποτελεσματικότητας της νοσηλευτικής παρέμβασης

Στο στάδιο αυτό αξιολογείται με αντικειμενικά μέσα, ο ρυθμός βελτίωσης της υγείας του ασθενούς. Παράλληλα, το πλάνο νοσηλευτικής παρέμβασης μπορεί σε αυτό το στάδιο να τροποποιηθεί βάσει των αναγκών του ασθενούς. Πιο συγκεκριμένα, εάν η βελτίωση του ασθενούς είναι ανεπαρκής ή πολύ αργή, ή αν έχουν στο μεταξύ προκύψει νέα προβλήματα υγείας στον ασθενή, τότε θα πρέπει να διαμορφωθεί ένα τελείως νέο πρόγραμμα ή να γίνουν επιστάμενες αλλαγές στο υπάρχον. Αντίθετα, εάν η κατάσταση της υγείας του ασθενούς βελτιωθεί τόσο ώστε να επιτευχθεί ο επιθυμητός στόχος που έχει τεθεί στην φάση του σχεδιασμού, τότε η νοσηλευτική φροντίδα μπορεί να μειωθεί ή και να διακοπεί εντελώς ¹²⁵.

5.2 Γενικό πλάνο νοσηλευτικής παρέμβασης στην επιληψία ¹²⁶.

Σύμφωνα με μία αναθεώρηση των οδηγιών νοσηλευτικής φροντίδας ασθενών με επιληψία ¹²⁶, η κατευθυντήρια γραμμή που θα πρέπει να ακολουθείται για τη διαχείριση των ασθενών αυτών είναι η εξής: Ο νοσηλευτής θα πρέπει να είναι σε θέση να κατανοήσει τις ίδιες τις επιληπτικές κρίσεις, όσο και τα φάρμακα, τις παρεμβάσεις και τις στρατηγικές παρακολούθησης που χρησιμοποιούνται για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων και την ελαχιστοποίηση των αρνητικών τους επιπτώσεων στην ποιότητα της ζωής του ασθενούς.

5.2.1 Αρχές νοσηλευτικής φροντίδας επιληψίας ¹²⁶

Τα παρακάτω θα πρέπει να λαμβάνονται πάντοτε υπόψιν κατά τη νοσηλεία ασθενούς με επιληψία:

- Οι επιληπτικές διαταραχές είναι χρόνιες καταστάσεις υγείας που βιώνουν πολλοί άνθρωποι με αναπτυξιακές διαταραχές.
- Ο πρωταρχικός στόχος της νοσηλευτικής φροντίδας είναι να ελαχιστοποιηθούν οι επιπτώσεις της επιληπτικής διαταραχής στη ζωή των ασθενών.
- Η συνεργασία όλων των μελών της ιατρικής ομάδας, συμπεριλαμβανομένου του ίδιου του ασθενούς, θα βοηθήσει να επιτευχθούν τα βέλτιστα επίπεδα στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.
- Ο θεράπων ιατρός είναι το μόνο μέλος της ιατρικής ομάδας που μπορεί να εκτελέσει την ιατρική διάγνωση μιας επιληπτικής κρίσης, και να αναγνωρίσει τον τύπο της κρίσης, αλλά και την θεραπεία που θα πρέπει να εφαρμοστεί.
- Οι επιληπτικές κρίσεις ταξινομούνται σύμφωνα με το «Διεθνές Σύστημα Ταξινόμησης των Επιληπτικών Κρίσεων» επιτρέποντας επιλογή ενός κατάλληλων αντισπασμωδικών φαρμάκων και μεθόδων διαχείρισης από τον ιατρό της πρωτοβάθμιας υγείας ⁴⁵.
- Η σωστή διάγνωση και ταξινόμηση των επιληπτικών διαταραχών μπορεί να είναι δύσκολο να επιτευχθεί λόγω πιθανών ελλειμμάτων επικοινωνίας, σύγχυσης της κλινικής εικόνας, ή ανεπαρκούς ιστορικού του ασθενή.
- Ο ιατρός θα πρέπει να βασιστεί στην περιγραφή των κρίσεων από τους παρατηρητές του περιβάλλοντος του ασθενούς για να επιτύχει μια αξιόπιστη διάγνωση, στην τελευταία περίπτωση.
- Η ακριβής περιγραφή της επιληπτικής δραστηριότητας, καθώς και ένα σύστημα για την καταγραφή και την αναφορά της δραστηριότητας αυτής, είναι απαραίτητη για τη διαχείριση των κρίσεων.
- Επειδή οι κρίσεις συμβαίνουν συχνά κατά τη διάρκεια της απουσίας του ιατρικού προσωπικού, το σύνολο του προσωπικού που ασχολείται με τα επιληπτικά άτομα (νοσηλευτικό προσωπικό, άτομα φύλαξης, οικογενειακό περιβάλλον) θα πρέπει

να εκπαιδευτεί στην παρατήρηση και την καταγραφή της επιληπτικής δραστηριότητας, και τη διαχείριση και την προστασία του ατόμου κατά τη διάρκεια και μετά από μια επιληπτική κρίση.

5.2.3 Αναμενόμενα Αποτελέσματα

Στην παράγραφο αυτή θα αναλυθούν τα αναμενόμενα αποτελέσματα της νοσηλευτικής παρέμβασης, σε όλα τα στάδια νοσηλείας του επιληπτικού ασθενούς ¹²⁶.

Η αρχική παρέμβαση

Κατάλληλες νοσηλευτικές παρεμβάσεις θα πρέπει να πραγματοποιούνται κατά τη στιγμή της επιληπτικής κρίσης, κατά τα κάτωθι:

- Το λοιπό προσωπικό παρατηρώντας τη δραστηριότητα των κρίσεων θα πρέπει να ενημερώνει το νοσηλευτή και να παρέχει μια ακριβή περιγραφή της κλινικής εικόνας του ασθενούς. Ο νοσηλευτής θα πρέπει να καταγράφει τις εν λόγω παρατηρήσεις στα νοσηλευτικά αρχεία.
- Το λοιπό προσωπικό θα πρέπει να ενημερώνει το νοσηλευτή αμέσως αν το άτομο συνεχίζει να βρίσκεται σε επιληπτική κρίση για περισσότερο από δύο συνεχή λεπτά ή εάν υποστεί δύο ή περισσότερες γενικευμένες κρίσεις χωρίς πλήρη ανάκτηση της συνείδησης μεταξύ τους, ώστε αυτός να εφαρμόσει τις οδηγίες για την παρατεταμένη επιληπτική δραστηριότητα.
- Ο νοσηλευτής θα πρέπει να αξιολογήσει την κατάσταση του ατόμου αμέσως μετά την εισαγωγή ή την έκκληση για βοήθεια. Η αξιολόγηση θα πρέπει να περιλαμβάνει την εκτίμηση καρδιο-πνευμονικού κινδύνου. Κάθε ενέργεια, στην οποία περιλαμβάνεται αίτημα για ιατρική συμβουλή θα πρέπει να καταγράφεται στα νοσηλευτικά αρχεία.

Νοσηλευτική Διάγνωση

Η νοσηλευτική διάγνωση σε σχέση με την επιληπτική δραστηριότητα θα πρέπει να γίνει προσεκτικά και να καταγραφεί ¹²⁶.

- Κατάλληλες πληροφορίες σχετικά με το τι συνέβη κατά τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης θα πρέπει να καταγράφονται. Εάν ο νοσηλευτής δεν ήταν μπροστά στην κρίση, τα παρόντα πρόσωπα θα πρέπει να παρέχουν τις πληροφορίες αυτές.
- Ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται κατά τη διάρκεια της κρίσης, καθώς και μετά από αυτή, και οι παρατηρήσεις να καταγράφονται.
- Κάθε ενέργεια, στην οποία περιλαμβάνεται αίτημα για ιατρική εξέταση, θα πρέπει να καταγράφεται αναλυτικά.

- Σημαντικά ή ασυνήθη ευρήματα θα πρέπει να αναφέρονται αμέσως στον θεράποντα ιατρό. Τέτοια ευρήματα μπορεί να αφορούν την φαρμακευτική αγωγή, τη συχνότητα, τον τύπο και τα χαρακτηριστικά των κρίσεων, πιθανές επιπλοκές και τραυματισμούς κατά την κρίση, αναφορές νευρολογικών εξετάσεων, ΗΕΓ και πρόσφατα επίπεδα των ΑΕΦ στο πλάσμα του αίματος.

Σχεδιασμός πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης

Θα πρέπει να γίνεται προσεκτικός σχεδιασμός στρατηγικών για τη διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων ¹²⁶.

- Οι ατομικοί παράγοντες κινδύνου του ασθενούς και τα υπάρχοντα ή δυνητικά προβλήματα υγείας θα πρέπει να συμπεριληφθούν στην έκθεση αξιολόγησης, όπως απαιτείται.
- Εάν ο ασθενής λαμβάνει ψυχοτρόπο αγωγή, οι πληροφορίες για την επιληπτική κατάσταση του ατόμου και τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που λαμβάνει, θα πρέπει να συζητηθούν και να καταγραφούν προς επαναξιολόγηση.
- Οι πληροφορίες σχετικά με το είδος, τη συχνότητα, και το μοτίβο της επιληπτικής δραστηριότητας, αλλά και τους παράγοντες πρόκλησής της θα πρέπει να περιλαμβάνονται στο σχεδιασμό του πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης.
- Το ίδιο ισχύει και για τις πληροφορίες σχετικά με τις πιθανές και υπάρχουσες παρενέργειες των ΑΕΦ που λαμβάνει ο ασθενής.
- Θα πρέπει να εφαρμοστεί ειδική εκπαίδευση του προσωπικού άμεσης φροντίδας, καθώς και άλλων μελών της ομάδα, η οποία να περιλαμβάνει ειδικά θέματα που σχετίζονται με επιληπτικές κρίσεις του ατόμου, καθώς και τη γενική παρατήρηση, τη διαχείριση, την καταγραφή και τα θέματα ασφαλείας που σχετίζονται με την επιληπτική δραστηριότητα.
- Οι ειδικές νοσηλευτικές παρεμβάσεις που θα αναπτυχθούν θα πρέπει να στοχεύουν στην εξάλειψη ή μείωση των κρίσεων και στη μακροπρόθεσμη ανεξαρτητοποίηση του ασθενούς στη διαχείριση των επιληπτικών κρίσεων. Έτσι, μπορεί να περιλαμβάνουν για παράδειγμα δραστηριότητες που σχετίζονται με την πρόληψη των τραυματισμών και δευτερογενών επιπλοκών.

Εκτέλεση

Στο στάδιο αυτό θα πρέπει να εφαρμοστούν κατά γράμμα όσα περιλαμβάνονται στο πλάνο νοσηλευτικής παρέμβασης ¹²⁶.

- Όλες οι οδηγίες για τα φάρμακα, τη θεραπεία και τις διαγνωστικές διαδικασίες θα πρέπει να εκτελούνται όπως προβλέπονται από τους ιατρούς της πρωτοβάθμιας υγείας.

- Οι νοσηλευτικές σημειώσεις θα πρέπει να αντικατοπτρίζουν τις διαγνωστικές διαδικασίες που έλαβαν χώρα.
- Θα πρέπει να εφαρμοστούν κατάλληλες προστατευτικές πρακτικές κατά του πιθανού τραυματισμού, όπως ορίζεται το θεράποντα ιατρό ή τη διεπιστημονική ομάδα φροντίδας του ασθενούς.
- Η επιληπτική δραστηριότητα του ατόμου θα πρέπει να καταγράφεται με και να πραγματοποιείται περιοδική επανεξέταση για την αναγνώριση των τάσεων και των αλλαγών της συγκεκριμένης επιληπτικής δραστηριότητας.

Αξιολόγηση

- Στη φάση της αξιολόγησης θα πρέπει να εξεταστεί και να καταγραφεί η αποτελεσματικότητα του πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης που ακολουθήθηκε ¹²⁶.
- Ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρακολουθεί τα αποτελέσματα του προγράμματος διαχείρισης κρίσεων και να θέτει συστάσεις προς τον θεράποντα ιατρό και τη διεπιστημονική ομάδα διαχείρισης για τις αλλαγές στην υγεία του ασθενούς, με βάση την πρόοδο που σημειώνεται.
- Οι παρενέργειες και ανεπιθύμητες αλληλεπιδράσεις των φαρμάκων θα πρέπει να καταγράφονται στις νοσηλευτικές σημειώσεις και να γνωστοποιούνται αμέσως στον υπεύθυνο ιατρό.
- Προδιαθέσεις και μεταβολές της επιληπτικής δραστηριότητας (τύπος ή/και συχνότητα των κρίσεων) θα πρέπει να καταγράφονται και να αναφέρονται στον υπεύθυνο ιατρό.
- Τα αρχεία των επιληπτικών κρίσεων θα πρέπει να επανεξετάζονται σε τακτά χρονικά διαστήματα για ακρίβεια και πληρότητα.

5.2.2 Γενικές οδηγίες ¹²⁶⁻¹²⁸

Πριν συμβεί μια κρίση:

- Θα πρέπει να ληφθούν μέτρα ασφαλείας, αν υπάρχει ένδειξη ότι το άτομο βιώνει μια αύρα πριν από την έναρξη της κρίσης (για παράδειγμα το άτομο να ξαπλώσει).
- Θα πρέπει να προσδιοριστεί αν μπορούν να αλλαχθούν δραστηριότητες ή καταστάσεις που μπορεί να προκαλέσουν επιληπτική κρίση.
- Το κρεβάτι του ασθενούς θα πρέπει να παραμείνει σε χαμηλή θέση με τα κάγκελα ψηλά και καλυμμένα με μαλακό προστατευτικό υλικό, όπως απαιτείται για την αποφυγή τραυματισμών ή πτώσης.
- Θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν τα άτομα με νοητική υστέρηση ή άλλες αναπτυξιακές διαταραχές μπορεί να εμφανίσουν αλλαγή της κινητικότητας του

εντέρου, επιβράδυνση της δραστηριότητας, και/ή μειωμένες κινητικές δεξιότητες πριν από μια κρίση.

Κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης:

Όταν συμβεί μια κρίση, ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρατηρήσει και να καταγράψει τα εξής:

- Την ημερομηνία, την ώρα έναρξης και τη διάρκεια της κρίσης.
- Το επίπεδο συνείδησης του ασθενούς (σύγχυση, ζάλη, διέγερση, απώλεια αισθήσεων)
- Την παρουσία της αύρας (εάν είναι γνωστή)
- Τις κινήσεις του ασθενούς και πιο συγκεκριμένα:
 - Τα μέλη του σώματος που εμπλέκονται
 - Την εξέλιξη και αλληλουχία της δραστηριότητας (το μέρος του σώματος από το οποίο ξεκινά η πρώτη κίνηση είναι πολύ σημαντικό καθώς επίσης και το μοτίβο, η σειρά με την οποία προχωρά η κρίση, ή η επέκτασή της).
 - Η συμμετρία της δραστηριότητας (μονόπλευρη ή αμφίπλευρη κρίση, ανάλογα με το αν επηρεάζει τη μία ή και τις δύο πλευρές του σώματος
 - Τον τύπο της κινητικής δραστηριότητας: κλονικές (σπασμωδικές), μυοκλονικές (μεμονωμένο τράνταγμα των μυών ή των άκρων), τονικές (ακαμψία) κινήσεις, καθώς και μη φυσιολογική στάση, δυστονία, μεταβολές στην θέση και κίνηση των οφθαλμών, στρέψη της κεφαλής, συσπάσεις.
- Την αναπνευστική λειτουργία
- Τον καρδιακό ρυθμό
- Δερματικές αλλαγές (χρώμα, θερμοκρασία, ωχρότητα, κυαμισμός, εφίδρωση, γλοιώδης υφή)
- Αλλαγές στο γαστρεντερικό σύστημα (ερυγή, μετεωρισμός, έμετος)
- Το μέγεθος της ίριδας του οφθαλμού, καθώς και η συμμετρία τους και η αντίδραση στο φως.
- Αλλαγές στην αισθητική ευαισθητοποίηση (ακουστικές, γευστικές, οσφρητικές, οπτικές, παρουσία ιλίγγου).
- Την παρουσία άλλες ασυνήθιστης ή / και ακατάλληλης συμπεριφοράς

Επιπλέον, ο νοσηλευτής θα πρέπει να παρέμβει κατά τη κρίση ως εξής:

- Να βεβαιωθεί ότι επιτυγχάνεται επαρκής αερισμός του ασθενούς.
- Να χαλαρώσει τα ρούχα, πιθανές συσκευές ορθοστατικής υποστήριξης και οτιδήποτε περιορίζει την κίνηση του ασθενούς.

- Να μην επιχειρήσει να περάσει βίαια γλωσσοπίεστρο ή άλλο εργαλείο εάν οι γνάθοι του ασθενούς είναι σφιγμένες, διότι ενδέχεται να προκληθεί τραυματισμός.
- Το άτομο θα πρέπει να τοποθετηθεί σε πλάγιο-ύπτια θέση, αμέσως μόλις σταματήσουν οι σπασμοί ώστε η γλώσσα να επιστραφεί στη σωστή της θέση και το συσσωρευμένο σάλιο να απομακρυνθεί από το στόμα του ασθενούς.
- Θα πρέπει να γίνουν ενέργειες ώστε το άτομο να προστατευθεί από τραυματισμό, όπως για παράδειγμα η απομάκρυνση των επίπλων.
- Δεν θα πρέπει σε καμία περίπτωση να περιορίζεται η κίνηση του ασθενούς, όπως για παράδειγμα με τη συγκράτησή του, διότι αυτό δε θα σταματήσει την κρίση, αλλά ενδέχεται να προκαλέσει μυοσκελετικό τραυματισμό.
- Ο νοσηλευτής θα πρέπει να μείνει κοντά στον ασθενή και να τον καθησυχάζει μιλώντας του. *Το άτομο μπορεί να μην είναι σε θέση να ακούσει κατά τη διάρκεια απώλειας των αισθήσεων, αλλά η προφορική αυτή διαβεβαίωση θα βοηθήσει τον ασθενή να ανακτήσει τη συνείδηση.*
- Θα πρέπει η ιδιωτικότητα του ασθενή να διασφαλίζεται όσο αυτό είναι εφικτό.
- Θα πρέπει να παρέχεται υποστηρικτική θεραπεία, κατά τις εντολές του ιατρού.

Μετά την επιληπτική κρίση:

- Αφού η επιληπτική δραστηριότητα σταματήσει θα πρέπει να αξιολογηθεί και να καταγραφεί η παρουσία των ακόλουθων συμπτωμάτων και η διάρκειά τους στο μητρώο του ασθενούς, μέχρι η υγεία του να επιστρέψει στα αρχικά επίπεδα:
 - Μείωση του αντανακλαστικού τάσης εμετού κατά τον ερεθισμό του οπίσθιου τμήματος της υπερώας (gag reflex)
 - Κεφαλαλγία (χαρακτήρας, διάρκεια, εντοπισμός, βαρύτητα)
 - Ακράτεια (κύστης και εντέρου)
 - Τραυματισμός (μώλωπες, εγκαύματα, κατάγματα, ρήξεις, στοματικά τραύματα)
 - Ελλειμματικές ανωμαλίες (αλλαγή συμπεριφοράς, σύγχυση, διαταραχή λόγου, ανεπαρκής συντονισμός, αδυναμία / παράλυση τμήματος του σώματος, διαταραχές ύπνου)
- Το άτομο θα πρέπει να αφεθεί να κοιμηθεί και να αναπροσανατολίσει αμέσως μετά το ξύπνημα. Αυτό θα βοηθήσει τον ασθενή να ανακτήσει μια αίσθηση ελέγχου και θα συμβάλλει στη μείωση του άγχους.
- Θα πρέπει να γίνει διεξαγωγή αξιολόγησης μετά την κρίση, απαντώντας στις κάτωθι ερωτήσεις:
 - Τί έκανε ο ασθενής πριν από την κρίση;
 - Ήταν η πρώτη κρίση του ασθενούς;

- Τί φάρμακα λαμβάνει ο ασθενής και πραγματοποιήθηκε κάποια πρόσφατη αλλαγή φαρμάκων/δόσης;
- Πάσχει ο ασθενής από άλλες ασθένειες;
- Υπήρξε κάποιος παράγοντας προδιάθεσης (Πίνακας 5.1).

Πίνακας 1. Παράγοντες προδιάθεσης για επιληπτική κρίση ¹²⁶

ΣΥΝΘΗΚΕΣ	ΠΑΡΑΓΟΝΤΕΣ
Φυσικές	<ul style="list-style-type: none"> • Υπερπροσπάθεια • Στέρηση Ύπνου • Μεταβολή στη λειτουργία του εντέρου • Πρόσφατος τραυματισμός στο κεφάλι • Πυρετός • Ταυτόχρονη ασθένεια / λοίμωξη • Υπερβολική ενυδάτωση • Υπερβολές στην κατανάλωση καφεΐνης, ζάχαρης και άλλων τροφίμων
Ψυχοκοινωνικές/ συναισθηματικές	<ul style="list-style-type: none"> • Στρες • Άγχος • Κατάθλιψη • Ψύχωση • Θυμός
Μεταβολικές και ηλεκτρολυτικές διαταραχές	<ul style="list-style-type: none"> • Υπονατριαιμία • Υποασβεσταιμία • Υπομαγνησαιμία • Αφυδάτωση • Υπεραερισμός
Φαρμακευτικές ή χημικές	<ul style="list-style-type: none"> • Μείωση ή ανεπάρκεια ΑΕΦ • Διακοπή χρήσης αλκοόλ ή άλλων κατευναστικών παραγόντων • Χορήγηση προ-σπασμωδικών φαρμάκων, όπως διεγερτικά του κεντρικού νευρικού συστήματος, και αντιχολινεργικά (π.χ. αντι-ισταμινικά) • Χορήγηση ανταγωνιστών της ντοπαμίνης • Αντικαταθλιπτική αγωγή (π.χ. βουπροπριόνη) • Ανοσοκατασταλτική αγωγή (π.χ. κυκλοσπορίνες) • Αντιβιοτικά (π.χ. κινολόνες, ιμιπενέμη, σιλαστατίνη) • Τοξίνες
Ορμονικές Μεταβολές	<ul style="list-style-type: none"> • Έμμηνος ρύση • Ωορρηξία • Εγκυμοσύνη
Περιβαλλοντικές	<ul style="list-style-type: none"> • Συγκεκριμένες οσμές

	<ul style="list-style-type: none"> · Φώτα που αναβοσβήνουν · Κάποιοι τύποι μουσικής
--	---

5.2.3 Θέματα Προγραμματισμού Ημερήσιας Φροντίδας ¹²⁶

Γενική υγεία

- Θα πρέπει να αποφευχθεί η δυσκοιλιότητα, η υπερβολική κόπωση, ο υπεραερισμός και το άγχος, διότι μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις.
- Οι επιληπτικές κρίσεις μπορεί να αυξηθούν γύρω από τις ημέρες της εμμήνου ρύσης.
- Ο πυρετός μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις, ως εκ τούτου, ο πυρετός και η υποκείμενη αιτία πρέπει να αντιμετωπιστεί.
- Αν χρειάζεται να χορηγηθούν αντιβιοτικά, οι πιθανές τους αλληλεπιδράσεις με τα ΑΕΦ πρέπει να αξιολογηθούν.
- Οι περιβαλλοντικοί και ψυχολογικοί παράγοντες κινδύνου που θα πρέπει να αποφεύγονται ή να ελαχιστοποιούνται (π.χ. ηλεκτροπληξία, θορυβώδες περιβάλλον, πολύ φωτεινό περιβάλλον ή περιβάλλον με έντονες μεταβολές της έντασης του φωτός, οθόνες με κακή ρύθμιση χρώματος, αντίθεσης και έντασης φωτός).
- Θα πρέπει να εφαρμόζεται ντους και όχι λουτρό εμβάπτισης του ασθενούς όταν είναι εφικτό.
- Η καλή στοματική υγιεινή και οι τακτικές επισκέψεις στον οδοντίατρο είναι σημαντικές για την ελαχιστοποίηση των επιπτώσεων της υπερπλασίας των ούλων που μπορεί να προκύψουν από κάποια ΑΕΦ.

Διατροφή

- Μια καλά ισορροπημένη διατροφή θα πρέπει να καταναλώνεται σε τακτά χρονικά διαστήματα.
- Ο καφές και άλλα ροφήματα με καφεΐνη θα πρέπει να περιορίζονται σε μια μέτρια ποσότητα.
- Η πρόσληψη υγρών θα πρέπει να είναι μεταξύ 1.000 και 1.500 ml ανά ημέρα (ανάλογα με τον καιρό).
- Θα πρέπει να αποφεύγονται τα οينوπνευματώδη ποτά.

Σωματική δραστηριότητα

- Θα πρέπει να ενθαρρυνθεί η τακτική δραστηριότητα και την άσκηση. Η δραστηριότητα τείνει να αναστέλλει παρά να αυξάνει τη συχνότητα των κρίσεων. Ωστόσο, η υπερβολική κούραση και υπεραερισμός θα πρέπει να αποφεύγεται. Όποτε είναι δυνατόν, η άσκηση θα πρέπει να λάβει χώρα σε

ρυθμιζόμενες συνθήκες κλίματος (π.χ. σε γυμναστήριο και όχι σε εξωτερικό χώρο).

- Θα πρέπει να αποφεύγονται δραστηριότητες που θα μπορούσαν να βλάψουν τον ασθενή. Το άτομο μπορεί να κολυμπήσει αν συνοδεύονται από κάποιον που ξέρει τι πρέπει να κάνει αν συμβεί μια κρίση. Ο ασθενής θα πρέπει να φορά σωσίβιο και να παραμείνει σε σχετικά ρηγά νερά για να διευκολυνθεί η διαχείριση μιας πιθανής κρίσης.
- Η συνεπής ώρα και διάρκεια του ύπνου είναι σημαντική.

5.3 Τροποποιήσεις και προεκτάσεις του συνήθους πλάνου νοσηλευτικής παρέμβασης στην εγκυμοσύνη

5.3.1 Αντιεπιληπτικά φάρμακα πριν και μετά την εγκυμοσύνη^{129,130}

- Οι ασθενείς με επιληψία που ζητούν συμβουλές πριν τη σύλληψη θα πρέπει να παραπέμπονται σε κλινικό ιατρό με κατάλληλη εμπειρία για αξιολόγηση της ασθενούς.
- Για επιλεγμένες ασθενείς πριν τη σύλληψη, οι οποίες έχουν απαλλαγεί από τις επιληπτικές κρίσεις τουλάχιστον για δύο χρόνια, η εξειδικευμένη διαχείριση μπορεί να συμπεριλάβει την εποπτευόμενη διακοπή από τα ΑΕΦ για περίοδο 3-6 μηνών.
- Για τις ασθενείς πριν τη σύλληψη και για τους οποίους η διακοπή των ΑΕΦ είναι ακατάλληλη (δεν έχουν απαλλαγεί από τις κρίσεις για δύο χρόνια, ή πάσχουν από ειδική μορφή επιληπτικού συνδρόμου το οποίο είναι γνωστό ότι απαιτεί συνεχή θεραπεία με ΑΕΦ, ή δεν επιθυμούν να αποδεχθούν τον κίνδυνο επανεμφάνισης της κρίσης) θα πρέπει να εξεταστεί η μετατροπή του καθεστώτος πολυθεραπείας σε μονοθεραπεία με ΑΕΦ.
- Η θεραπεία που επιλέγεται για κάθε ασθενή πρέπει να χορηγείται στη χαμηλότερη δόση που προστατεύει από τις επιληπτικές κρίσεις.
- Όταν το βαλπροϊκό οξύ αποτελεί το μόνο παράγοντα επιλογής, πρέπει να αποφεύγονται τα υψηλά επίπεδα στο πλάσμα, διαμοιράζοντας την απαιτούμενη ημερήσια δόση σε τουλάχιστον δύο χορηγήσεις ή χρησιμοποιώντας φαρμακοτεχνικές μορφές βραδείας απελευθέρωσης. Αυτό γιατί τα τερατογόνα αποτελέσματα είναι εξαρτώμενα από τη δόση, με τον κίνδυνο να αυξάνεται, όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο για δόσεις μεγαλύτερες των 1000 mg⁹¹.
- Για τις ασθενείς που παρουσιάζονται για πρώτη φορά όντας ήδη έγκυοι, η τροποποίηση μιας αποτελεσματικής αγωγής με ΑΕΦ συνήθως δε συνιστάται, διότι η ικανότητα μιας τέτοιας μεταβολής να μειώσει την πιθανή τερατογόνο δράση των ΑΕΦ είναι συνήθως πλέον μικρή.
- Υπάρχει μικρή κλινική εμπειρία σχετικά με τις επιδράσεις των ΑΕΦ στην εγκυμοσύνη. Γι' αυτό οι κλινικοί γιατροί που διαχειρίζονται τις ασθενείς θα πρέπει να συμβάλλουν στη συσσώρευση κλινικές πληροφοριών με την κοινοποίηση των διαθέσιμων πληροφοριών στα εκάστοτε μητρώα εγκυμοσύνης, όποτε αυτό είναι δυνατό.

5.3.2 Παρακολούθηση και αναπροσαρμογή της δοσολογίας των ΑΕΦ στην εγκυμοσύνη ^{129,130}

- Η δοσολογία των ΑΕΦ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να τροποποιηθεί για κλινικούς λόγους, όπως προαναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο.
- Η αύξηση της συχνότητας των κρίσεων είναι μια ένδειξη για αύξηση της δοσολογίας ή/και η αλλαγή ΑΕΦ, εάν έχει διασφαλιστεί η συμμόρφωση της εγκύου στη φαρμακευτική της αγωγή.
- Η μέτρηση των επιπέδων των ΑΕΦ στο αίμα συνήθως δεν ενδείκνυται σε κλινικό επίπεδο. Αυτό διότι τα συνολικά επίπεδα ΑΕΦ πλάσματος μπορεί να είναι παραπλανητικά και δεν υπάρχουν ενδείξεις σαφούς σχέσης μεταξύ των ελεύθερων επιπέδων τους και του ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων. Η μέτρηση των επιπέδων στο πλάσμα μπορεί να εφαρμοστεί παρόλα αυτά όταν υπάρχει ανησυχία σχετικά με την τοξικότητα ή τη συμμόρφωση ή όπου χρησιμοποιούνται πολλαπλά ΑΕΦ ή νεότερα ΑΕΦ όπως η λαμοτριγίνη. Σε αυτές τις περιπτώσεις η μέτρηση των επιπέδων των ΑΕΦ, θα πρέπει να γίνει σε συνεργασία με έναν ειδικό.

5.3.3 Προγεννητική φροντίδα ¹²⁹

- Η διαμοιρασμένη προγεννητική φροντίδα μεταξύ εγκύου και προσωπικού υγείας είναι κατάλληλη για τις περισσότερους εγκύους ασθενείς με επιληψία. Αυτή η φροντίδα θα πρέπει να καθοδηγείται από έναν μαιευτικό σύμβουλο με ιδιαίτερο ενδιαφέρον/εμπειρία για την πάθηση και κάθε μαιευτική μονάδα θα πρέπει να διαθέτει μηχανισμό παραπομπής των ασθενών με επιληψία σε εξειδικευμένο σύμβουλο. Η παροχή συνεπών συμβουλών και υποστήριξης καθ' όλη τη διάρκεια της προγεννητικής και μεταγεννητικής περιόδου είναι ιδιαίτερης σημασίας για τις ασθενείς με επιληψία. Μια τέτοια στήριξη μπορεί να είναι παρέχεται από μια μαία ή έναν επισκέπτη υγείας.
- Η προληπτική συμβουλευτική των ασθενών με επιληψία θα πρέπει να περιλαμβάνει εκ νέου έμφαση του αυξημένου κίνδυνου δυσπλασιών για το έμβρυο. Ο πάροχος συμβουλευτικής θα πρέπει να διασφαλίσει ότι τα ζευγάρια κατανοούν τις επιπτώσεις της απόφασης μίας εγκυμοσύνης και μπορεί να περιλαμβάνουν συζήτηση περί τερματισμού της εγκυμοσύνης αν διαπιστωθεί κάποια ανωμαλία.
- Σε όλες τους ασθενείς με επιληψία θα πρέπει να προσφέρεται λεπτομερής σάρωση υπερήχων στις 18-22 εβδομάδες. Αυτή θα πρέπει να πραγματοποιείται από έναν χρήστη υπερηχογράφου με επαρκή εμπειρία για τον εντοπισμό του

εμβρυϊκών ανωμαλιών, συμπεριλαμβανομένων καρδιακών δυσπλασιών. Θα πρέπει παρόλα αυτά να τονιστεί στους μέλλοντες γονείς ότι ο υπέρηχος δεν μπορεί να αποκλείσει παντελώς την πιθανότητα ανωμαλίας του εμβρύου.

- Οι ασθενείς θα πρέπει να αξιολογούνται από αναισθησιολόγο στις 32-40 εβδομάδες της κύησης.
- Οι παρατεταμένες κρίσεις κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης θα πρέπει να αντιμετωπίζονται όπως και στους μη εγκύους ασθενείς. Ένα προτεινόμενο σχήμα περιλαμβάνει τη διαζεπάμη 10-20mg ενδοφλεβίως (με τα πρώτα 10mg ως δόση εφόδου με αργή έγχυση επιπλέον δόσεων 2mg, όπως απαιτείται). Εάν είναι απαραίτητο, μπορεί να χορηγηθεί η φαινυτοΐνη ενδοφλεβίως στα 15mg/kg σωματικού βάρους, με ρυθμό όχι μεγαλύτερο από 50 mg / λεπτό. Εάν η φλεβική πρόσβαση είναι δύσκολη, μπορεί να χορηγηθεί διαζεπάμη από το ορθό.
- Όλες οι ασθενείς με επιληψία συνιστάται να παίρνουν 5 mg φολικού οξέος ημερησίως όσο προσπαθούν να συλλάβουν και για τουλάχιστον 12 εβδομάδες μετά τη σύλληψη.
- Όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο τα νεογνά ασθενών που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με αντισπασμωδικά που προκαλούν ένζυμα (καρβαμαζεπίνη, φαινυτοΐνη, πριμιδόνη, φαινοβαρβιτόνη) διατρέχουν αυξημένο κίνδυνο αιμορραγικής νόσου των νεογνών που προκαλείται από ανεπάρκεια των εξαρτώμενων από τη βιταμίνη K παραγόντων πήξης του αίματος⁶⁹. Για το λόγο αυτό οι έγκυοι ασθενείς που λαμβάνουν αυτά τα φάρμακα θα πρέπει να λαμβάνουν προληπτικά το βιταμίνη K1 σε δοσολογία 10 mg ημερησίως, από τις 36 εβδομάδες κύησης μέχρι την γέννα και τα μωρά τους θα πρέπει να λαμβάνουν βιταμίνη K σε δοσολογία 1mg, ενδομυϊκά κατά τη γέννηση^{86,130}.

5.3.4 Παρέμβαση σε ασθενείς με αυξημένο κίνδυνο πρόωρου τοκετού¹²⁹

- Ο μεταβολισμός των ετεροειδών ορμονών ενισχύεται από τα ΑΕΦ που επάγουν τη δράση ενζύμων ένζυμα. Οι ασθενείς που λαμβάνουν οποιαδήποτε τέτοιο ΑΕΦ, θα πρέπει να λαμβάνουν προγεννητική θεραπεία με στεροειδή, λόγω του αυξημένου κινδύνου πρόωρου τοκετού. Ένα τέτοιο σχήμα περιλαμβάνει την ημερήσια χορήγηση βητα-μεθαζόνης συνολικά 48 mg (αντί των 24 mg που ενδείκνυται για άλλες κατηγορίες ασθενών). Αυτή η δόση μπορεί να μοιραστεί σε δύο δόσεις των 24 mg με απόσταση 12 ωρών.
- Ο κίνδυνος πρόωρου τοκετού αποτελεί επίσης ένδειξη για έναρξη θεραπείας από το στόμα βιταμίνης K1, δοσολογίας 20 mg ημερησίως.

5.3.5 Τοκετός¹²⁹

- Θα πρέπει να γίνεται γνωστό στις εγκύους επιληπτικές ασθενείς, ότι οι περισσότερες επιληπτικές έγκυοι προχωρούν σε φυσιολογικό τοκετό διά του κόλπου, χωρίς πρόβλημα. Δεν ενδείκνυται παρόλα αυτά ο τοκετός σε νερό για τις εγκύους αυτές.
- Η συνήθης αντιεπιληπτική αγωγή στην ασθενή θα πρέπει να συνεχιστεί κατά τη διάρκεια του τοκετού. Η απώλεια κάποιας δόσης και, συνεπώς, η μείωση των επιπέδων των ΑΕΦ στο πλάσμα πρέπει να αποφεύγεται.
- Κατά τον τοκετό, θα πρέπει να τοποθετείται ενδοφλέβια πρόσβαση και να αποφεύγεται η αφυδάτωση.
- Η συνεχής παρακολούθηση στον καρδιοτοκογράφο ενδείκνυται στην περίπτωση λήψης πολλαπλώς ΑΕΦ, καθώς και σε ασθενείς όπου η επιληψία δεν ελέγχεται επαρκώς.
- Οι τονικο-κλονικές επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σε ποσοστό έως 5% των ασθενών με επιληψία κατά τη διάρκεια του τοκετού. Τέτοιες κρίσεις στον τοκετό μπορούν να αντιμετωπιστούν με ενδοφλέβια έγχυση διαζεπάμης 10-20mg (τα πρώτα 10mg ως δόση εφόδου με αργή έγχυση περαιτέρω δόσεων 2mg, όπως απαιτείται). Μπορεί επίσης να χρησιμοποιηθεί ενδοφλέβια έγχυση λοραζεπάμης.
- Οι επαναλαμβανόμενες επιληπτικές κρίσεις κατά τον τοκετό, θέτουν το έμβρυο σε κίνδυνο υποξίας και συνιστούν ένδειξη για πρόωμη προσφυγή σε καισαρική τομή υπό γενική αναισθησία.
- Εάν υπάρχει αμφιβολία εάν η επιληπτική κρίση οφείλεται στην εκλαμψία, συνιστάται η χορήγηση θειικού μαγνησίου βάσει πρωτοκόλλου.
- Στις επιληπτικές ασθενείς θα πρέπει να προσφέρεται η ίδια σειρά μεθόδων ανακούφισης του πόνου κατά τον τοκετό, όπως και στις μη επιληπτικές ασθενείς, με μόνη εξαίρεση την πεθιδίνη καθώς μεταβολίζεται σε νορπεθιδίνη η οποία είναι επιληπτογόνος. Σε αυτή την περίπτωση η μορφίνη μπορεί να αποτελέσει το φάρμακο επιλογής.
- Για τον περιορισμό του κινδύνου εμφάνισης μιας κρίσης λόγω πόνου και άγχους, η εφαρμογή επισκληρίδιου αναλγησίας θα πρέπει να ληφθεί υπόψιν.
- Όπως αναφέρθηκε, οι περισσότερες γυναίκες με επιληψία γεννούν με φυσιολογικό τοκετό, και η καισαρική τομή απαιτείται μόνο αν υπάρχουν επαναλαμβανόμενες γενικευμένες κρίσεις στα τελευταία στάδια της εγκυμοσύνης ή του τοκετού.
- Θα πρέπει να αποφεύγεται το παρατεταμένο δεύτερο στάδιο του τοκετού. Εάν απαιτείται θα πρέπει ο τοκετός να υποβοηθηθεί με χρήση οργάνων (εμβρυούλκων).

5.3.6 Μεταγεννητική φροντίδα και φροντίδα του νεογνού ¹²⁹

- Η επιληψία αυτή καθ' αυτή και η λήψη ΑΕΦ δεν αποτελούν αντενδείξεις για το θηλασμό. Όλοι οι ασθενείς, συμπεριλαμβανομένων εκείνων με επιληψία που επιθυμούν να θηλάσουν, πρέπει να ενθαρρυνθούν και να υποστηριχθούν για το σκοπό αυτό.
- Στις ασθενείς με επιληψία θα πρέπει να παρέχονται κατάλληλες συμβουλές και υποστήριξη σχετικά με τις κατάλληλες πρακτικές που θα πρέπει να εφαρμόζουν όταν ταΐζουν το βρέφος (καθισμένες στο πάτωμα) και για άλλες πτυχές της φροντίδας των βρεφών προκειμένου να ελαχιστοποιηθεί ο κίνδυνος τραυματισμού του βρέφους σε περίπτωση εμφάνισης μιας κρίσης της μητέρας.
- Η φροντίδα των ασθενών μετά τον τοκετό ασθενών θα πρέπει να περιλαμβάνει την αναπροσαρμογή του σχήματος ΑΕΦ, τις συμβουλές σχετικά με την κατάλληλη αντισύλληψη και την επανεξέταση της σημασίας του της πριν τη σύλληψη φροντίδας σε μια επόμενη εγκυμοσύνη ¹³⁰.
- Τα επίπεδα των ΑΕΦ στα βρέφη που θηλάζουν είναι συνήθως χαμηλότερα από ό, τι στην μήτρα, υπό την προϋπόθεση ότι το βρέφος είναι υγιές και γεννιέται κοντά στην αναμενόμενη ημερομηνία. Παρόλα αυτά συσσώρευση ΑΕΦ στο νεογνό μπορεί να εμφανιστεί στο νεογνό καθώς οι μηχανισμοί για την εξάλειψη του φαρμάκου δεν αναπτύσσονται πλήρως μέχρι τη γέννηση. Τα ΑΕΦ περνούν στο μητρικό γάλα σε διαφορετικά επίπεδα, αλλά ο θηλασμός και στη συνέχεια ο απογαλακτισμός συνήθως επιτρέπει τη σταδιακή απόσυρση του νεογνού από τα ΑΕΦ ¹³⁰.
- Η πιθανότητα καταστολής θα πρέπει να εξετάζεται σε βρέφη μητέρων που λαμβάνουν φαινοβαρβιτόνη.
- Τα μέλη της οικογένειας μπορούν να εκπαιδευτούν για να ενεργήσουν σε περίπτωση επιληπτικής κρίσης. Η μητέρα καλό είναι να φροντίζει το μωρό καθισμένη στο πάτωμα και να αποφεύγει να το κάνει μπάνιο μόνη της.

5.4 Ενδεικτικά νοσηλευτικά περιστατικά επιληπτικών εγκυμονουσών ασθενών

Περιστατικό 1

Α) Περιγραφή συμβάντος-Στοιχεία ασθενούς

Ασθενής 32 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Η γυναίκα ανέφερε ότι πάσχει από επιληψία, βρίσκεται στη 15^η εβδομάδα της κύησης και υπέστη την ίδια ημέρα μια σχετικά ήπια επιληπτική κρίση, οπότε και προσήλθε στο νοσοκομείο για να διασφαλιστεί η υγεία αυτής και του εμβρύου, αναφέροντας κοιλιακό άλγος και έντονο πονοκέφαλο, μετά την κρίση.

Έγινε εκτεταμένη λήψη ιατρικού ιστορικού της γυναίκας, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με:

- Τους παράγοντες πρόκλησης της επιληπτικής κρίσης
- Το είδος και τη διάρκεια της επιληπτικής κρίσης που υπέστη
- Τη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Την προγεννητική φροντίδα που ακολουθεί
- Τη συμμόρφωσή της στις οδηγίες του θεράποντος ιατρού της

Διαπιστώθηκε ότι καθώς επρόκειτο για προγραμματισμένη κύηση, η γυναίκα είχε καταφέρει να αναπροσαρμόσει την πολυθεραπεία με διάφορα ΑΕΦ που ακολουθούσε στο παρελθόν σε μονοθεραπεία με τοπιραμάτη, ως ασφαλέστερη εναλλακτική ώστε να μείνει έγκυος και ήταν ελεύθερη επιληπτικών κρίσεων μέχρι την ημέρα της εισαγωγής.

Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η γυναίκα λαμβάνει συμπλήρωμα φολικού οξέος 0.4mg ημερησίως από όταν ξεκίνησε την προσπάθεια σύλληψης, ως προληπτικό μέσο έναντι επιπλοκών.

Παρόλα αυτά η γυναίκα δήλωσε ότι το τελευταίο χρονικό διάστημα δεν συμμορφώθηκε πλήρως στη λήψη τοπιραμάτης, μειώνοντας ή/και παραλείποντας ενίοτε δόσεις, από φόβο για πιθανές επιπλοκές στο έμβρυο.

Η ιατρική οδηγία με βάση τα παραπάνω, πρότεινε την παραμονή της γυναίκας για 48 ώρες στην Γυναικολογική Κλινική, για προληπτική παρακολούθηση της ίδιας και του εμβρύου, συμπτωματική θεραπεία, αναπροσαρμογή των βιταμινούχων συμπληρωμάτων προγεννητικής φροντίδας και συμβουλευτική σχετικά με τη σημασία συμμόρφωσης στην

αντιεπιληπτική θεραπεία και την αποφυγή επιληπτικών κρίσεων για την υγεία του εμβρύου.

B) Νοσηλευτική διεργασία

Αξιολόγηση ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός - Εφαρμογή	Αποτέλεσμα
Κατά την εισαγωγή, ζωτικά σημεία φυσιολογικά, έντονο κοιλιακό άλγος	Διασφάλιση της καλής υγείας του εμβρύου	Υπερηχογράφημα, εξέταση από γυναικολόγο Τοποθέτηση για συνεχή παρακολούθηση του εμβρύου στον καρδιοτοκογράφο Αιματολογικές/ βιοχημικές εξετάσεις συμπεριλαμβανομένων ηλεκτρολυτών	Δε διαπιστώθηκε πρόβλημα Το κοιλιακό άλγος υπέστειρε μόνο του έπειτα από 8 ώρες
Έντονος πονοκέφαλος	Αντιμετώπιση πονοκεφάλου	Χορήγηση παρακεταμόλης 1000mg (Aprotel) για την αντιμετώπιση του πόνου, προληπτικά (ο πόνος μπορεί να προκαλέσει επόμενη επιληπτική κρίση). Νευρολογική εξέταση	Δε διαπιστώθηκε νευρολογικό πρόβλημα. Ο πονοκέφαλος ανακουφίστηκε.
Ανησυχία σχετικά με την μία πιθανή επόμενη επιληπτική κρίση.	Αποφυγή επόμενης επιληπτικής κρίσης, σωστή ενημέρωση ασθενούς	Βάση οδηγίας της νευρολογικής ομάδας, συνιστάται η συνέχιση της μονοθεραπείας με τοπιραμάτη στην ίδια δοσολογία, εφόσον ήταν αποτελεσματική και η ασθενής δε συμμορφώθηκε σωστά στην αγωγή. Προσεκτική παρακολούθηση για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο αλλαγής της φαρμακοκινητικής του ΑΕΦ, λόγω εγκυμοσύνης και της ανάγκης αλλαγής δόσεων/σχήματος	Εφησυχασμός της ασθενούς
Η ασθενής και το έμβryo σε καλή κατάσταση. Δε διαπιστώθηκαν μη αναμενόμενα νευρολογικά συμπτώματα.	Αναπροσαρμογή της προγεννητικής φροντίδας.	Συνέχεια της λήψης φολικού οξέος 0,4mg ημερησίως καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Σύσταση λήψης 400 IU χοληκαλσιφερόλης καθ' όλη τη διάρκεια της εγκυμοσύνης για	Η ασθενής παρέμεινε ήσυχη

		<p>την αποφυγή πιθανής υποασβεσταιμίας του νεογνού.</p> <p>Σύσταση λήψης 20 mg Βιταμίνης K1 κατά τον τελευταίο μήνα της κύησης, για την αποφυγή αιμορραγικής νόσου των νεογνών εξαιτίας λήψης της τοπιραμάτης.</p>	
Καλή εικόνα της ασθενούς	Διατήρηση της καλής εικόνας της ασθενούς	Παροχή συμβουλών σχετικά με τη συμμόρφωση στις οδηγίες των ιατρών και την αποφυγή τραυματισμού του εμβρύου σε περίπτωση επιληπτικής κρίσης.	Η ασθενής εξήχθη από τη μονάδα

Περιστατικό 2

A) Περιγραφή συμβάντος-Στοιχεία ασθενούς

Ασθενής 29 ετών προσήλθε στο τμήμα επειγόντων περιστατικών. Η γυναίκα ήταν έγκυος στην 22^η εβδομάδα της κύησης και ανέφερε πυρετό, πόνο χαμηλά στην κοιλιακή χώρα και αίσθημα καύσου κατά την ούρηση.

Έγινε εκτεταμένη λήψη ιατρικού ιστορικού της γυναίκας, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με:

- Τη φαρμακευτική αγωγή που ελάμβανε πριν και κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης
- Την προγεννητική φροντίδα που ακολουθεί
- Τη διάρκεια και τον τύπο των συμπτωμάτων

Βάσει του ιστορικού, υπήρχε σοβαρή υποψία ουρολοίμωξης. Λόγω του βεβαρυμένου ιστορικού της γυναίκας με τη συνύπαρξη εγκυμοσύνης και επιληψίας, κρίθηκε αναγκαία η εισαγωγή της στην Γυναικολογική Κλινική, για τη διενέργεια εξετάσεων και τη χορήγηση θεραπείας

B) Νοσηλευτική διεργασία

Αξιολόγηση ασθενούς	Αντικειμενικός σκοπός	Προγραμματισμός	Εφαρμογή	Αποτέλεσμα
Κατά την εισαγωγή, ζωτικά σημεία φυσιολογικά, εκτός του πυρετού, με θερμοκρασία σώματος 38.4°C	Ανακούφιση του πυρετού	Θα γίνει χορήγηση παρακεταμόλης 1000mg (Aprotel) για την αντιμετώπιση του πυρετού. Θα γίνει χορήγηση υγρών ενδοφλέβιας.	Έγινε χορήγηση παρακεταμόλης 1000mg (Aprotel) για την αντιμετώπιση του πυρετού. Έγινε χορήγηση υγρών ενδοφλέβιας	Ο πυρετός έπεσε
Αίσθημα καύσου κατά την ούρηση, Κοιλιακός πόνος	Διευκρίνιση αιτίας	Θα γίνει λήψη ούρων για μικροβιολογική εξέταση (καλλιέργεια ούρων, αντιβιογράμμα)	Έγινε λήψη ούρων για μικροβιολογική εξέταση (καλλιέργεια ούρων, αντιβιογράμμα)	- Διαπιστώθηκε λοίμωξη της ουροδόχου κύστης από το βακτήριο <i>E. Coli</i>
Ουρολοίμωξη	Θεραπεία ουρολοίμωξης	Θα γίνει χορήγηση σχήματος αντιβιοτικών αμοξικιλίνης/	Έγινε χορήγηση σχήματος αντιβιοτικών αμοξικιλίνης/	

		κλαβουλανικού οξέος (Augmentin 500+125 mg, 3 φορές ημερησίως για 10 ημέρες), ασφαλές για την εγκυμοσύνη, με προσεκτική παρακολούθηση για το ενδεχόμενο εμφάνισης κρίσης. Η γυναίκα είχε λάβει στο παρελθόν το αντιβιοτικό σχήμα, χωρίς να έχει διαπιστωθεί επιληπτογόνος δράση	κλαβουλανικού οξέος (Augmentin 500+125 mg, 3 φορές ημερησίως για 10 ημέρες), ασφαλές για την εγκυμοσύνη, με προσεκτική παρακολούθηση για το ενδεχόμενο εμφάνισης κρίσης. Η γυναίκα είχε λάβει στο παρελθόν το αντιβιοτικό σχήμα, χωρίς να έχει διαπιστωθεί επιληπτογόνος δράση	
	Έλεγχος του εμβρύου	Θα γίνει παρακολούθηση σε καρδιοτοκογράφο και υπερηχογράφημα	Έγινε παρακολούθηση σε καρδιοτοκογράφο και υπερηχογράφημα	Δε διαπιστώθηκε πρόβλημα
Καλή εικόνα της ασθενούς. Ηπιος πυρετός με θερμοκρασία σώματος 37.8 °C. Ανακούφιση των συμπτωμάτων ουρολοιμώξης	Διατήρηση της καλής εικόνας της ασθενούς	Θα γίνει χορήγηση παρακεταμόλης 1000mg (Aprotel) για την αντιμετώπιση του πυρετού, προληπτικά για την αποφυγή πρόκλησης κρίσης.	Έγινε χορήγηση παρακεταμόλης 1000mg (Aprotel) για την αντιμετώπιση του πυρετού, προληπτικά για την αποφυγή πρόκλησης κρίσης.	Ο πυρετός έπεσε
Καλή εικόνα της ασθενούς.	Προληπτική παρακολούθηση.	Θα γίνει συνέχεια θεραπευτικού σχήματος κατά την ιατρική οδηγία	Έγινε συνέχεια θεραπευτικού σχήματος κατά την ιατρική οδηγία	Η ασθενής παρέμεινε απύρετη
Καλή εικόνα της ασθενούς. Πλήρης υποστρόφη των συμπτωμάτων	Σύσταση για συνέχεια της θεραπείας στο σπίτι, ξεκούραση, και επανάληψη της μικροβιολογικής εξέτασης ούρων μετά το περας της θεραπείας			Η ασθενής εξήχθη.

6. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ – ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Στόχος της παρούσας διπλωματικής εργασίας είναι να καταστούν σαφείς οι ιατρικές προκλήσεις που παρουσιάζει η εγκυμοσύνη για την επιληπτική ασθενή, αλλά και πώς οι προκλήσεις αυτές μπορούν να αντιμετωπιστούν, ώστε να διασφαλιστεί ένα η καλή έκβαση της εγκυμοσύνης, τόσο για τη μητέρα, όσο και για το νεογνό.

Η χρόνια επιληψία, όπως προαναφέρθηκε, εκτός από μία νόσο η οποία περιπλέκει την καθημερινή ζωή του ασθενούς, αποτέλεσε για χρόνια πηγή στερεοτύπων και στιγματισμού, αλλά και άγχους ή και απαισιοδοξίας των πασχόντων ασθενών. Στις μέρες μας, η νόσος μπορεί να διαχειριστεί αποτελεσματικά για να διασφαλιστεί η επιβίωση και η καλή υγεία των ασθενών.

Ωστόσο, θα πρέπει να λαμβάνεται εξίσου υπόψιν και η ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών. Σε αυτή την κατεύθυνση τα πράγματα μπορεί να γίνουν πιο περίπλοκα, σε εκφάνσεις της ζωής όπως ο γάμος και η απόκτηση απογόνων, με την εγκυμοσύνη να αποτελεί μείζον ζήτημα για την επιληπτική γυναίκα.

Όπως αναδείχθηκε από την παρούσα εργασία, τα θέματα που θα πρέπει να αντιμετωπιστούν για την εγκυμονούσα επιληπτική ασθενή είναι πράγματι πολλά. Τα αντιεπιληπτικά φάρμακα έχουν πολλαπλές παρενέργειες για το έμβρυο, ιδίως όταν λαμβάνονται συνδυαστικά¹⁰². Επιπρόσθετα, η ίδια η επιληπτική κρίση μπορεί δυνητικά να βλάψει το έμβρυο, προκαλώντας σοβαρές επιπλοκές⁷¹. Τέλος, δεδομένου ότι οι ορμονικές μεταβολές κατά την εγκυμοσύνη μπορεί να μεταβάλλουν τη φαρμακοκινητική, και συνεπώς την αποτελεσματικότητα της αντιεπιληπτικής θεραπείας, ο κίνδυνος κατά την εγκυμοσύνη αφορά, εκτός του εμβρύου, και την ίδια τη μητέρα¹¹⁹.

Εξαιτίας των παραπάνω δυσκολιών, αλλά κυρίως σε συνδυασμό με την ελλιπή ενημέρωση, αλλά και τα υπάρχοντα κενά στην επιστημονική γνώση, πολλές επιληπτικές γυναίκες διστάζουν ή ακόμα και αποφεύγουν να τεκνοποιήσουν¹³¹, γεγονός που πιθανόν μειώνει την ποιότητα ζωής των ασθενών αυτών και θέτει κοινωνικά ζητήματα.

Παρόλα αυτά, η συνεχώς αυξανόμενη επιστημονική γνώση γύρω από τη διαχείριση της εγκυμοσύνης στην επιληψία, καθιστά σαφές ότι οι επιληπτικές γυναίκες, με κατάλληλη φαρμακευτική διαχείριση, σωστό σχεδιασμό και εφαρμογή μέτρων πρόληψης, μπορούν με επιτυχία να φέρουν εις πέρας μία εγκυμοσύνη, μειώνοντας δραματικά τον κίνδυνο επιπλοκών για τις ίδιες και το έμβρυο^{69,87, 133}.

Τα μέτρα που θα πρέπει να ληφθούν περιλαμβάνουν την αναπροσαρμογή των λαμβανόμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων πριν την εγκυμοσύνη, με αποφυγή, όσο αυτό είναι δυνατό, τόσο της πολυθεραπείας, όσο και της λήψης βαλπροϊκού οξέος, η προσεκτική παρακολούθηση της ασθενούς κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, η κατάλληλη προγεννητική φροντίδα με αναλυτική σάρωση υπερήχων και λήψη

βιταμινούχων συμπληρωμάτων (φολικού οξέος, χοληκαλσιφερόλης, βιταμίνης Κ) και η υιοθέτηση συνηθειών με σκοπό την αποφυγή τραυματισμού της εγκύου σε μια πιθανή κρίση ⁶⁹.

Έτσι, το κύριο συμπέρασμα που εξάγεται από την παρούσα εργασία είναι ότι η επιληπτική ασθενής να πρέπει να ενθαρρύνεται να τεκνοποιήσει από ιατρούς και εξειδικευμένους συμβούλους, ενώ παράλληλα θα της παρέχεται συνεχής στήριξη σχετικά με τον τρόπο μείωσης των κινδύνων, πριν και κατά τη διάρκεια της κύησης. Για να επιτευχθεί αυτό, θα πρέπει να υπάρχει συνεργασία μεταξύ θεραπόντων ιατρών, εξειδικευμένων παρόχων υγείας (π.χ. μαίες) και κοινωνικών λειτουργών, αλλά και του οικογενειακού περιβάλλοντος της γυναίκας.

Επιπλέον, θα πρέπει εκ μέρους της επιστημονικής κοινότητας να πραγματοποιηθούν περαιτέρω μελέτες σχετικά με την ασφάλεια των αντιεπιληπτικών φαρμάκων και των μέσων πρόληψης, αλλά και να γίνει προσπάθεια ανάπτυξης νέων, αποτελεσματικότερων και ασφαλέστερων φαρμάκων, για την τελειοποίηση της αντιμετώπισης της επιληψίας στην εγκυμονούσα ασθενή.

Τέλος, αξίζει να σημειωθεί, ότι εξαιτίας της πολυπλοκότητας της κατάστασης στην οποία συνυπάρχει εγκυμοσύνη και επιληψίας, η σωστή εκπαίδευση και η λεπτή και σωστά οργανωμένη παρέμβαση του νοσηλευτή σε τέτοια περιστατικά, είναι κρίσιμη για την καλή έκβαση της υγείας τόσο της μητέρας, όσο και του εμβρύου.

7. ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Fisher, R.S., *et al.* Epileptic Seizures and Epilepsy: Definitions Proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* **46**, 470-472 (2005).
2. Kohrman, M.H. What is Epilepsy? Clinical Perspectives in the Diagnosis and Treatment. *Journal of Clinical Neurophysiology* **24**, 87-95 (2007).
3. Bromfield, E.B., Cavazos, J.E. & Sirven, J.I. *An Introduction to Epilepsy [Internet]. Chapter 2 - Clinical Epilepsy*, (American Epilepsy Society, <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK2511/>, 2006).
4. World Health Organisation (WHO), Epilepsy Fact Sheet. (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>, Updated February 2017).
5. Banerjee, P.N., Filippi, D. & Hauser, W.A. The descriptive epidemiology of epilepsy-a review. *Epilepsy research* **85**, 31-45 (2009).
6. Chang , B.S. & Lowenstein , D.H. Epilepsy. *New England Journal of Medicine* **349**, 1257-1266 (2003).
7. Shearer P., P.D. Seizures and Status Epilepticus: Diagnosis and Management in the Emergency Department. *Emergence Medicine PRACTICE* **8**, ebmedicine.net (2016).
8. National Institute of Health and Care Excellence (NICE). Epilepsies: diagnosis and management. *Clinical guidelines* **cg137**, <https://www.nice.org.uk/guidance/cg137> (2012).
9. Eadie, M.J. Shortcomings in the current treatment of epilepsy. *Expert Review of Neurotherapeutics* **12**, 1419-1427 (2012).
10. Jones H.R., S.J.J., Allam G., Baker R. *Netter's Neurology - 2nd Edition*, (Saunders, 2011).
11. Henry, T.R. Seizures and Epilepsy: pathophysiology and principles of Diagnosis. *Hospital Physician Epilepsy Board Review Manual* **1** (2012).
12. Henry, T.R. & Roman, D.D. Presurgical epilepsy localization with interictal cerebral dysfunction. *Epilepsy & behavior : E&B* **20**, 194-208 (2011).
13. Holmes, G.L. & Ben-Ari, Y. Seizing hold of seizures. *Nature medicine* **9**, 994-996 (2003).
14. Stafstrom, C.E. Back to Basics: The Pathophysiology of Epileptic Seizures: A Primer For Pediatricians. *Pediatrics in Review* **19**, 342-351 (1998).
15. Bragin, A., Engel, J., Jr., Wilson, C.L., Fried, I. & Mathern, G.W. Hippocampal and entorhinal cortex high-frequency oscillations (100--500 Hz) in human epileptic brain and in kainic acid--treated rats with chronic seizures. *Epilepsia* **40**, 127-137 (1999).
16. Olney, J.W. Excitotoxins in foods. *Neurotoxicology* **15**, 535-544 (1994).

17. Cendes, F., Andermann, F., Carpenter, S., Zatorre, R.J. & Cashman, N.R. Temporal lobe epilepsy caused by domoic acid intoxication: evidence for glutamate receptor-mediated excitotoxicity in humans. *Annals of neurology* **37**, 123-126 (1995).
18. Dr. Edward Group DC, N., DACBN, DCBCN, DABFM. The 6 Most Dangerous Excitotoxins. <http://www.globalhealingcenter.com/natural-health/6-dangerous-excitotoxins/> (2014).
19. Steinlein, O.K. Genetic mechanisms that underlie epilepsy. *Nat Rev Neurosci* **5**, 400-408 (2004).
20. Schwartz, A., Lindenmayer, G.E. & Allen, J.C. The Sodium-Potassium Adenosine Triphosphatase: Pharmacological, Physiological and Biochemical Aspects. *Pharmacological Reviews* **27**, 3-134 (1975).
21. Kofuji, P. & Newman, E.A. Potassium Buffering In The Central Nervous System. *Neuroscience* **129**, 1045-1056 (2004).
22. Mulley, J.C., Scheffer, I.E., Petrou, S. & Berkovic, S.F. Channelopathies as a genetic cause of epilepsy. *Current Opinion in Neurology* **16**, 171-176 (2003).
23. Shorvon, S.D. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* **52**, 1052-1057 (2011).
24. Annegers, J.F., Rocca, W.A. & Hauser, W.A. Causes of Epilepsy: Contributions of the Rochester Epidemiology Project. *Mayo Clinic Proceedings* **71**, 570-575 (1996).
25. Annegers, J.F., Grabow, J.D., Kurland, L.T. & Laws, E.R., Jr. The incidence, causes, and secular trends of head trauma in Olmsted County, Minnesota, 1935-1974. *Neurology* **30**, 912-919 (1980).
26. Michael, B.D. & Solomon, T. Seizures and encephalitis: Clinical features, management, and potential pathophysiologic mechanisms. *Epilepsia* **53**, 63-71 (2012).
27. Stefanidou, M., *et al.* Incidence of seizures following initial ischemic stroke in a community-based cohort: The Framingham Heart Study. *Seizure* **47**, 105-110 (2017).
28. Myint, P.K., Staufenberg, E.F.A. & Sabanathan, K. Post-stroke seizure and post-stroke epilepsy. *Postgraduate Medical Journal* **82**, 568-572 (2006).
29. You, G., Sha, Z. & Jiang, T. The pathogenesis of tumor-related epilepsy and its implications for clinical treatment. *Seizure* **21**, 153-159 (2012).
30. Masters, C.L., *et al.* Alzheimer's disease. *Nature Reviews Disease Primers* **1**, 15056 (2015).
31. Friedman, D., Honig, L.S. & Scarmeas, N. Seizures and Epilepsy in Alzheimer's Disease. *CNS neuroscience & therapeutics* **18**, 285-294 (2012).
32. Nelson, K.B. & Ellenberg, J.H. Antecedents of seizure disorders in early childhood. *American Journal of Diseases of Children* **140**, 1053-1061 (1986).

33. Sánchez-Carpintero Abad, R., Sanmartí Vilaplana, F.X. & Serratosa Fernandez, J.M. Genetic Causes of Epilepsy. *The Neurologist* **13**, S47-S51 (2007).
34. Murphy, K. & Delanty, N. Drug-Induced Seizures. *CNS Drugs* **14**, 135-146 (2000).
35. Wallace, K.L. Antibiotic-Induced Convulsions. *Critical Care Clinics* **13**, 741-762 (1997).
36. Delanty, N., Vaughan, C.J. & French, J.A. Medical causes of seizures. *The Lancet* **352**, 383-390 (1998).
37. Oguni, H. Diagnosis and Treatment of Epilepsy. *Epilepsia* **45**, 13-16 (2004).
38. Iizuka, R., Hirayama, K. & Maehara, K.A. Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy: a clinico-pathological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **47**, 1288-1298 (1984).
39. Cross, J.H. Neurocutaneous syndromes and epilepsy-issues in diagnosis and management. *Epilepsia* **46 Suppl 10**, 17-23 (2005).
40. Thiele, E.A. Managing Epilepsy in Tuberous Sclerosis Complex. *Journal of Child Neurology* **19**, 680-686 (2004).
41. Schomer, D.L.d.S., Fernando Lopes. *Niedermeyer's Electroencephalography: Basic Principles, Clinical Applications, and Related Fields*, (Lippincott Williams & Wilkins (LWW), 2011).
42. Browne, T.R. & Holmes, G.L. Epilepsy. *The New England journal of medicine* **344**, 1145-1151 (2001).
43. Gastaut, H., Zifkin, B., Magguda, A. & Mariani, E. Symptomatic Partial Epilepsies with Secondary Bilateral Synchrony: Differentiation from Symptomatic Generalized Epilepsies of the Lennox-Gastaut Type. in *Presurgical Evaluation of Epileptics: Basics, Techniques, Implications* (eds. Wieser, H.G. & Elger, C.E.) 308-316 (Springer Berlin Heidelberg, Berlin, Heidelberg, 1987).
44. Sinha, S., Satishchandra, P., Kalband, B., Bharath, R. & Thennarasu, K. Neuroimaging observations in a cohort of elderly manifesting with new onset seizures: Experience from a university hospital. *Annals of Indian Academy of Neurology* **15**, 273-280 (2012).
45. International-League-Against-Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* **30**, 389-399 (1989).
46. Berkovic, S.F., Andermann, F., Andermann, E. & Gloor, P. Concepts of absence epilepsies: discrete syndromes or biological continuum? *Neurology* **37**, 993-1000 (1987).
47. Coulter, D.A., Huguenard, J.R. & Prince, D.A. Specific petit mal anticonvulsants reduce calcium currents in thalamic neurons. *Neuroscience letters* **98**, 74-78 (1989).

48. Sansereve, A.J., *et al.* Diagnostic and Therapeutic Management of a First Unprovoked Seizure in Children and Adolescents With a Focus on the Revised Diagnostic Criteria for Epilepsy. *J Child Neurol*, 883073817706028 (2017).
49. Goldenberg, M.M. Overview of Drugs Used For Epilepsy and Seizures: Etiology, Diagnosis, and Treatment. *Pharmacy and Therapeutics* **35**, 392-415 (2010).
50. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN). Diagnosis and management of epilepsy in adults. Edinburgh. *SIGN publication* **143** (2015).
51. Ellenberg, J.H., Hirtz, D.G. & Nelson, K.B. Do Seizures in Children Cause Intellectual Deterioration? *New England Journal of Medicine* **314**, 1085-1088 (1986).
52. Bazil CW, M.M., Pedley TA. Epilepsy. in *Merritt's Neurology 11th ed.* (ed. LP, R.) 990-1008 (Lippincott Williams & Wilkins, Philadelphia., 2005).
53. McNamara, J. Drugs effective in the therapy of the epilepsies. in *Goodman & Gilman's The Pharmacological Basis of Therapeutics, 9th ed.* (ed. Hardman JG, L.L., Molinoff PB, Ruddon RW) 461-486 (McGraw-Hill, New York, 1999).
54. Stephen, L.J. & Brodie, M.J. Selection of Antiepileptic Drugs in Adults. *Neurologic Clinics* **27**, 967-992 (2009).
55. Aggarwal, M., Kondeti, B. & McKenna, R. Anticonvulsant/antiepileptic carbonic anhydrase inhibitors: a patent review. *Expert opinion on therapeutic patents* **23**, 717-724 (2013).
56. Elger, C.E. & Schmidt, D. Modern management of epilepsy: A practical approach. *Epilepsy & Behavior* **12**, 501-539 (2008).
57. Engel, J., Jr., *et al.* Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* **60**, 538-547 (2003).
58. Pennell, P.B. Pregnancy, epilepsy, and women's issues. *Continuum (Minneapolis, Minn.)* **19**, 697-714 (2013).
59. Harden, C.L. & Pennell, P.B. Neuroendocrine considerations in the treatment of men and women with epilepsy. *The Lancet. Neurology* **12**, 72-83 (2013).
60. Nicpon Marieb, E., Hoehn, K. *Human anatomy & physiology*, (Pearson Benjamin Cummings, San Francisco, 2007).
61. Losos, J.B., Raven PH, Johnson, GB, Singer, SR. *Biology*, (McGraw-Hill, New York, 2002).
62. Herzog, A.G., Klein, P. & Ransil, B.J. Three patterns of catamenial epilepsy. *Epilepsia* **38**, 1082-1088 (1997).
63. Harden, C.L. Sexuality in men and women with epilepsy. *CNS spectrums* **11**, 13-18 (2006).

64. Singh, P., Singh, M., Cugati, G. & Singh, A.K. Effect of epilepsy on female fertility and reproductive abnormalities. *Journal of Human Reproductive Sciences* **4**, 100-101 (2011).
65. Klein, P., Serje, A. & Pezzullo, J.C. Premature Ovarian Failure in Women with Epilepsy. *Epilepsia* **42**, 1584-1589 (2001).
66. Spark, R., Wills, C. & Royal, H. Hypogonadism, Hyperprolactinaemia, And Temporal Lobe Epilepsy In Hyposexual Men. *The Lancet* **323**, 413-417 (1984).
67. Herzog, A.G. A relationship between particular reproductive endocrine disorders and the laterality of epileptiform discharges in women with epilepsy. *Neurology* **43**, 1907 (1993).
68. Morrell, M.J., *et al.* Sexual dysfunction, sex steroid hormone abnormalities, and depression in women with epilepsy treated with antiepileptic drugs. *Epilepsy & behavior : E&B* **6**, 360-365 (2005).
69. Harden, C.L., *et al.* Management issues for women with epilepsy—Focus on pregnancy (an evidence-based review): III. Vitamin K, folic acid, blood levels, and breast-feeding. *Epilepsia* **50**, 1247-1255 (2009).
70. Adab, N., Tudur Smith, C., Vinten, J., Williamson, P.R. & Winterbottom, J.B. Common antiepileptic drugs in pregnancy in women with epilepsy. *Cochrane Database of Systematic Reviews* (2004).
71. Battino, D. & Tomson, T. Management of Epilepsy during Pregnancy. *Drugs* **67**, 2727-2746 (2007).
72. Fairgrieve, S.D., *et al.* Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* **321**, 674-675 (2000).
73. Hopkins, A. Prescribing in pregnancy. Epilepsy and anticonvulsant drugs. *British Medical Journal (Clinical research ed.)* **294**, 497-501 (1987).
74. Hunt, S., *et al.* Topiramate in pregnancy: Preliminary experience from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Neurology* **71**, 272-276 (2008).
75. Martin, P.J. & Millac, P.A.H. Pregnancy, epilepsy, management and outcome: a 10-year perspective. *Seizure - European Journal of Epilepsy* **2**, 277-280 (1993).
76. Meador, K., Reynolds, M.W., Crean, S., Fahrbach, K. & Probst, C. Pregnancy outcomes in women with epilepsy: A systematic review and meta-analysis of published pregnancy registries and cohorts. *Epilepsy Research* **81**, 1-13 (2008).
77. Meador, K.J., *et al.* Pregnancy registries in epilepsy: A consensus statement on health outcomes. *Neurology* **71**, 1109-1117 (2008).
78. Morrow, J., *et al.* Malformation risks of antiepileptic drugs in pregnancy: a prospective study from the UK Epilepsy and Pregnancy Register. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry* **77**, 193-198 (2006).

79. Richmond, J.R., Krishnamoorthy, P., Andermann, E. & Benjamin, A. Epilepsy and pregnancy: an obstetric perspective. *American Journal of Obstetrics & Gynecology* **190**, 371-379.
80. Sawhney, H., *et al.* Pregnancy with epilepsy — a retrospective analysis. *International Journal of Gynecology & Obstetrics* **54**, 17-22 (1996).
81. Pennell, P.B. Antiepileptic drugs during pregnancy: What is known and which AEDs seem to be safest? *Epilepsia* **49**, 10.1111/j.1528-1167.2008.01926.x (2008).
82. Artama, M., Auvinen, A., Raudaskoski, T., Isojarvi, I. & Isojarvi, J. Antiepileptic drug use of women with epilepsy and congenital malformations in offspring. *Neurology* **64**, 1874-1878 (2005).
83. Wyszynski, D.F., *et al.* Increased rate of major malformations in offspring exposed to valproate during pregnancy. *Neurology* **64**, 961-965 (2005).
84. Meador, K.J., *et al.* Cognitive Function at 3 Years of Age after Fetal Exposure to Antiepileptic Drugs. *New England Journal of Medicine* **360**, 1597-1605 (2009).
85. Nakatsu, T., Uwabe, C. & Shiota, K. Neural tube closure in humans initiates at multiple sites: evidence from human embryos and implications for the pathogenesis of neural tube defects. *Anatomy and embryology* **201**, 455-466 (2000).
86. Brewer, J.M. & Waltman, P.A. Epilepsy and Pregnancy: Maternal and Fetal Effects of Phenytoin. *Critical Care Nurse* **23**, 93-98 (2003).
87. Harden, C.L., *et al.* Practice parameter update: management issues for women with epilepsy--focus on pregnancy (an evidence-based review): teratogenesis and perinatal outcomes: report of the Quality Standards Subcommittee and Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology and American Epilepsy Society. *Neurology* **73**, 133-141 (2009).
88. Canger, R., *et al.* Malformations in Offspring of Women with Epilepsy: A Prospective Study. *Epilepsia* **40**, 1231-1236 (1999).
89. Samren, E.B., *et al.* Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* **38**, 981-990 (1997).
90. Vajda, F.J., *et al.* Critical relationship between sodium valproate dose and human teratogenicity: results of the Australian register of anti-epileptic drugs in pregnancy. *Journal of Clinical Neuroscience* **11**, 854-858 (2004).
91. Mawer, G., Clayton-Smith, J., Coyle, H. & Kini, U. Outcome of pregnancy in women attending an outpatient epilepsy clinic: adverse features associated with higher doses of sodium valproate. *Seizure - European Journal of Epilepsy* **11**, 512-518 (2002).
92. Omtzigt, J.G., *et al.* The risk of spina bifida aperta after first-trimester exposure to valproate in a prenatal cohort. *Neurology* **42**, 119-125 (1992).

93. Samren, E.B., van Duijn, C.M., Christiaens, G.C., Hofman, A. & Lindhout, D. Antiepileptic drug regimens and major congenital abnormalities in the offspring. *Annals of neurology* **46**, 739-746 (1999).
94. Arpino, C., *et al.* Teratogenic effects of antiepileptic drugs: use of an International Database on Malformations and Drug Exposure (MADRE). *Epilepsia* **41**, 1436-1443 (2000).
95. Diav-Citrin, O., *et al.* Pregnancy Outcome after In Utero Exposure to Valproate. *CNS Drugs* **22**, 325-334 (2008).
96. Holmes, L.B., *et al.* The Teratogenicity of Anticonvulsant Drugs. *New England Journal of Medicine* **344**, 1132-1138 (2001).
97. Matlow, J. & Koren, G. Is carbamazepine safe to take during pregnancy? *Canadian Family Physician* **58**, 163-164 (2012).
98. Holmes, L.B., Wyszynski, D.F. & Lieberman, E. The AED (antiepileptic drug) pregnancy registry: a 6-year experience. *Archives of neurology* **61**, 673-678 (2004).
99. Cunnington, M., Ferber, S., Quartey, G. & International Lamotrigine Pregnancy Registry Scientific Advisory, C. Effect of Dose on the Frequency of Major Birth Defects Following Fetal Exposure to Lamotrigine Monotherapy in an International Observational Study. *Epilepsia* **48**, 1207-1210 (2007).
100. Green, M.W., Seeger, J.D., Peterson, C. & Bhattacharyya, A. Utilization of topiramate during pregnancy and risk of birth defects. *Headache* **52**, 1070-1084 (2012).
101. Margulis, A.V., *et al.* Use of topiramate in pregnancy and risk of oral clefts. *American journal of obstetrics and gynecology* **207**, 405.e401-405.e407 (2012).
102. Holmes, L.B., Mittendorf, R., Shen, A., Smith, C.R. & Hernandez-Diaz, S. Fetal effects of anticonvulsant polytherapies: different risks from different drug combinations. *Archives of neurology* **68**, 1275-1281 (2011).
103. Meador, K.J. & Zupanc, M.L. Neurodevelopmental outcomes of children born to mothers with epilepsy. *Cleveland Clinic journal of medicine* **71 Suppl 2**, S38-41 (2004).
104. Yerby, M.S. Quality of life, epilepsy advances, and the evolving role of anticonvulsants in women with epilepsy. *Neurology* **55**, S21-31; discussion S54-28 (2000).
105. Hirsch, L., MD. About the Apgar Score. <http://kidshealth.org/en/parents/apgar.html> (2014).
106. Chen, Y.H., Chiou, H.Y., Lin, H.C. & Lin, H.L. Affect of seizures during gestation on pregnancy outcomes in women with epilepsy. *Archives of neurology* **66**, 979-984 (2009).
107. Pennell, P.B., *et al.* Differential effects of antiepileptic drugs on neonatal outcomes. *Epilepsy & behavior : E&B* **24**, 449-456 (2012).
108. Kaplan, P.W., *et al.* Obstetric risks for women with epilepsy during pregnancy. *Epilepsy & behavior : E&B* **11**, 283-291 (2007).

109. Annegers, J.F., Baumgartner, K.B., Hauser, W.A. & Kurland, L.T. Epilepsy, Antiepileptic Drugs, and the Risk of Spontaneous Abortion. *Epilepsia* **29**, 451-458 (1988).
110. Hernández-Díaz, S., Werler, M.M., Walker, A.M. & Mitchell, A.A. Folic Acid Antagonists during Pregnancy and the Risk of Birth Defects. *New England Journal of Medicine* **343**, 1608-1614 (2000).
111. Yerby, M.S. Clinical Care of Pregnant Women with Epilepsy: Neural Tube Defects and Folic Acid Supplementation. *Epilepsia* **44**, 33-40 (2003).
112. Kjær, D., *et al.* Antiepileptic drug use, folic acid supplementation, and congenital abnormalities: a population-based case-control study. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* **115**, 98-103 (2008).
113. Vajda, F.J., O'Brien, T.J., Hitchcock, A., Graham, J. & Lander, C. The Australian registry of anti-epileptic drugs in pregnancy: experience after 30 months. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* **10**, 543-549 (2003).
114. Kaaja, E., Kaaja, R. & Hiilesmaa, V. Major malformations in offspring of women with epilepsy. *Neurology* **60**, 575-579 (2003).
115. Kazmin, A., Wong, R.C., Sermer, M. & Koren, G. Antiepileptic drugs in pregnancy and hemorrhagic disease of the newborn: An update. *Canadian Family Physician* **56**, 1291-1292 (2010).
116. The European Registry of Antiepileptic drugs and Pregnancy (EURAP). EURAP Study Group: Seizure control and treatment in pregnancy: observations from the EURAP epilepsy pregnancy registry. *Neurology* **66**, 354-360 (2006).
117. Kampman, M.T., Johansen, S.-V., Stenvold, H. & Acharya, G. Management of Women with Epilepsy: Are Guidelines Being Followed? Results from Case-note Reviews and a Patient Questionnaire. *Epilepsia* **46**, 1286-1292 (2005).
118. Zahn, C.A., Morrell, M.J., Collins, S.D., Labiner, D.M. & Yerby, M.S. Management issues for women with epilepsy: a review of the literature. *Neurology* **51**, 949-956 (1998).
119. Pennell, P.B., *et al.* Lamotrigine in pregnancy: clearance, therapeutic drug monitoring, and seizure frequency. *Neurology* **70**, 2130-2136 (2008).
120. Veiby, G., Bjork, M., Engelsen, B.A. & Gilhus, N.E. Epilepsy and recommendations for breastfeeding. *Seizure* **28**, 57-65 (2015).
121. Artama, M., Isojärvi, J.I.T., Raitanen, J. & Auvinen, A. Birth Rate among Patients with Epilepsy: A Nationwide Population-based Cohort Study in Finland. *American Journal of Epidemiology* **159**, 1057-1063 (2004).
122. Schupf, N. & Ottman, R. Likelihood of Pregnancy in Individuals with Idiopathic/Cryptogenic Epilepsy: Social and Biologic Influences. *Epilepsia* **35**, 750-756 (1994).

123. Υπουργείο Υγείας Κύπρου (Υ.Υ.Κ.), Κώδικας Πρότυπης Επαγγελματικής Πρακτικής στη Νοσηλευτική, Διεύθυνση Νοσηλευτικών Υπηρεσιών, Γραφείο Τύπου και Πληροφοριών. <http://www.moh.gov.cy> (2011).
124. Alligood, M.R. *Nursing Theorists and Their Work*, 8th edition, Elsevier, ISBN: 978-0323091947 (2010).
125. Kozier, B. *Fundamentals of Nursing: Concepts, Process and Practice*, (Pearson Education, 2011).
126. Department of Disabilities and Special Needs (DDSN), Manuals and Guidelines, Nursing Management of Seizures. <http://www.ddsn.sc.gov> (2006).
127. American Association of Neuroscience Nurses (AANN), AANN Clinical guideline series: Seizure assessment. <http://aann.org/publications/clinical-practice-guidelines> (1997).
128. Hickey, J.V. *The clinical practice of neurological and neurosurgical nursing*, (5th ed., Lippincott, ISBN: 978-0781726603 (2003).
129. Bishop, J., Madhu, J., Karthikeyan, D., Moon, S. Management Of Pregnant Patients With Epilepsy - Developed in response to: Intrapartum NICE Guidelines & RCOG guideline. *Clinical Guidelines Register No: 08012, Mid Essex Hospital Services* (2015).
130. Walker, S.P., Permezel, M. & Berkovic, S.F. The management of epilepsy in pregnancy. *BJOG: An International Journal of Obstetrics & Gynaecology* **116**, 758-767 (2009).
131. Crawford, P. & Hudson, S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* **12**, 502-507 (2003).
132. Othman, N.H. & Ab Rahman, A.F. Obstetric and birth outcomes in pregnant women with epilepsy: A hospital-based study. *Annals of Indian Academy of Neurology* **16**, 534-537 (2013).