



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗ ΕΤΑΙΡΕΙΑ

ΕΠΙΤΡΟΠΗ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ ΚΑΙ ΔΙΑΤΑΡΑΧΩΝ ΕΝΥ

ΟΔΗΓΟΣ ΠΑΙΔΟΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ

ΝΟΕΜΒΡΙΟΣ 2021

ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΣΥΝΤΑΞΗΣ

Επιτροπή Παιδονευροχειρουργικής και Διαταραχών ΕΝΥ

Γ. Μαρκογιαννάκης

Β. Τσιτούρας

Χ. Χαμηλός

Επιβλέποντα Μέλη Δ.Σ. ΕΝΧΕ

Α. Πρασάς

Π. Τσιτσόπουλος

ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Λαμπριανού Ξανθούλα

Παπαβασιλείου Αντιγόνη

Φουντάς Κωνσταντίνος

Πανεπιστημιακό Γενικό Νοσοκομείο Λάρισας

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Η λέξη επιληψία προέρχεται από την ελληνική λέξη «επιλαμβάνειν», που σημαίνει «καταλαμβάνω, προσβάλλω αιφνίδια». Η πρώτη περιγραφή επιληπτικής κρίσης βρίσκεται σε κείμενο από το 2000 π.χ, γραμμένο σε Ακκαδική γλώσσα η οποία χρησιμοποιούνταν στην αρχαία Μεσοποταμία. Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι για πολλούς αιώνες η επιληψία θεωρούνταν κατάρα, σεληνιασμός ή δαιμονισμός και προκαλούσε το φόβο και την αποστροφή, ενώ για την αντιμετώπιση της χρησιμοποιούνταν πνευματικές ή θρησκευτικές μέθοδοι, όπως ο εξορκισμός. Με το πέρασμα των αιώνων και την εξέλιξη της Ιατρικής, η επιληψία θεωρείται σήμερα η πιο συχνή πρωτοπαθής διαταραχή του εγκεφάλου, η οποία αντιμετωπίζεται κατά κύριο λόγο με την χρήση ειδικής αντιεπιληπτικής αγωγής, αλλά και χειρουργικά όταν δεν ανταποκρίνεται στην φαρμακευτική αγωγή. Σκοπός του πιο κάτω συγγράμματος είναι η παρουσίαση της σύγχρονης διαγνωστικής και θεραπευτικής προσέγγισης του παιδιατρικού ασθενούς με επιληψία.

ΛΕΞΕΙΣ ΚΛΕΙΔΙΑ:

Επιληψία , κρίσεις, φαρμακοανθεκτική , χειρουργική επιληψία

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Ως επιληψία ορίζεται το νευρολογικό νόσημα που χαρακτηρίζεται από τη διαρκή προδιάθεση παραγωγής επιληπτικών κρίσεων και από τις συνακόλουθες νευροβιολογικές, διανοητικές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις τους. Συγκεκριμένα, σύμφωνα με το Διεθνή Σύνδεσμο κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy-ILAE), η διάγνωση της επιληψίας τίθεται όταν ισχύει κάτι από τα παρακάτω: παρουσία τουλάχιστον δύο απρόκλητων επιληπτικών κρίσεων που απέχουν χρονικά μεταξύ τους περισσότερο από 24 ώρες, μια απρόκλητη κρίση και πιθανότητα περαιτέρω επιληπτικών κρίσεων παρόμοια με τον γενικό κίνδυνο υποτροπής (τουλάχιστον 60%) μετά από δύο απρόκλητες κρίσεις, που θα συμβούν τα επόμενα 10 χρόνια, ή παρουσία επιληπτικού συνδρόμου (Fisher 2014).

Με τον όρο επιληπτική κρίση περιγράφεται η παροδική εμφάνιση συμπτωμάτων ή / και σημείων που οφείλονται σε ανώμαλη υπερβολική ή σύγχρονη νευρωνική δραστηριότητα στον εγκέφαλο, ενώ ως επιληπτικό σύνδρομο ορίζεται η διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση συγκεκριμένου τύπου επιληπτικών κρίσεων, με ειδικά ευρήματα στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ), συγκεκριμένη ηλικία έναρξης και ορισμένη πρόγνωση.

Η επιληπτική κρίση, οποιασδήποτε αιτιολογίας, είναι συχνή κλινική εκδήλωση και εμφανίζεται στο 5% των παιδιών ενώ η διάγνωση της επιληψίας τίθεται μόλις στο 0,5-1% του γενικού πληθυσμού (Forsgren 2005). Στο σύνολο του πληθυσμού, η πρόγνωση της επιληψίας είναι ευνοϊκή για την πλειοψηφία και συγκεκριμένα υπολογίζεται ότι το 70% των ασθενών επιτυγχάνουν μακροχρόνια ύφεση στα πρώτα 5 έτη από την διάγνωση. Η συνολική επίπτωση της επιληψίας θεωρείται γενικά ότι είναι περίπου 50 ανά 100.000 άτομα ετησίως σε ανεπτυγμένες χώρες, ενώ άτομα χαμηλού

κοινωνικοοικονομικού προφίλ φαίνεται να διατρέχουν μεγαλύτερο κίνδυνο (Sander 2008).

ΔΙΑΓΝΩΣΗ-ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Το διαγνωστικό μονοπάτι της επιληψίας αποτελείται από τρία βήματα, την αναγνώριση του είδους της επιληπτικής κρίσης, τον καθορισμό της επιληψίας και την αναγνώριση του επιληπτικού συνδρόμου (όταν αυτό υφίσταται) (Scheffer 2017). Οι διάφορες απεικονιστικές μέθοδοι, με προεξάρχουσα την μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου, το ΗΕΓ και διάφορες άλλες εξετάσεις, συμβάλουν στην βέλτιστη ταξινόμηση και στα τρία βήματα. Η αιτιολογία της επιληψίας θα πρέπει να εξεταστεί από την αρχή και σε κάθε βήμα κατά μήκος της διαγνωστικής οδού, καθώς η γνώση της θα συμβάλει στην ασφαλέστερη και αποτελεσματικότερη θεραπευτική προσέγγιση του ασθενούς.

Κριτήριο για την ταξινόμηση των επιληπτικών κρίσεων αποτελεί ο εστιακός ή γενικευμένος χαρακτήρας της αρχικής κρίσης. Η έναρξη μπορεί να μην γίνει αντιληπτή, οπότε η κρίση θεωρείται άγνωστης έναρξης.

Συνεπώς οι επιληπτικές κρίσεις εμπίπτουν στους ακόλουθους τύπους :

- **Εστιακές επιληπτικές κρίσεις**
- **Γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις**
- **Άγνωστης έναρξης επιληπτικές κρίσεις**

Οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις θεωρείται ότι προέρχονται από δίκτυα που περιορίζονται στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο. Διαίρουνται περαιτέρω σε δύο κατηγορίες ανάλογα με το αν διατηρείται ή όχι το επίπεδο συνείδησης, καθώς αυτό είναι ζωτικής σημασίας για την ασφάλεια και την ανεξαρτησία στην καθημερινή ζωή του ατόμου. Επειδή το πρώτο σύμπτωμα / σημείο της επιληπτικής κρίσης είναι το πιο

χρήσιμο χαρακτηριστικό για την ταυτοποίηση του εγκεφαλικού δικτύου από το οποίο προκύπτει η κρίση, οι εστιακές επιληπτικές κρίσεις ταξινομούνται επίσης από την αρχική τους εμφάνιση, ακόμη και αν αυτό δεν είναι το πιο εμφανές χαρακτηριστικό της κρίσης. Επιπρόσθετα, οι εστιακές κρίσεις μπορούν να εξαπλωθούν ευρέως στον εγκέφαλο, προκαλώντας ταυτόχρονη συμμετοχή αμφότερων των εγκεφαλικών ημισφαιρίων με αποτέλεσμα την εξέλιξη σε γενικευμένη τονικο-κλονική κρίση με συνοδό απώλεια συνείδησης. Αυτός ο τύπος κρίσης είναι γνωστός ως εστιακή κρίση εξελισσόμενη σε αμφοτερόπλευρη τονικο-κλονική κρίση. Επομένως αναγνωρίζονται οι ακόλουθοι τύποι εστιακών κρίσεων:

- **Επηρεασμένη ή μη επηρεασμένη συνείδηση**

Και

- **Κινητική έναρξη**
- **Μη κινητική έναρξη**
- **Εστιακή σε αμφοτερόπλευρη τονικο-κλονική κρίση**

Οι γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις χαρακτηρίζονται από ανώμαλη ηλεκτρική δραστηριότητα εντοπιζόμενη ταυτόχρονα και στα δύο εγκεφαλικά ημισφαίρια και ως εκ τούτου συνοδεύονται από απώλεια συνείδησης. Διακρίνονται στις εξής κατηγορίες:

- **Κινητική**
 - τονικο-κλονική
 - κλονική
 - τονική
 - ατονική
 - μυοκλονική
 - μυοκλονική-ατονική
 - epileptic spasms
- **Μη κινητική (αφαίρεση)**
 - τυπική

-ατυπική

-μυοκλονική

-αφαίρεση με μυοκλονία βλεφάρων

Οι άγνωστης έναρξης επιληπτικές κρίσεις μπορούν να ταξινομηθούν περαιτέρω σε :

- **Κινητική**
 - τονικο-κλονική
 - epileptic spasms
- **Μη κινητική**
 - διακοπή συμπεριφοράς

Η διάγνωση της επιληψίας τίθεται όταν πληρούνται τα κριτήρια που αναφέρθηκαν πιο πάνω. Όσον αφορά το είδος της επιληψίας υπάρχουν οι εξής κατηγορίες:

- Γενικευμένη επιληψία
- Εστιακή επιληψία
- Συνδυασμένη εστιακή και γενικευμένη επιληψία
- Άγνωστη επιληψία

Μια άλλη υποδιαίρεση της επιληψίας σχετίζεται με το αίτιο που την προκαλεί. Στην αιτιολογική λίστα περιλαμβάνονται διάφορα αίτια όπως γενετικοί παράγοντες, δομικές ανωμαλίες εγκεφάλου, μεταβολικές διαταραχές, παθήσεις ανοσοποιητικού συστήματος, λοιμώξεις και τραυματισμοί. Στον **Πίνακα 1** αναφέρονται επιγραμματικά κάποια από τα συχνότερα αίτια επιληψίας.

Πίνακας 1: Αίτια επιληψίας

- Χρωμοσωμικές – γονιδιακές ανωμαλίες (πχ σύνδρομο Down , μεταλλάξεις στο SCN1A γονίδιο)
- Δομικές ανωμαλίες εγκεφάλου (πχ σκλήρυνση ιππόκαμπου, αγγειακές δυσπλασίες, τραυματική εγκεφαλική βλάβη, όγκοι, υποξία-ισχαιμία, πορεγκεφαλική κύστη)
- Μεταβολικές διαταραχές (πχ. ανεπάρκεια μεταφορέα γλυκόζης 1 (GLUT1), μιτοχονδριακές διαταραχές, εξαρτώμενη από πυριδοξίνη επιληψία)
- Ανοσολογικές διαταραχές (πχ αντισώματα υποδοχέα GABA-B)
- Λοιμώξεις κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ)

Ενώ η αναγνώριση της επιληψίας με βάση την υποκείμενη αιτία είναι πολύ σημαντική , η επιληψία μπορεί επίσης να ταξινομηθεί βάση κοινών κλινικών και ηλεκτροεγκεφαλογραφικών χαρακτηριστικών σε επιληπτικά σύνδρομα. Τα σύνδρομα αυτά χαρακτηρίζονται από τυπική ηλικία έναρξης, συγκεκριμένο τύπο κρίσεων και τυπικά χαρακτηριστικά στο ΗΕΓ. Η ταυτοποίηση ενός επιληπτικού συνδρόμου είναι χρήσιμη καθώς παρέχει πληροφορίες σχετικά με το ποιές υποκείμενες αιτιολογίες πρέπει να εξεταστούν και ποιά αντιεπιληπτικά φάρμακα μπορεί να είναι πιο χρήσιμα. Αρκετά σύνδρομα επιληψίας παρουσιάζουν επιδείνωση των επιληπτικών κρίσεων με συγκεκριμένα φάρμακα, τα οποία μπορούν να αποφευχθούν μέσω της έγκαιρης

διάγνωσης του συνδρόμου. Πιο κάτω παρατίθενται μερικά από τα σημαντικότερα επιληπτικά σύνδρομα σε νεογνά, βρέφη και παιδιά.

- **Αυτοπεριοριζόμενες νεογνικές επιληπτικές κρίσεις και Οικογενής νεογνική επιληψία:** Οι κρίσεις ξεκινούν μεταξύ 4^{ης} και 7^{ης} ημέρας της ζωής και χαρακτηρίζονται από μονόπλευρες κλονικές συσπάσεις προσώπου και άκρων. Δεν παρατηρείται υπεροχή σε κάποιο από τα δυο φύλα. Οι μεταλλάξεις στο γονίδιο KCNQ2 είναι η πιο κοινή γενετική αιτιολογία για αυτά τα σύνδρομα. Υποχωρούν σε ηλικία 4-6 μηνών και το παιδί αναμένεται να έχει φυσιολογική αναπτυξιακή πορεία (Muthugovindam 2010).
- **Πρώιμη μυοκλονική εγκεφαλοπάθεια (early myoclonic encephalopathy-EME):** Εκδηλώνεται εντός των δυο πρώτων μηνών της ζωής και χαρακτηρίζεται από συχνές μυοκλονικές κρίσεις και σοβαρή πρώιμη εγκεφαλοπάθεια, με αποτέλεσμα περιορισμένη ανάπτυξη και μειωμένο προσδόκιμο ζωής. Οι μεταβολικές αιτιολογίες είναι συχνές με κυριότερη την μη κετοτική υπεργλυκαιμία.
- **Πρώιμη βρεφική επιληπτική εγκεφαλοπάθεια (early infantile epileptic encephalopathy-EIEE):** Γνωστή και ως σύνδρομο Ohtahara, χαρακτηρίζεται από επαναλαμβανόμενους τονικούς σπασμούς. Εμφανίζεται στο πρώτο τρίμηνο της ζωής και μπορεί να εξελιχθεί σε σύνδρομο West ή Lennox Gastaut. Το προσδόκιμο ζωής είναι μειωμένο.
- **Βρεφικοί σπασμοί-Σύνδρομο West:** Χαρακτηρίζεται από την εμφάνιση επιληπτικών σπασμών, συνήθως κατά το πρώτο έτος της ζωής. Κυριαρχούν οι καμπτικοί τονικοί ή κλονικοί σπασμοί (περιγράφονται ως «κίνηση σουγιά» ή «μωαμεθανού προσκυνητού»). Το ΗΕΓ παρουσιάζει υψαρρυθμία (αιχμές και αχμηρά κύματα ποικίλου μεγέθους και θέσης). Συνυπάρχει ψυχοκινητική καθυστέρηση. Περίπου το 50-60% θα «μεταπέσει» σε άλλο επιληπτικό σύνδρομο, συμπεριλαμβανομένου του συνδρόμου Lennox Gastaut (Cowan 2002).

- **Βαριά μυοκλονική βρεφική επιληψία-Σύνδρομο Dravet:** Εμφανίζεται συνήθως κατά το πρώτο έτος της ζωής σε ένα προηγούμενα φυσιολογικό παιδί με παρατεταμένες, εμπύρετες και απύρετες, εστιακές και γενικευμένες τονικο-κλονικές κρίσεις. Περίπου το 75% των ασθενών έχουν μεταλλάξεις στο γονίδιο SCN1A (Ohmori 2002). Η πρόγνωση είναι κακή, με συνοδό ψυχοκινητική καθυστέρηση και προοδευτική αστάθεια.
- **Σύνδρομο Lennox Gastaut:** Χαρακτηρίζεται από την παρουσία πολλαπλών τύπων επιληπτικών κρίσεων (κυρίως τονικές κρίσεις στον ύπνο, αλλά και άτυπες αφαιρέσεις, ατονικές κρίσεις-πτώση στο έδαφος), από νοητικές και συμπεριφορικές διαταραχές, καθώς και διάχυτες αργές εκφορτίσεις αιχμής-κύματος σε φάση εγρήγορσης στο ΗΕΓ. Εκδηλώνεται σε ηλικία 1-7 ετών και οι δομικές εγκεφαλικές ανωμαλίες αποτελούν την συχνότερη αιτία.
- **Αφαιρετική επιληψία παιδικής ηλικίας:** Εκδηλώνεται με πολλαπλές ημερήσιες κρίσεις αφαίρεσης, διάρκειας λίγων δευτερολέπτων, σε ένα κατά τα άλλα φυσιολογικό παιδί ηλικίας 2-12 ετών. Οι κρίσεις επάγονται από υπεραερισμό. Μπορεί να προκύψουν διαταραχές υπερκινητικότητας, με έλλειμμα προσοχής και μαθησιακές δυσκολίες. Η πρόγνωση είναι σχετικά καλή και οι επιληπτικές κρίσεις είναι συνήθως αυτοπεριοριζόμενες.
- **Πρώιμη αυτοπεριοριζόμενη παιδική επιληψία με ινιακές εκφορτίσεις (τύπου Panayiotopoulos):** Εμφανίζεται σε παιδιά ηλικίας 1-14 ετών. Οι σπασμοί τυπικά ξεκινούν κατά την διάρκεια του ύπνου και χαρακτηρίζονται από επανειλημμένους εμέτους, ωχρότητα και μυδρίαση, ενώ συχνά συνοδεύονται από διαταραχή επιπέδου συνείδησης και βολβοστροφή. Οι περισσότεροι ασθενείς εμφανίζουν πολύ λίγα επεισόδια και η πρόγνωση θεωρείται καλή.
- **Αυτοπεριοριζόμενη εστιακή επιληψία με κεντροκροταφικές αιχμές (Ρολάνδειος επιληψία):** Είναι η συχνότερη επιληψία της παιδικής ηλικίας και εμφανίζεται σε ηλικίες 3-13 ετών. Εκδηλώνεται συνήθως στη διάρκεια του ύπνου ή στην αφύπνιση και χαρακτηρίζεται από ετερόπλευρες παραισθησίες γλώσσας, χειλέων, ούλων και εσωτερικών παρειών, ετερόπλευρους

τονικοκλονικούς σπασμούς προσώπου, αναρθρία και σιελόρροια. Η πρόγνωση είναι άριστη αφού οι σπασμοί υποχωρούν αυτομάτως στην εφηβική ηλικία.

ΑΠΕΙΚΟΝΙΣΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ ΚΑΙ ΗΕΓ

Ακρογωνιαίος λίθος για την διαγνωστική προσέγγιση της επιληψίας καθώς και για τη μετέπειτα διαχείριση της, εξακολουθεί να θεωρείται το ΗΕΓ. Το ΗΕΓ είναι σημαντικό στην αξιολόγηση ενός παιδιού που εμφανίζει κρίσεις καθώς μπορεί να προσφέρει σημαντικές πληροφορίες για την μεσο-κρυσική ηλεκτρική δραστηριότητα και την πλαγίωση της παθολογίας. Ένα επιληπτόμορφο ΗΕΓ ενδεχομένως να συνεπικουρεί στην διάγνωση της επιληψίας, ωστόσο μια φυσιολογική καταγραφή δεν αποκλείει την διάγνωση. Αξίζει να σημειωθεί ότι η ευαισθησία του ΗΕΓ στην επιληψία υπολογίζεται στο 25-56%, ενώ η ειδικότητα στο 78-98% (Smith 2005). Εξυπακούεται ότι η ΗΕΓ μελέτη θα πρέπει να συμπληρώνεται σε κάθε περίπτωση από καταγραφή μετά από δοκιμασίες ερεθισμού (υπέρπνοια, ερεθισμός με φωτεινά ερεθίσματα, στέρηση ύπνου) και να ερμηνεύεται από εξειδικευμένο επιληπτολόγο και όχι γενικό νευρολόγο. Η ταυτόχρονη μακροχρόνια καταγραφή βίντεο και ΗΕΓ είναι ένα επιπλέον μέσον στην διαγνωστική προσέγγιση της επιληψίας, η οποία επιτρέπει την ταύτιση κλινικών και ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων, καθώς και την καταγραφή των κρίσεων (κρυσικό ΗΕΓ). Τα ευρήματα της βίντεο-ΗΕΓ καταγραφής αναλύονται σε συνδυασμό με τα ευρήματα του ΗΕΓ ηρεμίας και τα απεικονιστικά ευρήματα της μαγνητικής τομογραφίας.

Η μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου αποτελεί την μέθοδο εκλογής για την απεικονιστική διερεύνηση των ασθενών με επιληψία. Ακολουθείται ειδικό πρωτόκολλο επιληψίας και ιδιαίτερη προσοχή δίνεται στην απόλυτα συμμετρική θέση του ασθενούς προκειμένου να πραγματοποιηθεί συγκριτική μελέτη των ιπποκάμπων και των έσω κροταφικών δομών. Συχνά χρησιμοποιείται η τεχνική της ογκομετρίας των ιπποκάμπων για την ανάδειξη ακόμη και ήπιων διαφορών και ασυμμετρίας που μπορούν να θέσουν την διάγνωση της έσω κροταφικής σκλήρυνσης. Επιπλέον, η

τεχνική έκπτυξης του εγκεφαλικού φλοιού χρησιμοποιείται για την ανίχνευση τυχόν διαταραχών της φλοιικής αρχιτεκτονικής και την ανάδειξη φλοιικών δυσπλασιών ή άλλων διαταραχών της φλοιικής κυταρρο-αρχιτεκτονικής. Είναι αυτονόητο ότι η ανάλυση της εξέτασης πρέπει να γίνεται από εξειδικευμένο νευροακτινολόγο μετά από επικοινωνία και στενή συνεργασία με τον επιληπτολόγο του ασθενούς και λαμβάνοντας υπόψη όλα τα διαθέσιμα κλινικά και ηλεκτροφυσιολογικά δεδομένα του ασθενούς.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΗ ΠΡΟΣΕΓΓΙΣΗ

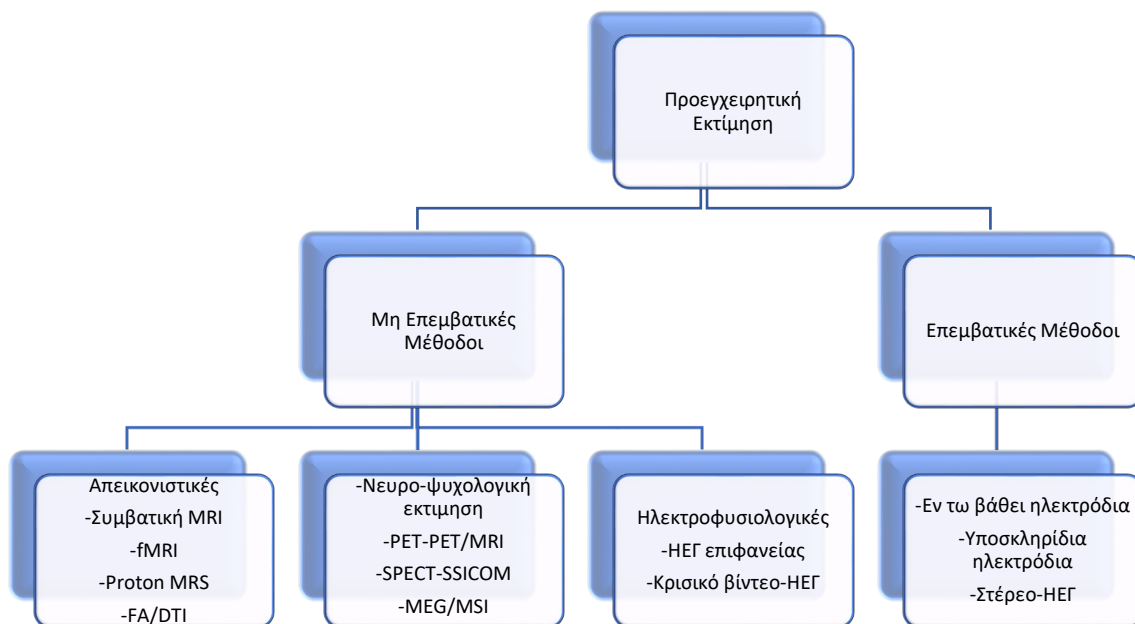
Η αντιμετώπιση της επιληψίας επιτυγχάνεται με τη χρήση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Στόχος της αγωγής είναι ο έλεγχος των σπασμών με το λιγότερο δυνατό κόστος σε ανεπιθύμητες ενέργειες προκειμένου ο ασθενής να έχει μια φυσιολογική ζωή. Περίπου το 75% των ασθενών φαίνεται να επιτυγχάνει ικανοποιητικό έλεγχο των κρίσεων με την φαρμακευτική αγωγή (Brodie 1996). Αρχικά προτιμάται η μονοθεραπεία. Στην περίπτωση που είναι απαραίτητο να χρησιμοποιηθούν περισσότερα από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα, απαραίτητη είναι η γνώση της φαρμακοκινητικής κάθε φαρμάκου και των αλληλεπιδράσεων μεταξύ τους. Φάρμακα που χρησιμοποιούνται στην επιληψία της παιδικής ηλικίας αναγράφονται στον **Πίνακα 2**, αφού η αναλυτική παρουσίαση τους ξεφεύγει από τον σκοπό του συγκεκριμένου συγγράμματος.

Πίνακας 2: Αντιεπιληπτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται στα παιδιά	
Φαρμακευτική ουσία	Δοσολογία (mg/kg β.σ/24ωρο)
Καρβαμαζεπίνη	10-40
Οξκαρβαμαζεπίνη	15-45
Φαινυτοΐνη	4-8
Φαινοβαρβιτάλη	3-6
Βαλπροϊκό Νάτριο	20-60
Εθοσουξιμίδη	15-40
Λαμοτριγίνη	1-15
Τοπιραμάτη	5-20
Λεβετιρακετάμη	40-100
Βιγκαμπατρίνη	40-120

Αξιοσημείωτο είναι το γεγονός ότι περίπου το 20-30% των ασθενών με επιληψία θα αναπτύξει τελικώς φαρμακο-ανθεκτική επιληψία (Engell JJ 1996). Σύμφωνα με τον Διεθνή Σύνδεσμο κατά της Επιληψίας, ως φαρμακο-ανθεκτική ορίζεται η επιληψία η οποία δεν ανταποκρίνεται σε δύο μείζονα αντιεπιληπτικά φάρμακα ή τον συνδυασμό τους. Εξυπακούεται ότι τα χορηγούμενα φάρμακα είναι κατάλληλα για τον συγκεκριμένο τύπο επιληψίας και χορηγούνται σε επαρκείς δοσολογίες (Kwan 2010). Στις περιπτώσεις αυτές, η χειρουργική αντιμετώπιση αποτελεί συχνά την μοναδική θεραπευτική επιλογή.

Στη χειρουργική της επιληψίας, η επιλογή του κατάλληλου χειρουργικού υποψηφίου αποτελεί ίσως τον σημαντικότερο παράγοντα για την καλή έκβαση οποιασδήποτε χειρουργικής παρέμβασης. Συνεπώς, η ενδελεχής προεγχειρητική εκτίμηση των ασθενών αυτών έχει πρωταρχική σημασία στην τελική τους έκβαση. Η προεγχειρητική εκτίμηση περιλαμβάνει μια πλειάδα απεικονιστικών και ηλεκτροφυσιολογικών μεθόδων, οι οποίες στόχο έχουν να ανιχνεύσουν και να εντοπίσουν με τη μέγιστη δυνατή ακρίβεια, επιληπτογόνο δίκτυο ή δίκτυα, καθώς και

την ακριβή σχέση τους με τυχόν γειτνιάζουσες λειτουργικές φλοιικές ή/και υποφλοιώδεις περιοχές. Η προεγχειρητική διερεύνηση μπορεί να διαχωριστεί σε δύο φάσεις: η πρώτη περιλαμβάνει μη επεμβατικές μεθόδους, ενώ η δεύτερη περιλαμβάνει όλες τις επεμβατικές μεθόδους, που χρησιμοποιούνται για τον εντοπισμό της επιληπτογόνου εστίας (**Σχήμα 1**). Πρέπει να τονισθεί ότι ο προεγχειρητικός αλγόριθμος ποικίλλει από κέντρο σε κέντρο, χωρίς αυτό να σημαίνει ότι κάποιος αλγόριθμος είναι ορθός και οι άλλοι λανθασμένοι.



Σχήμα 1. Διαγνωστικός αλγόριθμος προεγχειρητικής εκτίμησης ασθενών με φαρμακο-ανθεκτική επιληψία

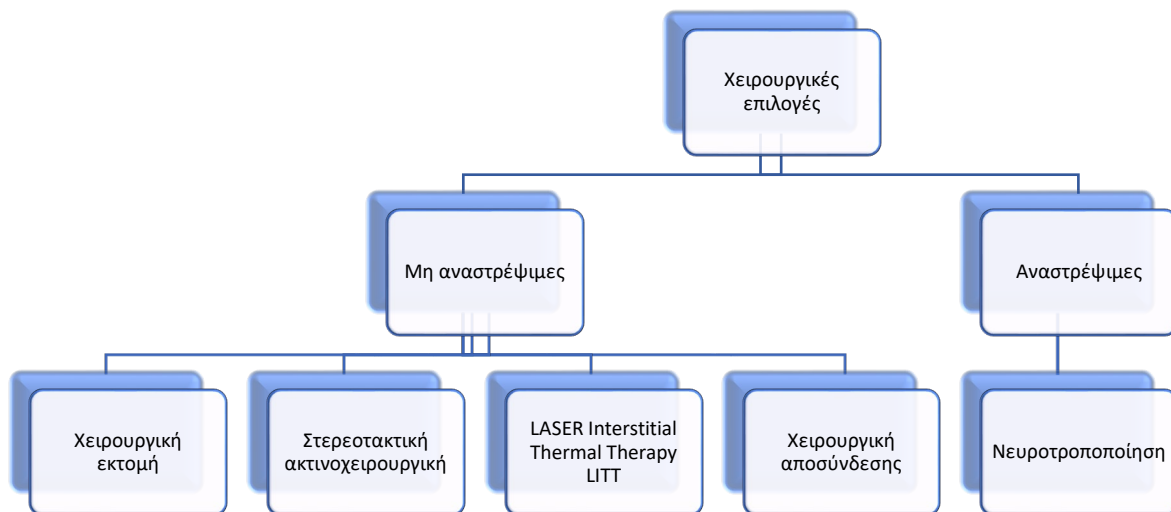
Η λήψη λεπτομερούς ιστορικού (ιστορικό τοκετού και περιγεννητικής περιόδου, παρουσία πυρετικών σπασμών, λοιμώξεις, τραυματισμοί, συγγενείς πρώτου βαθμού με επιληψία), καθώς και η λεπτομερής νευρολογική εξέταση του ασθενούς είναι πρωταρχικής σημασίας στη διερεύνηση και την προεγχειρητική εκτίμηση. Ιδιαίτερη σημασία θα πρέπει να δοθεί στην σημειολογία των κρίσεων και την παρουσία ή όχι αύρας.

Σύμμαχοι του χειρουργού επιληψίας τα τελευταία χρόνια , εκτός από το κλασσικό ΗΕΓ, τη βιντεο-ΗΕΓ καταγραφή και την συμβατική Μαγνητική εγκεφάλου, είναι μια σειρά σύγχρονων απεικονιστικών μεθόδων όπως η μαγνητική φασματοσκοπία πρωτονίου (^1HMR S), η λειτουργική μαγνητική (fMRI) και η κλασματική ανισοτροπία (Diffuse Tensor Imaging,DTI). Η φασματοσκοπία μπορεί να ανιχνεύσει ήπιες βιοχημικές αλλαγές στο εγκεφαλικό παρέγχυμα, κατευθύνοντας έτσι την έρευνα προς το σωστό ημισφαίριο και την σωστή ανατομική περιοχή. Η λειτουργική μαγνητική τομογραφία μπορεί να ανιχνεύσει και να χαρτογραφήσει περιοχές κίνησης, αισθητικότητας , ομιλίας αλλά και άλλων πιο σύνθετων λειτουργιών. Ομοίως η κλασματική ανισοτροπία μπορεί να χαρτογραφήσει τα δεμάτια μιας συγκεκριμένης υποφλοιώδους περιοχής του εγκεφάλου. Με τον τρόπο αυτό, ο χειρουργός επιληψίας συλλέγει πολύτιμες πληροφορίες για την σχέση του επιληπτογόνου δικτύου με λειτουργικές φλοιικές περιοχές και δεμάτια υποφλοιωδών περιοχών και έτσι σχεδιάζει το χειρουργικό του πλάνο με την μέγιστη δυνατή ασφάλεια. Επιπλέον διαγνωστικά «εργαλεία» για την ανάδειξη της επιληπτογόνου εστίας είναι το σπινθηρογράφημα με γ-κάμερα με ενδοφλέβια χορήγηση ραδιοφαρμάκου κατά την έναρξη της κρίσης (SPECT), η επιτροβολή των δεδομένων του SPECT σε μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου (SISCOM), καθώς και το PET(PET/MRI). Η μαγνητο-εγκεφαλογραφία (MEG) είναι μια ακόμη διαγνωστική εξέταση, η οποία χαρακτηρίζεται από την καταγραφή επαγόμενων μαγνητικών διπόλων από την κίνηση ηλεκτρικών φορτίων. Η καταγραφή των διπόλων αυτών παρουσιάζει μεγαλύτερη ακρίβεια από την ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή. Η επιτροβολή των μαγνητο-εγκεφαλογραφικών δεδομένων στην συμβατική MRI (Magnetic Source Imaging, MSI) του ασθενούς αυξάνει σημαντικά τη χωρική ευκρίνεια της μεθόδου. Η εμπειρία από την συγκεκριμένη μεθοδολογία είναι περιορισμένη, ωστόσο αποτελεί κοινή πεποίθηση ότι η MEG/MSI μπορεί να συμβάλλει σημαντικά στην αναγνώριση και στην ακριβή εντόπιση της επιληπτογόνου εστίας, ειδικώς σε περιπτώσεις φαρμακο-ανθεκτικής επιληψίας με φυσιολογική συμβατική MRI.

Όλοι οι υποψήφιοι ασθενείς για πιθανή χειρουργική αντιμετώπιση, θα πρέπει να εκτιμηθούν από εξειδικευμένο νευρο-ψυχολόγο, τόσο προεγχειρητικώς όσο και μετεγχειρητικώς. Άλλωστε, είναι αδιαμφισβήτητο γεγονός ότι η νευρο-ψυχολογική κατάσταση των ασθενών μετεγχειρητικώς αποτελεί μια σημαντική παράμετρο έκβασης της χειρουργικής αντιμετώπισης των ασθενών με επιληψία.

Σχετικά με την επεμβατική ηλεκτροεγκεφαλογραφία, ενδείκνυται μόνο στις περιπτώσεις εκείνες που οι μη επεμβατικές μέθοδοι αδυνατούν να καταδείξουν με σαφήνεια την επιληπτογόνο εστία ή καταδεικνύουν περισσότερες από μια εστίες, χωρίς βεβαιότητα για την κλινική σημασία κάθε μιας από αυτές. Υπολογίζεται ότι το 25-50% των υποψήφιων ασθενών για χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας, υποβάλλονται σε επεμβατική ΗΕΓ καταγραφή προκειμένου να χαρακτηριστεί καλύτερα το επιληπτογόνο δίκτυο (Albert GW 2015). Υπάρχουν διάφορες μέθοδοι επεμβατικής ηλεκτρο-εγκεφαλογραφίας μεταξύ των οποίων περιλαμβάνεται η εμφύτευση και ΗΕΓ καταγραφή μέσω εν τω βάθει ηλεκτροδίων, μέσω υποσκληριδίων πλεγμάτων ή/και ταινιών ηλεκτροδίων, καθώς και ο συνδυασμός αυτών, όπως και η στερεοεγκεφαλογραφία (στερεοτακτική τοποθέτηση πολλαπλών εν τω βάθει ηλεκτροδίων, SEEG).

Όσον αφορά στις υπάρχουσες χειρουργικές θεραπευτικές επιλογές θα μπορούσαν να διαιρεθούν σε δύο ομάδες: σε αυτές όπου η χειρουργική παρέμβαση έχει μη αναστρέψιμο χαρακτήρα και σε αυτές που η χειρουργική παρέμβαση μπορεί να αναστραφεί εάν το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό (**Σχήμα 2**). Στα επόμενα εδάφια θα γίνει μια σύντομη παρουσίαση των χειρουργικών αυτών στρατηγικών.



Σχήμα 2: Ταξινόμηση χειρουργικών θεραπευτικών επιλογών για ασθενείς με φαρμακο-ανθεκτική επιληψία

Ξεκινώντας με την χειρουργική εξαίρεση, στόχος της είναι η αναγνώριση και η ολοκληρωτική εξαίρεση της επιληπτογόνου εστίας ή της ευρύτερης ζώνης ή ακόμα και ολόκληρου του επιληπτογόνου λοβού με τη μορφή μερικής ή ολοκληρωτικής λοβεκτομής. Είναι ευρέως αποδεκτό ότι το 5-6% των ασθενών με φάρμακο-ανθεκτική επιληψία είναι υποψήφιοι για χειρουργική παρέμβαση και από αυτούς το 70-75% έχουν «επιληψία έσω κροταφικού λοβού». Για τον λόγο αυτό, ο έσω κροταφικός λοβός είναι ο κύριος και ο συχνότερος στόχος χειρουργικής εξαίρεσης. Οι δομές του έσω κροταφικού λοβού που συμμετέχουν στην επιληψία είναι ο ιππόκαμπος με την οδοντωτή έλικα, η παραϊπποκάμπια έλικα με τον ενδορινικό φλοιό και ο αμυγδαλοειδής πυρήνας στο άγκιστρο (Ferreira 2019). Υπάρχουν αρκετές χειρουργικές στρατηγικές για την αντιμετώπιση της κροταφικής επιληψίας, με συνηθέστερη την πρόσθια κροταφική λοβεκτομή. Αφορά στην εξαίρεση του κροταφικού πόλου και της άνω, μέσης και κάτω κροταφικής έλικας σε μήκος 4,5-5,5 εκατοστά από τον κροταφικό πόλο στο μη επικρατούν ημισφαίριο, ή 3,5-4,5 εκατοστά στο επικρατούν ημισφαίριο. Στην συντριπτική πλειοψηφία των περιπτώσεων, η κροταφική λοβεκτομή συνοδεύεται

από σύστοιχη αμυγδαλο-ιπποκαμπεκτομή και η κύρια ένδειξη της είναι η έσω κροταφική σκλήρυνση. Στον **Πίνακα 3** παρουσιάζονται οι συχνότερες παθολογικές οντότητες της κροταφικής επιληψίας καθώς και το ποσοστό χειρουργικής έκβασης. Οι συνήθεις επιπλοκές της κροταφικής λοβεκτομής και αμυγδαλο-ιπποκαμπεκτομής είναι η μετεγχειρητική μείωση της πρόσφατης μνήμης και αποθήκευσης πληροφοριών και γνώσης, η άνω τεταρτοκυκλική ανοψία (λόγω τραυματισμού της διερχόμενης οπτικής ακτινοβολίας), η συνήθως παροδική και σπανιότερα μόνιμη δυσφασία ή αφασία, η εμφάνιση κινητικού ελλείματος μετεγχειρητικώς, η ανάπτυξη αγγειοσπασμού της σύστοιχης μέσης εγκεφαλικής αρτηρίας με κίνδυνο εγκατάστασης ισχαιμίας, η επιδείνωση ή η εμφάνιση ψυχιατρικών διαταραχών, η προσωπαγνωσία και φυσικά επιπλοκές όπως η μετεγχειρητική εμφάνιση λοιμώξεων ή αιματωμάτων.

Πίνακας 3: Παθολογικές οντότητες κροταφικής επιληψίας και χειρουργική έκβαση	
Παθολογικές οντότητες κροταφικής επιληψίας	Μακροπρόθεσμος έλεγχος επιληψίας(%)
Έσω κροταφική σκλήρυνση	80-95
Γαγγλιογλοίωμα	80-95
DNET (Dysembryonic NeuroEctodermal Tumor)	80-95
Χαμηλής κακοήθειας αστροκύττωμα	70-90
Αγγειακές παθολογικές οντότητες	75-80
Εστιακή φλοιική δυσπλασία	60-80

Ένα άλλο είδος χειρουργικής εξαίρεσης αποτελεί η εξαίρεση ολόκληρου του εγκεφαλικού ημισφαιρίου (ημισφαιρεκτομή), σε περιπτώσεις καταστροφικής επιληψίας, όπως η εγκεφαλίτιδα Rasmussen, η ημιμεγαλεγκεφαλία και η παρουσία

εκτεταμένων εμφράκτων της μέσης ή/και πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας, συνήθως περιγεννητικής αιτιολογίας. Όσον αφορά στις μετεγχειρητικές επιπλοκές της ημισφαιρεκτομής, η σοβαρότερη αλλά και συχνότερη επιπλοκή θεωρείται η ανάπτυξη υδροκεφαλίας.

Μια άλλη χειρουργική επιλογή για την φαρμακο-ανθεκτική επιληψία είναι η χειρουργική αποσύνδεσης. Η φιλοσοφία των επεμβάσεων αυτών χαρακτηρίζεται από τη λειτουργική αποσύνδεση του παθολογικού εγκεφαλικού ιστού από τον υπόλοιπο εγκέφαλο, χωρίς ωστόσο αφαίρεση του παθολογικού ιστού. Σε αυτές ανήκουν, η διατομή του μεσολοβίου, η αμυγδαλο-ιπποκαμποτομή, διάφορες μορφές ημισφαιροτομής, καθώς και επεμβάσεις πολλαπλών διατομών των φλοιικών συνδέσεων (Multiple Subpial Transections, MST). Η τελευταία αυτή χειρουργική μέθοδος στοχεύει στην οριζόντια διακοπή των φλοιικών λειτουργικών συνδέσεων, συνεπώς και της διάδοσης του επιληπτογόνου ερεθίσματος, χωρίς ωστόσο διαταραχή της καθέτως οργανωμένης φλοιικής λειτουργικής μονάδας. Εφαρμόζεται στις περιπτώσεις εκείνες, όπου η επιληπτογόνος εστία βρίσκεται σε λειτουργικό φλοιό και συνεπώς δεν μπορεί να εξαιρεθεί. Μια συνοπτική περιγραφή των ενδείξεων, αλλά και των επιπλοκών των επεμβάσεων αυτών παρουσιάζεται στον **Πίνακα 4**.

Πίνακας 4: Χειρουργικές μέθοδοι αποσύνδεσης, κυριότερες ενδείξεις και συχνότερες επιπλοκές

Μέθοδος	Ένδειξη	Επιπλοκή
Ημισφαιροτομή	-Εγκεφαλίτιδα Rasmussen -Εκτεταμένα έμφρακτα μέσης/πρόσθιας εγκεφαλικής αρτηρίας	-Υδροκεφαλία -Επιδείνωση προϋπάρχοντος νευρολογικού ελλείματος
Κροταφική λοβοτομή & αμυγδαλο-ιπποκαμποτομή	-Ασθενείς με κροταφική επιληψία με αιμορραγική διάθεση	-Αιμάτωμα -Τεταρτοκυκλική ανοψία -Μείωση πρόσφατης μνήμης
Πολλαπλές υποχωριοειδικές διατομές	Επιληπτογόνος εστία σε λειτουργικό φλοιό -Σύνδρομο Landau-Kleffner	-Αιμορραγία
Διατομή μεσολοβίου	-Ατονική επιληψία -Μυοκλονική επιληψία -Σύνδρομο Lennox-Gastaut	Σύνδρομο αποσύνδεσης Τραυματισμός περιμεσολόβιας αρτηρίας

Σχετικά με την στερεοτακτική ακτινοχειρουργική (Stereotactic RadioSurgery, SRS), στόχο έχει την καταστροφή της επιληπτογόνου περιοχής με την χρήση ακτινοβολίας γ (γ-knife) ή Χ (cyberknife). Η μέθοδος έχει εφαρμοσθεί με εξαιρετικά αποτελέσματα στην αντιμετώπιση γελαστικής επιληψίας λόγω υποθαλαμικών αμαρτωμάτων. Οι επιπλοκές είναι σπάνιες συγκριτικά με την μικροχειρουργική με μειονέκτημα ωστόσο την καθυστερημένη δράση της (Regis 2007). Αξίζει να αναφερθεί η πολυκεντρική, τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη ROSE, που στόχο είχε την σύγκριση της ακτινοχειρουργικής με την «ανοικτή» χειρουργική επέμβαση, σε ασθενείς με φαρμακο-ανθεκτική κροταφική επιληψία. Η μελέτη αυτή έδειξε ότι η πρόσθια κροταφική λοβεκτομή έχει πλεονέκτημα έναντι της ελάχιστα επεμβατικής εναλλακτικής λύσης του SRS, σε σχέση με το χρονοδιάγραμμα της αποτελεσματικότητας, των ανεπιθύμητων

ενεργειών και της αναλογίας ασθενών με ύφεση των σπασμών. Παρόλα αυτά το SRS προσφέρει μια εναλλακτική λύση σε ασθενείς που δεν επιθυμούν να υποβληθούν σε ανοικτή χειρουργική επέμβαση, ή σε εκείνους που οι ιατρικές συννοσηρότητες τους αποτελούν εμπόδιο για την ανοικτή χειρουργική επέμβαση (Barbaro 2018).

Ίδιας φιλοσοφίας θεραπευτική προσέγγιση αποτελεί και η θεραπεία LITT (Laser Interstitial Thermal Therapy). Η στόχευση της εν τω βάθει επιληπτογόνου εστίας γίνεται στερεοτακτικά και με την καθοδήγηση μαγνητικής τομογραφίας σε πραγματικό χρόνο, υπολογίζεται ο όγκος και το σχήμα της θερμικής βλάβης, η οποία προκαλείται από την στερεοτακτικώς τοποθετούμενη πηγή Laser. Τα αποτελέσματα των πρώτων κλινικών σειρών είναι ιδιαίτερος ενθαρρυντικός (Prince 2017), ωστόσο απαιτείται μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών και μεγαλύτερες κλινικές σειρές προκειμένου να καθοριστεί ο ακριβής ρόλος της LITT.

Στην κατηγορία των αναστρέψιμων χειρουργικών θεραπευτικών επιλογών ανήκει η χειρουργική νευροτροποποίηση, δηλαδή η τροποποίηση της συμπεριφοράς ενός νευρωνικού κυκλώματος μετά από ηλεκτρική διέγερση. Αν το θεραπευτικό αποτέλεσμα δεν είναι επιθυμητό, το σύστημα μπορεί να απενεργοποιηθεί, χωρίς καν να χρειάζεται η χειρουργική του αφαίρεση. Οι διαθέσιμες επιλογές μπορούν να ταξινομηθούν σε ανοικτού (ερεθισμός ανά τακτά χρονικά διαστήματα) και κλειστού τύπου (ερεθισμός αναλόγως με την ΗΕΓ καταγραφή). Μπορούν επίσης να ταξινομηθούν σε εν τω βάθει, με διέγερση πυρήνων στο βάθος του εγκεφάλου (Deep Brain Stimulation, DBS) και σε περιφερικού τύπου, με διέγερση του αριστερού πνευμονογαστρικού νεύρου (Vagus Nerve Stimulation, VNS). Διάφοροι ανατομικοί στόχοι έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί για την εν τω βάθει εγκεφαλική διέγερση ανοικτού τύπου, όπως ο υποθαλάμιος πυρήνας, ο ιππόκαμπος, ο οδοντωτός πυρήνας, ο πρόσθιος θαλαμικός πυρήνας, αλλά και ποικίλοι άλλοι θαλαμικοί πυρήνες. Αξίζει να σημειωθεί ότι στην πολυκεντρική τυχαιοποιημένη μελέτη SANTE (Stimulation of the Anterior Nucleus of Thalamus), αναφέρθηκε ότι το ποσοστό των ασθενών, οι οποίοι ήταν ελεύθεροι κρίσεων ανήλθε στο 13%, ενώ το 54% των ασθενών παρουσίασαν 50% μείωση των κρίσεων (Fisher 2010). Τα τελευταία χρόνια έχει χρησιμοποιηθεί ηλεκτρικός ερεθισμός

κλειστού τύπου, με ανατομικό στόχο, ο οποίος μπορεί να είναι φλοιικός ή/και εν τω βάθει. Το σύστημα φέρει ενσωματωμένο λογισμικό συνεχούς καταγραφής και ανάλυσης ΗΕΓ, και ανταποκρίνεται με χορήγηση ηλεκτρικού ρεύματος μέσω των εμφυτευμένων ηλεκτροδίων. Η κύρια επιπλοκή των συστημάτων αυτών είναι η εμφάνιση αιματώματος στον ανατομικό στόχο, λοίμωξης ή ανάπτυξης νευρολογικής σημειολογίας λόγω ερεθισμού γειτονικών στον στόχο ανατομικών περιοχών.

Σχετικά με τον ερεθισμό του πνευμονογαστρικού νεύρου, είναι γενικώς αποδεκτό, ότι οι κατατονικές επιληπτικές κρίσεις και το σύνδρομο Lennox-Gastaut εμφανίζουν το υψηλότερο ποσοστό απόκρισης. Έχει αναφερθεί ότι περίπου το 54% των ασθενών με VNS εμφανίζουν 50% μείωση των κρίσεων τους (Garcia-Pallero 2017), ενώ προσφέρει και σημαντική βελτίωση της συχνά συνυπάρχουσας κατάθλιψης τους (Milby 2008). Η εμφύτευση του VNS γίνεται στο αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο στη μεσότητα του τραχήλου, μετά από προσεκτική ανατομική παρασκευή του εντός του αγγειονευρώδους δεματίου του τραχήλου, μεταξύ της καρωτίδας και της σφαγίτιδας φλέβας. Η πηγή ενέργειας συνδέεται με καλώδιο, το οποίο συνδέεται υποδορίως με το διεγέρτη, και εμφυτεύεται σε θήκη του υποδορίου στην σύστοιχη υποκλείδια ή στην πρόσθια μασχαλιαία χώρα. Το ποσοστό επιπλοκών ανέρχεται περίπου στο 12% και περιλαμβάνουν συνήθως βράγχος φωνής, επίμονο βήχα, διαταραχές στην ομιλία, διαταραχές στη κατάποση, δυσλειτουργία του συστήματος, μηχανικές αποσυνδέσεις του συστήματος, τοπικό αιμάτωμα ή/και λοίμωξη (Révész 2016).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. The natural history and prognosis of epilepsy Ettore Beghi , Giorgia Giussani , Josemir W. Sander *Epileptic Disord* 2015; 17 (3): 243-53
2. A practical clinical definition of epilepsy Robert S. Fisher et al *Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014
3. Mortality of Epilepsy in Developed Countries: A Review. Lars Forsgren, †W. Allen Hauser, Elias Olafsson, J.W. A. S. Sander, Matti Sillanpaa, Torbjörn Tomson *Epilepsia*, 46(Suppl. 11):18–27, 2005
4. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. Ingrid E. Scheffer et al *Epilepsia*, 58(4):512–521, 2017
5. Pediatric epilepsy syndromes. Deivasumathy Muthugovindan, Adam L Hartman *Neurologist* 2010 Jul;16(4):223-37
6. THE EPIDEMIOLOGY OF THE EPILEPSIES IN CHILDREN Linda D. Cowan *MENTAL RETARDATION AND DEVELOPMENTAL DISABILITIES RESEARCH REVIEWS* 8: 171–181 (2002)
7. Significant correlation of the SCN1A mutations and severe myoclonic epilepsy in infancy q Iori Ohmori, a, b Mamoru Ouchida, b, * Yoko Ohtsuka, a Eiji Oka, a and Kenji Shimizu *Biochemical and Biophysical Research Communications* 295 (2002) 17–23
8. EEG IN THE DIAGNOSIS, CLASSIFICATION, AND MANAGEMENT OF PATIENTS WITH EPILEPSY S J M Smith *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005
9. Χειρουργική αντιμετώπιση Φαρμακο-ανθεκτικής Επιληψίας. ΚΩΣΤΑΣ ΦΟΥΝΤΑΣ, ΕΥΤΥΧΙΑ ΚΑΨΑΛΑΚΗ, JOSEPH SMITH. *ΒΙΒΛΙΟ: ΓΕΝΙΚΕΣ ΑΡΧΕΣ ΝΕΥΡΟΧΕΙΡΟΥΡΓΙΚΗΣ* 2017
10. Επιληπτικές Κρίσεις. Sarah M. Roddy, Margaret C McBride. *Textbook of pediatric care* 2015
11. ANTIEPILEPTIC DRUGS MARTIN J. BRODIE, M.D., AND MARC A. DICHTER, M.D. *N Engl J Med* 1996 Jan 18
12. SURGERY FOR SEIZURES JEROME ENGEL, JR., M.D., PH.D *N Engl J Med* 1996 Mar 7;334(10):647-52

13. Definition of drug resistant epilepsy: Consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies Patrick Kwan et al, *Epilepsia*, 51(6):1069–1077, 2010
14. Albert GW, Serletis D. Surgical management of epilepsy in adolescent patients. *J Pediatr Epilepsy*. 2015;4:102–8.
15. Επιληψία-Σπασμοί. Δημήτριος Ζαφειρίου. ΒΙΒΛΙΟ:ΒΑΣΙΚΗ ΠΑΙΔΙΑΤΡΙΚΗ 2014, Φ.Κανακούδη,Γ.Κατζός,Φ.Παπαχρήστου, Β.Δρόσου
16. Επίτομη Παιδιατρική 2010. Ν.Ματσανιώτης,Θ.Καρπάθιος,Π.Νικολαΐδου
17. Handbook of Neurosurgery,2016. Mark S. Greenberg
18. Anterior Temporal Lobectomy and Amygdalo-Hippocampectomy. Antonio Gonçaves-Ferreira. Book: Epilepsy Surgery and Intrinsic Brain Tumor Surgery 2019
19. Gamma Knife Surgery for Epilepsy Related to Hypothalamic Hamartomas Jean Régis, MD et al *Semin Pediatr Neurol* 2007 Jun;14(2):73-9
20. Radiosurgery versus open surgery for mesial temporal lobe epilepsy: The randomized, controlled ROSE trial Nicholas M. Barbaro et al. *Epilepsia*2018Jun
21. Laser Interstitial Thermal Therapy for Epilepsy Eric Prince, Shahin Hakimian, Andrew L. Ko, Jeffrey G. Ojemann, Michelle S. Kim & John W. Miller *Curr Neurol Neurosci Rep* (2017)
22. Electrical stimulation of the anterior nucleus of thalamus for treatment of refractory epilepsy. Robert Fisher et al *Epilepsia* 2010 May;51(5):899-908
23. Effectiveness of vagal nerve stimulation in medication-resistant epilepsy. Comparison between patients with and without medication changes María A. García-Pallero¹ & Eduardo García-Navarrete ¹ & Cristina V. Torres¹ & Jesús Pastor ² & Marta Navas ¹ & R. G. Sola¹.*Acta Neurochir (Wien)*.2017 Jan;159(1):131-136.
24. Vagus Nerve Stimulation for Epilepsy and Depression. Andrew H. Milby, Casey H. Halpern, and Gordon H. Baltuch Vol. 5, 75– 85, January 2008 © The American Society for Experimental NeuroTherapeutics, Inc.
25. Complications and safety of vagus nerve stimulation: 25 years of experience at a single center. David Révész MD, Bertil Rydenhag MD-PhD, and Elinor Ben-Menachem MD-PhD, *J Neurosurg Pediatr* March 25, 2016
26. Hallmarks in the history of epilepsy: Epilepsy in antiquity. Emmanouil Magiorkinis, Kalliopi Sidiropoulou, Aristidis Diamantis *Epilepsy & Behavior* 17 (2010) 103–108