

Επιληψία: Πόσο οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος ευθύνονται για την εμφάνισή της;

ΓΕΩΡΓΑΚΗΣ ΜΑΡΙΟΣ*, ΑΝΑΓΝΩΣΤΟΠΟΥΛΟΥ ΣΟΦΙΑ**

Περίληψη

Οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) αποτελούν σημαντικό αίτιο ανάπτυξης επιληψίας, ενώ είναι η πρώτη σε δυνατότητα πρόληψης αιτία της πάθησης. Η ιογενής εγκεφαλίτιδα και η βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι οι συχνότερες μεταξύ των λοιμώξεων που προκαλούν επιληψία στις ανεπτυγμένες χώρες, ενώ η νευροκυστικέρκωση, η ελονοσία, ο HIV και τα εγκεφαλικά αποστήματα κυριαρχούν ως αίτια ανάπτυξης επιληψίας σε ενδημικές χώρες με χαμηλού επιπέδου ιατροκοινωνικής περίθαλψης. Η εμφάνιση κρίσεων επιπλέκει τις λοιμώξεις του ΚΝΣ, είτε κατά την οξεία φάση τους, είτε μετά την αποδρομή τους με την πιθανότητα ανάπτυξης μεταλοιμώδους επιληψίας να είναι γενικά ανάλογη της βαρύτητας της πρωτολοίμωξης. Τόσο η άμεση δράση του μικροοργανισμού, όσο και η ανοσολογική απόκριση του ξενιστή φαίνεται να παίζουν κάποιο ρόλο στην παθογένεια του φαινομένου. Η διαλεύκανση της παραπάνω συσχέτισης και της παθοφυσιολογίας της μπορεί να βοηθήσει στην πρόληψη της εμφάνισης επιληψίας σε επιζήσαντες από λοιμώξεις του ΚΝΣ και μείωση της παγκόσμιας επίπτωσης της νόσου.

Λέξεις-Κλειδιά: επιληψία, επιληπτικές κρίσεις, λοιμώξεις, κεντρικό νευρικό σύστημα, μηνιγγίτιδα, εγκεφαλίτιδα

1) Εισαγωγή

Σύμφωνα με τον ορισμό που πρότεινε η Διεθνής Επιτροπή κατά της Επιληψίας (International League Against Epilepsy- ILAE) και το Διεθνές Γραφείο Επιληψίας (International Bureau for Epilepsy- IBE) το 2005, «επιληψία είναι μία διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από τη συνεχή προδιάθεση για

γένεση επιληπτικών κρίσεων με συνυπάρχουσες νευροβιολογικές, νοητικές, ψυχολογικές και κοινωνικές επιπτώσεις στον ασθενή, ενώ είναι απαραίτητη η εμφάνιση τουλάχιστον ενός επεισοδίου επιληπτικής κρίσης»¹. Από την άλλη, ως επιληπτική κρίση ορίζεται «η παροδική εμφάνιση σημείων ή/και συμπτωμάτων εξαιτίας της ανώμαλης υπέρμετρης ή σύγχρονης δραστηριότητας των νευρώνων του εγκεφάλου»¹. Η αυξημένη αυτή διεγερσιμότητα οφείλεται στην ανισορροπία που δημιουργείται μεταξύ των διεγερτικών και ανασταλτικών ερεθισμάτων που φθάνουν στους νευρώνες. Σε μοριακό επίπεδο αυτό εκφράζεται ως διαταραχή στα δυναμικά ενέργειας των νευρώνων που δημιουργούνται και ρυθμίζονται από διαύλους ιόντων και ανισορροπία μεταξύ των διεγερτικών (όπως το γλουταμικό) και ανασταλτικών (όπως το GABA) νευροδιαβιβαστών².

Η επιληψία είναι μία από τις συχνότερες νευρολογικές διαταραχές με την επίπτωσή της να κυμαίνεται από 40 έως 70 νέες περιπτώσεις/ 100000 άτομα ετησίως στις βιομηχανοποιημένες χώρες και από 100 έως 190 περιπτώσεις/ 100000 άτομα ετησίως στις χαμηλότερου κοινωνικό-οικονομικού επιπέδου χώρες. Επιπλέον, ο επιπολασμός της νόσου κυμαίνεται από 6 έως 10 περιπτώσεις/1000 άτομα, ενώ περίπου 5% του πληθυσμού θα εμφανίσει μη πυρετικούς επιληπτικούς σπασμούς κατά τη διάρκεια της ζωής του. Αν και η πιθανότητα πρόωρου θανάτου στους ασθενείς με επιληψία είναι αυξημένη (κυρίως σε ομάδες ασθενών με χρόνια μορφή της νόσου και ομάδες που δεν λαμβάνουν θεραπεία), η γενική πρόγνωση είναι καλή και περίπου 70% επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση³.

Η αιτιολογία της πάθησης φαίνεται να είναι πολυπαραγοντική, καθώς τόσο γενετικοί όσο και περιβαλλοντικοί παράγοντες έχουν ενοχοποιηθεί για την ανάπτυξη της. Στο 60% των περιπτώσεων, χαρακτηρίζεται ως ιδιοπαθής, αφού δεν είναι δυνατή η ανίχνευση κάποιας υποκείμενης νόσου. Οι δευτεροπαθείς μορφές επιληψίας οφείλονται συνήθως σε συγγενείς, αναπτυξιακές ή γενετικές διαταραχές, αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια, κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις,

*Εκτοετής φοιτητής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

**Αναπληρώτρια καθηγήτρια Ανατομικής Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ

όγκους του εγκεφάλου και λοιμώξεις του ΚΝΣ, ανάλογα με την ηλικία και την καταγωγή των ασθενών. Συγκεκριμένα, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ αποτελούν πιθανότατα την πρώτη αιτία επιληψίας σε χαμηλού οικονομικού επιπέδου χώρες, όπου ενδημούν παρασιτώσεις, όπως η κυστικέρκωση και η ελονοσία. Σε ανεπτυγμένες χώρες η επίπτωσή αυτών των λοιμώξεων είναι μικρότερη, όμως η βακτηριακή μηνιγγίτιδα και η ιογενής εγκεφαλίτιδα συνεχίζουν να απειλούν μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού, κυρίως μικρότερης ηλικίας, με μία από τις μακροχρόνιες επιπλοκές τους να είναι η ανάπτυξη επιληψίας⁴.

Από τους παραπάνω παράγοντες, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ αποτελούν πιθανώς την μόνη δυνητικά ιάσιμη και αποτρέψιμη αιτία ανάπτυξης επιληψίας. Έτσι, στην παρούσα ανασκόπηση της βιβλιογραφίας επιχειρείται μία επιδημιολογική προσέγγιση της συσχέτισης των λοιμωδών παραγόντων που έχουν ενοχοποιηθεί για επιληπτογένεση και της πιθανότητας εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων ή μεταγενέστερης επιληψίας. Ακόμη, συζητούνται τα κλινικά χαρακτηριστικά αυτής της συσχέτισης, οι προτεινόμενοι παθοφυσιολογικοί μηχανισμοί που διέπουν το φαινόμενο, καθώς και η πρόγνωση των ασθενών αυτών.

2) Η επιληψία ως αποτέλεσμα λοίμωξης του ΚΝΣ

Αυτό που πρέπει να σημειωθεί είναι ότι ως επιπλοκή της λοίμωξης του ΚΝΣ η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, μπορεί να πάρει την μορφή μίας μόνο κρίσης ή να οδηγήσει στη χρόνια μορφή επιληψίας. Ανάλογα με τον λοιμώδη παράγοντα, τη διάρκεια της λοίμωξης και τη βαρύτητα της βλάβης στον εγκέφαλο, η κρίση μπορεί να εμφανιστεί ως οξεία, υποξεία ή μακροχρόνια επιπλοκή⁵.

Οι οξείες κρίσεις συμβαίνουν γενικώς εντός 7 ημερών από τη λοίμωξη και δεν έχουν την τάση να επανεμφανίζονται, αν και σχετίζονται γενικά με αυξημένο κίνδυνο για ανάπτυξη επακόλουθης επιληψίας. Προκαλούνται στο 31% συνολικά των λοιμώξεων του ΚΝΣ και αποτελούν ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για θνητότητα από τη λοίμωξη (OR=17,6)⁶.

Λόγω της μεγάλης γεωγραφικής ετερογένειας είναι δύσκολο κανείς να κάνει γενικεύσεις για το ποσοστό των επιληπτικών ασθενών που οφείλουν τη νόσο τους σε λοιμώδη παράγοντα. Σε μία μεγάλη επιδημιολογική μελέτη (Rochester Epidemiology Study) το 1996 σε πληθυσμό από τις ΗΠΑ, από το σύνολο των νεοδιαγνωσμένων περιπτώσεων επιληψίας, το 3% αποδόθηκε σε λοίμωξη του ΚΝΣ⁴. Αντιθέτως, στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό αυτό είναι πολύ μεγαλύτερο: ενδεικτικά στις χώρες της υποσαχάριας Αφρικής οι λοι-

μώξεις του ΚΝΣ αποτελούν το αίτιο της επιληψίας στο 26% των πασχόντων⁷.

Από την άλλη πλευρά, λίγες μελέτες έχουν διενεργηθεί για τον υπολογισμό του κινδύνου εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων και επιληψίας ύστερα από λοίμωξη του ΚΝΣ λόγω του απαιτητικού του χαρακτήρα τους. Στην μεγαλύτερη εξ αυτών, μελετήθηκαν αναδρομικά όλοι οι επιζήσαντες από εγκεφαλίτιδα ή μηνιγγίτιδα από το 1935 έως το 1981 και βρέθηκε ότι το 6,8% εξ αυτών μετά από 20 χρόνια εμφάνιζε κρίσεις⁸. Ο σχετικός κίνδυνος των παρατηρούμενων προς τις αναμενόμενες περιπτώσεις επιληψίας ήταν 6,9 ενώ ο κίνδυνος ήταν μεγαλύτερος τα 5 πρώτα χρόνια μετά τη λοίμωξη. Παράγοντας κινδύνου για την μακροχρόνια εμφάνιση κρίσεων βρέθηκε ότι ήταν η εμφάνιση επιληπτικής κρίσης κρίση ως οξεία επιπλοκή της λοίμωξης. Ο κίνδυνος ήταν στατιστικά σημαντικός για την ιογενή εγκεφαλίτιδα και την βακτηριακή μηνιγγίτιδα. Μετά από ιογενή μηνιγγίτιδα, η πιθανότητα οι ασθενείς να εμφανίσουν κρίσεις μετά από 20 έτη υπολογίστηκε σε 2,1% που θεωρήθηκε στατιστικά μη σημαντική σε σχέση με την αναμενόμενη στο γενικό πληθυσμό⁸.

Πίνακας 1. Ποσοστό των επιζήσαντων που πάσχουν από επιληψία 20 χρόνια μετά από βακτηριακή μηνιγγίτιδα ή ιογενή εγκεφαλίτιδα (Annegers et al, 1988⁸)

| Είδος λοίμωξης | Με κρίση ως επιπλοκή | Χωρίς κρίση ως οξεία επιπλοκή |
|------------------------|----------------------|-------------------------------|
| Ιογενής εγκεφαλίτιδα | 22% | 10% |
| Βακτηριακή μηνιγγίτιδα | 13% | 2.4% |

3) Ιογενείς λοιμώξεις

3.1) Ιογενής εγκεφαλίτιδα

Η ιογενής εγκεφαλίτιδα όπως αναφέρθηκε και ανωτέρω αυξάνει τον κίνδυνο ανάπτυξης επιληψίας από 10 έως 22 φορές (συνολικά 16) ενώ η πιθανότητα είναι μεγαλύτερη σε σχέση με την προσβολή από βακτηριακή μηνιγγίτιδα⁸. Μάλιστα, φαίνεται να είναι υπεύθυνη για τις μισές περίπου περιπτώσεις επιληψίας που οφείλονται σε λοίμωξη⁹. Στην έρευνα του 2007 στην Ταϊβάν, τα 54 από τα 330 παιδιά με ιογενή εγκεφαλίτιδα (16,4%) ανέπτυξαν επιληψία σε έναν μέσο χρόνο παρακολούθησης 6 χρόνια¹⁰.

Αν και η ιογενής εγκεφαλίτιδα οποιασδήποτε αιτιολογίας είναι δυνατόν να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις κατά την οξεία προσβολή της νόσου ή επιλη-

ψία νευρολογικό έλλειμμα, δεν έχουν διενεργηθεί μελέτες που να ελέγχουν ξεχωριστά τον κίνδυνο για κάθε διαφορετικό ιό, αφού η εξακρίβωση του ιού πολλές φορές δεν είναι δυνατή. Ο ιός του απλού έρπητα (HSV-1) αποτελεί τη συχνότερη αιτία και προκαλεί την βαρύτερη μορφή, τόσο από άποψη θνητότητας όσο και νοσηρότητας των επιζησάντων, με τους υπόλοιπους ερπητοϊούς (HSV-2, HSV-6, VZV, CMV, EBV), τους εντεροϊούς (Coxsackie, Echo) και τους ιούς της γρίπης, ιλαράς και παρωτίτιδας να ακολουθούν⁹.

Οι ερπητοϊοί αποτελούν το συχνότερο αίτιο σποραδικών μορφών εγκεφαλίτιδας και ο συνηθέστερος εξ αυτών είναι ο HSV-1 σε παιδιά και ενηλίκους, ενώ ο HSV-2 αποτελεί συχνό αίτιο στα νεογνά. Γύρω στο 50% των περιπτώσεων εγκεφαλίτιδας οφειλόμενης σε ιό του απλού έρπητα εμφανίζονται επιληπτικές κρίσεις ως οξεία επιπλοκή¹¹. Οι κρίσεις είναι κυρίως εστιακές και συνοδεύονται από μεταβολές στο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα (ΗΕΓ) των ασθενών¹², ενώ η ερπητική εγκεφαλίτιδα φαίνεται να αποτελεί μία πιθανή αιτία status epilepticus¹³. Η εγκεφαλίτιδα από απλό έρπητα μπορεί να οδηγήσει σε ανάπτυξη επιληψίας στο 40-65% των ασθενών που προσβάλλει^{14, 15}. Η λοίμωξη από HSV, η εμφάνιση status epilepticus και το παθολογικό ΗΕΓ αποτελούν παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιληψίας μετά από ιογενή εγκεφαλίτιδα¹⁵.

Οι κρίσεις φαίνεται να οφείλονται στην τάση του HSV-1 να προσβάλλει δομές του έσω κροταφικού λοβού και συγκεκριμένα τον ιππόκαμπο, όπως είναι εμφανές από ακτινολογικές εικόνες. Μάλιστα, τα πειραματόζωα εμφάνισαν οξείες αλλαγές στο ΗΕΓ και κλινική εικόνα επιληπτικών κρίσεων όταν έγινε ενδοφθαλμισμός του HSV-1 στο ιππόκαμπο του εγκεφάλου τους¹⁶. Η παθογένεση των κρίσεων πιθανώς σχετίζεται κυρίως με την ικανότητα του ιού να θέτει τους νευρώνες κυρίως της περιοχής CA3 του ιπποκάμπου σε κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας¹⁷, αλλά ίσως παίζει κάποιο ρόλο και η κυτταρική ανοσολογική απάντηση του οργανισμού μέσω της έκκρισης κυτταροκινών για την αντιμετώπιση του ιού, η οποία έχει δειχθεί ότι συμμετέχει στην παθοφυσιολογία της επιληψίας του κροταφικού λοβού¹⁸.

Οξεία εμφάνιση κρίσεων παρατηρείται στο 48% της σπάνιας εγκεφαλίτιδας λόγω EBV στα παιδιά¹⁹, ενώ σε διάφορες σειρές ασθενών έως και στο 1/3 των περιπτώσεων έχει αναφερθεί ανάπτυξη επιληψίας²⁰.

Ο κυτταρομεγαλοϊός ως ευκαιριακή λοίμωξη στους ανοσοκατεσταλμένους, η παρωτίτιδα, η ιλαρά, η γρίπη και σπανίως οι εντεροϊοί, ίσως προκαλούν

ανάπτυξη επιληψίας αλλά δεν είναι καταγεγραμμένη η επίπτωση της επιπλοκής αυτής. Στην παραπάνω μελέτη σε παιδιά στην Ταϊβάν που αναφέραμε, για κανέναν από τους ιούς αυτούς δεν βρέθηκε αυξημένη επίπτωση επιληψίας μετά την λοίμωξη¹⁰.

Παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιληψίας είναι η εμφάνιση κρίσεων στην οξεία φάση της νόσου, η εμφάνιση status epilepticus ως πρώτη κρίση, η λοίμωξη από τον ιό του απλού έρπητα, πολυεστιακές αιχμές στο ΗΕΓ, η προσβολή του έσω κροταφικού λοβού^{10,15}, καθώς και η νευρολογική επιδείνωση του ασθενούς μετά την εισαγωγή, εστιακά νευρολογικά ελλείμματα και ο ανεπιτυχής έλεγχος των κρίσεων κατά την οξεία φάση¹⁰. Επομένως, η πρόωρη διάγνωση της νόσου και η άμεση εφαρμογή θεραπείας, ιδιαίτερα κατά του απλού έρπητα, πριν την εμφάνιση κρίσεων, θα μπορούσε να βοηθήσει στην πρόληψη της σοβαρής αυτής επιπλοκής.

Ενδημικές μορφές και σπανιότερα αίτια ιογενούς εγκεφαλίτιδας

Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται στο 40-60% των ασθενών με εγκεφαλίτιδα από τον ιό της Ιαπωνικής εγκεφαλίτιδας²¹, ο οποίος ενδημεί στην νοτιοανατολική Ασία και προκαλεί έως και 15000 θανάτους ετησίως²². Είναι γενικευμένες ή εστιακές και αποτελούν κακό προγνωστικό παράγοντα²¹. Αρκετοί από τους ασθενείς αναπτύσσουν επακόλουθες νευρολογικές επιπλοκές, ιδιαίτερα όταν η ιατρική περιθαλψη δεν είναι επαρκής και σε ποσοστό έως και 20% επιληψία²¹, ενώ ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη επιληψίας έχει υπολογιστεί σε 8,06 (95% CI 1,31 - 49,44)¹⁰.

Ο ιός του Δυτικού Νείλου που ενδημεί στην Αφρική, την Μεσόγειο και την Μέση Ανατολή, κρούσματα του οποίου αναφέρονται όλο και συχνότερα στην χώρα μας, μπορεί να προσβάλλει το ΚΝΣ σε 1 στις 150 περιπτώσεις²³. Σε μελέτη στις ΗΠΑ το 2003, μόλις 1 από τους 8 ασθενείς με εγκεφαλίτιδα από ιό του Δυτικού Νείλου εμφάνισε ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μεταβολές, που θα μπορούσαν να χαρακτηριστούν ως υποκλινική επιληπτική κρίση κατά την οξεία φάση της λοίμωξης, ενώ ύστερα από 8μηνη παρακολούθησης, οι ασθενείς βρέθηκαν να έχουν κυρίως κινητικές διαταραχές μεταξύ των οποίων και μυοκλονίες, αλλά όχι επιληπτικές κρίσεις²³.

Εγκεφαλίτιδα προκαλεί και ο ιός Nipah, κρούσματα του οποίου παρατηρούνται στη Μαλαισία, την Σιγκαπούρη, το Μπαγκλαντές και την Ινδία. Επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται περίπου στο ένα

τέταρτο των ασθενών, ενώ είναι ακόμη συχνότερες (50%) στην υποτροπιάζουσα μορφή της νόσου²⁴. Επιληψία μετά το πέρας της λοίμωξης εμφανίστηκε στο 2,2% σε μία μελέτη 137 ασθενών με 8ετή περίοδο παρακολούθησης, ενώ και εδώ ήταν μεγαλύτερο το ποσοστό (4%) στην υποτροπιάζουσα εγκεφαλίτιδα²⁵.

Τόσο ο ανθρώπινος ερπητοϊός-6 (HHV-6), όσο και ο εντεροϊός 71 μπορούν να προκαλέσουν εγκεφαλίτιδα, αλλά σε κανέναν από τους δύο δεν αναφέρονται επιληψία ή άλλα νευρολογικά ελλείμματα μετά το πέρας της λοίμωξης. Ωστόσο, ο HHV-6 έχει συσχετιστεί με τους πυρετικούς σπασμούς στα παιδιά. Σε μελέτη στην Ελλάδα, 10 από τα 55 παιδιά (18%) με πρωτοαναφερθέν επεισόδιο πυρετικών σπασμών βρέθηκαν θετικά μέσω PCR σε λοίμωξη από τον ιό²⁶. Η εγκεφαλίτιδα από εντεροϊό 71 εμφανίζεται με μυοκλονίες σε 68-86% των περιπτώσεων²⁷. Τέλος, έχει αναφερθεί ένα 10-15% που εμφανίζει κρίσεις από τους ασθενείς με λοίμωξη από ιό Dengue και νευρολογική συμμετοχή²⁸.

3.2) Ιογενής μηνιγγίτιδα

Η ιογενής μηνιγγίτιδα, λόγω της πολύ καλύτερης πρόγνωσης που έχει συγκριτικά με την βακτηριακή μηνιγγίτιδα και την ιογενή εγκεφαλίτιδα, δεν έχει μελετηθεί ιδιαίτερα για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και την ανάπτυξη επιληψίας. Σε 282 περιπτώσεις ιογενούς μηνιγγίτιδας από εντεροϊούς σε παιδιά στην Ταϊβάν, μόλις 2 εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις κατά την οξεία φάση της λοίμωξης, ενώ κανένας από τους ασθενείς δεν ανέπτυξε νευρολογικές επιπλοκές, συμπεριλαμβανομένης της επιληψίας, μετά το πέρας της μηνιγγίτιδας²⁹. Παρομοίως, και σε άλλη μελέτη με παιδιά με μηνιγγίτιδα στα νησιά Φίτζι, 2 από τα 12 παιδιά με ιογενή μηνιγγίτιδα εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις κατά την εισαγωγή τους, αλλά δεν παρατηρήθηκαν νευρολογικές επιπλοκές ύστερα από νευρολογική εξέταση για κανένα από αυτά 6 μήνες μετά τη λοίμωξη³⁰. Ωστόσο, και οι δύο παραπάνω μελέτες δεν έχουν μεγάλο διάστημα παρακολούθησης ικανό να υπολογίσει τον κίνδυνο ανάπτυξης επιληψίας μετά την λοίμωξη. Η μεγάλη έρευνα της Μινεσότα το 1988, υπολόγισε τον κίνδυνο ανάπτυξης επιληψίας 20 χρόνια μετά το πέρας ιογενούς μηνιγγίτιδα σε 2,1% και τον αντίστοιχο σχετικό κίνδυνο σε 2,1, ενώ αναφέρει ότι τα νούμερα αυτά δεν δείχνουν μία στατιστικά σημαντική συσχέτιση⁸. Συμπερασματικά, είναι αμφίβολο αν υπάρχει αιτιολογική σχέση μεταξύ των δύο νόσων και απαιτείται επιπλέον

μελέτη για την απόρριψη ή την απόδειξη της συσχέτισης.

3.3) HIV

Συμμετοχή του ΚΝΣ φαίνεται να παρατηρείται σε περισσότερους από τους μισούς οροθετικούς για τον HIV ασθενείς³¹, ενώ πιθανώς να είναι αυξημένο το ποσοστό αυτό στις αναπτυσσόμενες χώρες της υπο-Σαχάριας Αφρικής (μέχρι και 75% στη Νότιο Αφρική)³². Ο αριθμός των ασθενών με λοίμωξη από HIV που εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις διαφέρει μεταξύ των μελετών που είναι διαθέσιμες στη βιβλιογραφία. Η πιο πρόσφατη από αυτές, στην περίοδο 1992-2004 μελέτησε 831 ασθενείς με HIV στο Münster της Γερμανίας. Το 6,1% αυτών (51 ασθενείς) εμφάνισε κρίσεις και το 67% εξ αυτών (34 ασθενείς) ανέπτυξαν τελικά επιληψία³³. Δύο άλλες έρευνες αναφέρουν επιληπτικές κρίσεις στο 3% και 5%^{34, 35}. Από την άλλη, σε μελέτη του 2005, στην Ινδία το ποσοστό αυτό ήταν σημαντικά αυξημένο (19,8%, 99 από τους 500 ασθενείς με HIV), αν και πρέπει να σημειωθεί ότι όλοι οι ασθενείς που συμμετείχαν είχαν νευρολογικά προβλήματα³⁶.

Οι περισσότερες επιληπτικές κρίσεις εμφανίζονται σε προχωρημένο στάδιο της νόσου και είναι γενικευμένες ή δευτερογενώς γενικευμένες, όμως παρατηρούνται και εστιακές (απλές ή σύνθετες), ενώ σε όλες τις σειρές ασθενών έχουν αναφερθεί και περιπτώσεις status epilepticus^{33,36}. Τέλος, η παρουσία κρίσεων έχει προταθεί από ερευνητές ως κακός προγνωστικός παράγοντας^{33,36}.

Οι επιληπτικές κρίσεις οφείλονται είτε στην ίδια τη λοίμωξη από τον ιό και τη προσβολή του ΚΝΣ από αυτόν, είτε δευτεροπαθώς σε ευκαιριακές λοιμώξεις ή άλλες παθήσεις (π.χ. λέμφωμα) του εγκεφάλου. Οι περισσότερες περιπτώσεις μάλλον οφείλονται στις υποκείμενες λοιμώξεις (έως και 93%)³³. Η εγκεφαλική τοξοπλάσμωση, η κρυπτοκοκκική μηνιγγίτιδα, η φυματίωση του ΚΝΣ, η προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML), το λέμφωμα του ΚΝΣ και πιθανώς η ενδοφλέβια χρήση ναρκωτικών και το αλκοόλ αποτελούν τις προεξάρχουσες αιτίες των κρίσεων³⁷. Ωστόσο, σε παλαιότερες ιδίως μελέτες οι αιτίες των κρίσεων ήταν σε μεγάλα ποσοστά άγνωστες και αποδίδονταν στην εγκεφαλοπάθεια που προκαλεί ο ίδιος ο HIV. Συγκεκριμένα, η αιτιολογία των κρίσεων αποδόθηκε στην εγκεφαλοπάθεια από τον ιό στο 24%³⁸ και σε 6 από τους 17 ασθενείς³⁹ σε μελέτες του 1989 και 1990. Οι κρίσεις είναι συχνότερες στους ενήλικες, αλλά στα παιδιά είναι πιο συχνή η παρουσία κρίσεων λόγω εγκεφαλοπάθειας από τον ιό³⁷.

Ο ιός μέσω της σύνδεσής του με τα CD4+ T λεμφοκύτταρα και την ενεργοποίηση των μακροφάγων από την πρωτεΐνη gp120 προωθεί την απελευθέρωση νευροτοξινών από αυτά, οι οποίες επηρεάζουν τόσο τους τασεοελεγχόμενους διαύλους ασβεστίου, όσο και τον υποδοχέα NMDA του γλουταμικού οδηγώντας τους νευρώνες σε κατάσταση υπερδιεγερσιμότητας⁴⁰. Έτσι, θα μπορούσε να εξηγηθεί η προδιάθεση για εμφάνιση επιληπτικών σπασμών των ασθενών με HIV.

4)Βακτηριακές λοιμώξεις

4.1)Βακτηριακή μηνιγγίτιδα

Οι επιληπτικές κρίσεις επιπλέκουν την κλινική εικόνα στο 27-43% των περιπτώσεων οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας, σύμφωνα με επιδημιολογικές μελέτες^{41,42}, εμφανίζονται έως την 21η μέρα, με την μέση τιμή να βρίσκεται στην 4η μέρα μετά την λοίμωξη⁴¹, ενώ η παρουσία τους έχει βρεθεί ότι αυξάνει σε στατιστικά σημαντικό βαθμό τον κίνδυνο για ανεπιθύμητες επιπλοκές από την λοίμωξη⁴². Από την άλλη, στις αναπτυσσόμενες χώρες το ποσοστό αυτό αναφέρεται μεγαλύτερο και μπορεί να φθάνει έως και το 80%, κάτι που πιθανώς οφείλεται στο χαμηλότερο επίπεδο ιατροκοινωνικής περίθαλψης και την έλλειψη αντιβιοτικών⁴³. Όμως αυτό διαφέρει μεταξύ των μελετών, καθώς σε πληθυσμό της Σουαζιλάνδης της Νότιας Αφρικής, ο κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικής κρίσης κατά τη διάρκεια οξείας βακτηριακής μηνιγγίτιδας βρέθηκε μόλις 18,8%⁴⁴.

Όπως φαίνεται και στον πίνακα 1, οι Annegers και συν, 1988, στην προοπτική μελέτη που διενέργησαν σε 199 επιζήσαντες από βακτηριακή μηνιγγίτιδα, υπολόγισαν την πιθανότητα εμφάνισης κρίσεων 20 χρόνια μετά την προσβολή από την νόσο σε 13% αν κατά την οξεία φάση της λοίμωξης παρατηρήθηκε επιληπτική κρίση και σε 2,4% αν όχι, ενώ ο σχετικός κίνδυνος υπολογίστηκε σε 4,2. Σε εθνικού επιπέδου μελέτη στο Ηνωμένο Βασίλειο συγκρίθηκαν 1584 παιδιά που εμφάνισαν μηνιγγίτιδα κατά την νηπιακή ηλικία έως τα 5 τους έτη με 1391 μάρτυρες⁴⁵. Ο σχετικός κίνδυνος για επιληψία στα 5 έτη ηλικίας ήταν 2,7 (95% CI: 1,9-3,9) για τους επιζήσαντες από τη λοίμωξη σε σχέση με τους μάρτυρες (7,3% έναντι 2,7%)⁴⁵. Ένα ακόμη μεγαλύτερο ποσοστό παιδιών (8 από τα 47 που εξετάστηκαν, 17%) ανέπτυξε επιληψία μετά από βακτηριακή μηνιγγίτιδα σε μία προοπτική μελέτη που συμπεριέλαβε παιδιά που όλα είχαν γεννηθεί το 1966⁴⁶. Σε μετα-ανάλυση του 1993, συμπεριελήφθησαν 45 μελέτες

προοπτικού και αναδρομικού χαρακτήρα που μελετούσαν συνολικά 4418 παιδιά, με σκοπό τη διερεύνηση των νευρολογικών συνεπειών της βακτηριακής μηνιγγίτιδας⁴⁷. Από τις 19 προοπτικές μελέτες που είχαν πραγματοποιηθεί στον ανεπτυγμένο κόσμο το 4,2% (95% CI: 2,1-7) των παιδιών με μηνιγγίτιδα εμφάνισε επιληπτικές κρίσεις (seizure disorders) μακροχρόνια, εν αντιθέσει με το 5% (95% CI: 3,6-6,8) των παιδιών από τις υπόλοιπες μη προοπτικές μελέτες και μελέτες του αναπτυσσόμενου κόσμου⁴⁷.

Σε ό,τι αφορά το πότε θα γίνει έκδηλη η επιληψία, η πληθώρα των παιδιών θα εμφανίσει την πρώτη επιληπτική κρίση (εκτός οξείας φάσης) κατά την πρώτη 5ετία μετά την λοίμωξη^{8,48}. Μάλιστα, η επίπτωση της επιληψίας είναι 10,8 φορές μεγαλύτερη από την αναμενόμενη τα πρώτα 5 χρόνια (0-4) μετά την βακτηριακή μηνιγγίτιδα, 3,8 φορές μεγαλύτερη τα επόμενα 5 έτη (5-9) και 5,4 φορές μεγαλύτερη μετά τα 10 έτη παρακολούθησης⁸.

Όπως προαναφέρθη, η εμφάνιση κρίσεων κατά την οξεία φάση της λοίμωξης αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη επιληψίας στη συνέχεια⁸, ενώ το είδος της κρίσης (εστιακή ή γενικευμένη) κατά την οξεία φάση δεν φαίνεται να επηρεάζει⁴⁸. Η μικρότερη ηλικία λοίμωξης (κάτω των 5 ετών), αλλά και η μεγάλη ηλικία⁴⁷, η μεγάλη διάρκεια λοίμωξης πριν την διάγνωση και την θεραπεία⁴⁹, οι ανωμαλίες στο ΗΕΓ⁴⁸ και την απεικόνιση του εγκεφάλου⁵⁰, η χαμηλή συγκέντρωση γλυκόζης^{48,50}, η υψηλή συγκέντρωση πρωτεΐνης^{50,51} και οι ανωμαλίες του αριθμού των λευκοκυττάρων στο εγκεφαλονωτιαίο υγρό⁵¹, καθώς και η διαταραχή της συνείδησης και η χαμηλή αιμάτωση του εγκεφάλου κατά την οξεία λοίμωξη^{50,51} αυξάνουν τον κίνδυνο ανάπτυξης επιληψίας. Η αιτιολογία της βακτηριακής μηνιγγίτιδας μπορεί να επηρεάζει τον κίνδυνο, αφού οι διάφοροι μικροοργανισμοί έχουν διαφορετικές ιδιότητες. Η λοίμωξη από πνευμονιόκοκκο σχετίζεται με την μεγαλύτερη επίπτωση μακροχρόνιων νευρολογικών επιπλοκών, μεταξύ των οποίων και η επιληψία, ενώ η λοίμωξη από μηνιγγιτιδόκοκκο με την χαμηλότερη⁴⁷.

Οι κρίσεις που εμφανίζονται μετά την οξεία φάση της λοίμωξης είναι συνήθως επαναλαμβανόμενες. Είναι εστιακού τύπου ή εστιακής έναρξης με δευτερογενή γενίκευση, αν και γενικευμένες κρίσεις ή μυοκλονικοί σπασμοί είναι επίσης πιθανοί^{8,48,50}. Μάλιστα, στην έρευνα της Μινεσότα, ο κίνδυνος για εστιακής έναρξης κρίσεις 12πλασιάζεται μετά από λοίμωξη του ΚΝΣ και για γενικευμένες κρίσεις 3πλασιάζεται⁸.

Η επίτευξη ελέγχου των κρίσεων δεν είναι αρκετά

ικανοποιητική. Περίπου το 1/3 των ασθενών επιτυγχάνουν έλεγχο σε λιγότερες από 2 κρίσεις ετησίως (3 από τους 1048 και 4 από τους 11 ασθενείς⁵⁰), ενώ στους υπόλοιπους παρά την θεραπεία με πάνω από ένα αντιεπιληπτικά φάρμακα δεν επιτυγχάνεται έλεγχος.

Σύμφωνα με πειραματικά δεδομένα, ο τραυματισμός του εγκεφαλικού ιστού και ο θάνατος των νευρώνων, που παρατηρούνται κατά την οξεία βακτηριακή μηνιγγίτιδα είναι εν μέρει υπεύθυνα για την εμφάνιση των κρίσεων οι οποίες όμως, δεν είναι επακόλουθα μόνο της παρουσίας και της δράσης των βακτηρίων, αλλά και της αντίδρασης του ξενιστή σε βακτηριακά προϊόντα^{52,53}. Αυτές οι αντιδράσεις έχουν ως αποτέλεσμα, το εγκεφαλικό οίδημα, την αυξημένη ενδοκράνια πίεση, την μειωμένη εγκεφαλική αιματική ροή και την μεταβολή του μεταβολικού ρυθμού του εγκεφάλου^{51,52}. Πιθανώς, ο κίνδυνος ανάπτυξης νευρολογικών επιπλοκών, όπως η επιληψία, εξαρτάται από την ωριμότητα του εγκεφάλου, το τμήμα του εγκεφάλου που επηρεάζεται και το μέγεθος του τραυματισμού^{51,52}. Επιπλέον, σύμφωνα με μελέτες, οι λοιμώξεις του ΚΝΣ (εγκεφαλίτιδα και μηνιγγίτιδα) σε μικρή ηλικία, χαρακτηρίζονται από αυξημένη συχνότητα σκλήρυνσης του έσω κροταφικού λοβού (mesial temporal sclerosis), εύρημα που βρίσκεται συχνά και σε ασθενείς με ιδιοπαθή εστιακή επιληψία⁵⁴⁻⁵⁶. Έτσι, η προσβολή αυτού του τμήματος του εγκεφάλου θα μπορούσε να είναι η αιτία της ανάπτυξης επιληψίας λόγω της λοίμωξης.

4.2) Εγκεφαλικά αποστήματα και εμπυήματα

Εγκεφαλικά αποστήματα

Τα εγκεφαλικά αποστήματα, τα οποία δημιουργούνται είτε κατά συνέχεια ιστού από παρακείμενη φλεγμονώδη διεργασία (πχ οξεία μέση ωτίτιδα) είτε αιματογενώς (σε διάφορες περιπτώσεις, όπως η βακτηριακή ενδοκαρδίτιδα)⁵⁷, εκδηλώνονται κλινικά συχνά με επιληπτικές κρίσεις. Η πιθανότητα για κρίσεις κατά την οξεία φάση ποικίλει μεταξύ των μελετών και υπάρχουν αναφορές για 26%⁵⁸, 13,4%⁵⁹ και 7%⁶⁰ σε τρεις μελέτες της τελευταίας δεκαετίας. Σε μία από αυτές, όπου καταγράφεται το είδος των κρίσεων, οι περισσότεροι από τους ασθενείς εμφάνισαν γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς, ενώ η κρίση ήταν εστιακή σε λιγότερες περιπτώσεις (10 έναντι 3 ασθενών)⁵⁸.

Χρόνιες νευρολογικές διαταραχές, μεταξύ των οποίων και η επιληψία αποτελούν συνήθεις επιπλοκές των

εγκεφαλικών αποστημάτων. Σε 70 επιζήσαντες από εγκεφαλικό απόστημα που μελετήθηκαν την περίοδο 1931-1966, οι 51 ανέπτυξαν επιληψία (72%) σε διάστημα παρακολούθησης 3 έως 30 χρόνων (μέσος όρος 11 χρόνια)⁶¹. Η επιληψία εκδηλώθηκε για πρώτη φορά 1 μήνα έως 15 χρόνια μετά την διάγνωση, ενώ οι συγγραφείς δεν αναγνώρισαν κάποιον παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη της⁶¹. Σε συμφωνία έρχεται και μεταγενέστερη έρευνα του 1983, σύμφωνα με την οποία 37 από τους 67 ασθενείς που παρακολούθηθηκαν από 3 έως 40 χρόνια μετά την διάγνωση και θεραπεία εγκεφαλικού αποστήματος ανέπτυξαν τελικά επιληψία⁶². Τα ποσοστά που αναφέρονται σε πιο πρόσφατες μελέτες της δεκαετίας του '90 είναι μικρότερα, καθώς μόλις το 1/3 περίπου των ασθενών βρέθηκε να αναπτύσσει επιληψία⁶³⁻⁶⁵.

Η πλειοψηφία των ασθενών αναπτύσσει επιληψία λίγους μήνες μετά την προσβολή από το απόστημα. Για παράδειγμα σε μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Πολωνία το 86% αυτών που εμφάνισαν κρίσεις μετά από εγκεφαλικό απόστημα τις εμφάνισαν κατά τον πρώτο χρόνο⁶³, αλλά στις διάφορες έρευνες η λανθάνουσα περίοδος ποικίλλει. Σε μία από τις μελέτες που αφορούσε ενήλικους ασθενείς βρέθηκε ότι κατά μέσο όρο η επιληψία εμφανίζεται μετά από 3,3 χρόνια⁶¹, ενώ σε παιδικό πληθυσμό ο χρόνος αυτός ήταν 4,2 έτη⁶⁶. Ακόμη, έχει παρατηρηθεί ότι κρίσεις εμφανίζονται σε μικρότερο χρόνο μετά την προσβολή σε ασθενείς που το απόστημα εντοπίζεται στον κροταφικό λοβό και σε μεγαλύτερο χρόνο σε αυτούς που εδράζεται στον μετωπιαίο λοβό⁶¹. Οι ίδιοι συγγραφείς υποστηρίζουν ότι καθώς παρατήρησαν και ασθενείς που ανέπτυξαν επιληψία ακόμη και 15 χρόνια μετά τη θεραπεία του αποστήματος, πιθανώς η επίπτωση που υπολογίζεται στις άλλες έρευνες να υποεκτιμάται λόγω της μικρής περιόδου παρακολούθησης⁶¹.

Διάφορες παράμετροι έχουν προταθεί και μελετηθεί από ερευνητές ως πιθανοί παράγοντες κινδύνου για την ανάπτυξη επιληψίας ύστερα από εγκεφαλικό απόστημα. Το μεγάλο μέγεθος (>4cm) και η υπερσκληνίδια θέση του αποστήματος, η παιδική ηλικία, το ανδρικό φύλο και το είδος του μικροοργανισμού που προκάλεσε το απόστημα είναι μερικοί που έχουν ενοχοποιηθεί και υποστηριχθεί από διάφορους, αλλά δεν επιβεβαιώνονται από όλους⁶¹⁻⁶⁴. Η εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων κατά την διάγνωση του αποστήματος⁶⁴ και διάφορα εργαστηριακά ευρήματα, όπως επίμονες αλλαγές στην απεικόνιση με αξονική τομογραφία μετά το πέρας της νόσου και αιχμές ή οξύαιχμα κύματα στο ΗΕΓ φαίνεται να προδιαθέτουν στην ανάπτυξη επιληψίας^{67, 68}. Τέλος, μερικοί συγγραφείς αναφέρουν αυξημένο κίνδυνο αν η θεραπεία

του αποστήματος είναι χειρουργική σε σχέση με την φαρμακευτική θεραπεία με αντιβιοτικά ή/και αναρρόφηση του αποστήματος^{68,69}.

Η πληθώρα των συγγραφέων συνηγορούν ότι όλοι οι ασθενείς με εγκεφαλικό απόστημα πρέπει να λαμβάνουν αντιεπιληπτική θεραπεία, καθώς υπάρχει υψηλή πιθανότητα τόσο για επιληπτικές κρίσεις κατά την οξεία φάση, όσο και για μεταγενέστερη επιληψία. Οι Legg και συν, 1973, προτείνουν αντιεπιληπτική αγωγή για τουλάχιστον 5 χρόνια σε όλους τους ασθενείς⁶¹, ενώ οι Muzumdar και συν, 2011, υποστηρίζουν ότι η τα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρέπει να λαμβάνονται για τουλάχιστον ένα έτος από ασθενείς που αντιμετώπισθηκαν χειρουργικά και διακοπή της θεραπείας θα πρέπει να εξετάζεται μόνο αν δεν είναι εμφανής σημαντική επιληπτική δραστηριότητα στο ΗΕΓ⁷⁰.

Υποσκληρίδιο εμπύημα και επισκληρίδιο απόστημα

Το επισκληρίδιο απόστημα και το υποσκληρίδιο εμπύημα (παθήσεις που είναι συχνότερες σε αναπτυσσόμενες χώρες) εμφανίζουν επιληπτικές κρίσεις στην κλινική τους εικόνα και πιθανώς σχετίζονται με την ανάπτυξη επιληψίας, όπως φαίνεται από τις διάφορες μελέτες. Οι ίδιοι ερευνητές μελέτησαν μια σειρά ασθενών που προσήλθαν σε μία νευροχειρουργική κλινική της Νοτίου Αφρικής την περίοδο 1983-1997 με ενδοκράνια σήψη, μεταξύ των οποίων 699 περιπτώσεις υποσκληριδίου εμπυήματος και 76 επισκληριδίου αποστήματος^{71,72}. Επιληπτικές κρίσεις ανέφεραν 273 ασθενείς (39%), από τους οποίους οι 204 εστιακές, και 9 ασθενείς (4 εστιακές και 5 γενικευμένες) αντίστοιχα^{69,70}. Επίσης, το 14,7% των ασθενών με υποσκληρίδιο εμπύημα που παρακολούθησαν (ο χρόνος παρακολούθησης δεν αναφέρεται) εμφάνιζε επιληπτικές κρίσεις και μετά την χειρουργική θεραπεία, ενώ μόλις 4 από τους 47 με επισκληρίδιο απόστημα που παρακολούθησαν (μέσος χρόνος παρακολούθησης 250 ημέρες) χρειάστηκε επίμονη αντιεπιληπτική αγωγή^{69,70}. Σε προηγούμενη έρευνα του 1983 με 65 επιζήσαντες από υποσκληρίδιο εμπύημα, βρέθηκε ότι το 42% των ασθενών δίχως κρίσεις κατά την οξεία φάση της νόσου αναφέρει κρίσεις μετά την θεραπεία, ενώ από αυτούς που εμφάνισαν κρίσεις προεγχειρητικά, το 71% είναι ελεύθερο κρίσεων μετά την θεραπεία⁷³. Οι ίδιοι συγγραφείς αναφέρουν αυξημένη επίπτωση των κρίσεων σε ασθενείς που βρίσκονταν στη δεύτερη με τρίτη δεκαετία της ζωής τους, ενώ ο μέσος χρόνος εμφάνισης της επιληψίας ήταν 16 μήνες μετά την προσβολή⁷³.

5)Φυματίωση

Σε ένα ποσοστό των μολυσμένων από φυματίωση ατόμων είναι πιθανή η εισχώρηση μυκοβακτηριδίων στον υπαραχνοειδή χώρο και η δημιουργία μηνιγγίτιδας και εγκεφαλικών φυματωμάτων⁷⁴.

Κατά την οξεία φάση της φυματιώδους μηνιγγίτιδας υπάρχει κίνδυνος εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Από μελέτη στην Τουρκία το 2003 σε 61 ενήλικες ασθενείς, το 16,3% των ασθενών εμφάνισε κρίσεις κατά την οξεία φάση της νόσου, με τις μισές εξ αυτών να είναι εστιακές και τις υπόλοιπες γενικευμένες⁷⁵. Υψηλότερο ποσοστό (31,5%) αναφέρεται από προοπτική μελέτη που πραγματοποιήθηκε στην Ινδία σε 54 ασθενείς⁷⁶. Είναι επίσης πιθανό ένα ποσοστό των ασθενών να προσέλθουν κατά την οξεία φάση με status epilepticus. Σύμφωνα με δύο μελέτες, στο 7% των ασθενών με status epilepticus και συγκεκριμένα στους 6 από τους 85 και στους 8 από τους 119 αντίστοιχα, η αιτία ήταν η φυματιώδης μηνιγγίτιδα^{77,78}.

Σε ό,τι αφορά την χρόνια ανάπτυξη επιληψίας μετά τη λοίμωξη του ΚΝΣ από φυματίωση, δεν υπάρχουν μακροχρόνιες προοπτικές μελέτες που να δηλώνουν επακριβώς τον κίνδυνο ανάπτυξης επιληψίας σε ασθενείς που θεραπεύονται, πιθανώς λόγω της μεγάλης θνητότητας της νόσου, καθώς και του γεγονότος ότι η πληθώρα των περιστατικών παρατηρείται πλέον σε αναπτυσσόμενες χώρες, όπου η μακροχρόνια παρακολούθηση των ασθενών είναι πιο απαιτητική.

6)Πρωτοζωικές λοιμώξεις

6.1)Ελονοσία

Η εγκεφαλική ελονοσία αποτελεί σοβαρή εκδήλωση της νόσου, που κατά την οξεία της μορφή, ιδιαίτερα στα παιδιά, οι επιληπτικές κρίσεις είναι συνηθισμένες. Από έρευνα που πραγματοποιήθηκε στην Κένυα, 40 από τα 65 παιδιά (62%) με εγκεφαλική ελονοσία που μελετήθηκαν εμφάνισαν κρίσεις μετά την εισαγωγή με τα 18 από αυτά (28%) να εμφανίζουν τουλάχιστον ένα επεισόδιο status epilepticus, ενώ 44 συνολικά ασθενείς (68%) ανέφεραν τουλάχιστον μία επιληπτική στο ιστορικό τους προ της εισαγωγής τους⁷⁹. Σε μεγαλύτερη μελέτη και πάλι στην Κένυα, 6563 παιδιά κάτω των 14 ετών με οποιαδήποτε μορφή ελονοσίας από τα 17517, δηλαδή 37,5%, εμφάνισαν επιληπτικές κρίσεις⁸⁰.

Πρώτη φορά η επιληψία συνδέθηκε με την ελονοσία 1949 από τους Talbot και συν⁸¹. Έκτοτε διάφορες

επιδημιολογικές μελέτες έχουν ενισχύσει την υπόθεση αυτή. Σε έρευνα σε πληθυσμό της Κένυας, το 9,2% των ασθενών με εγκεφαλική ελονοσία και το 11,5% αυτών με ελονοσία που εμφάνισαν και κρίσεις κατά την οξεία φάση της λοίμωξης, ανέπτυξαν επιληψία 20 με 112 μήνες μετά την εισαγωγή τους⁸². Οι αντίστοιχοι σχετικοί κίνδυνοι συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό ήταν 4,4 (95% CI 1,4-13,7) και 6,1 (95% CI 2,0- 18,3), ενώ δεν φάνηκε στατιστικά σημαντική διαφορά στην ανάπτυξη επιληψίας μεταξύ αυτών με ελονοσία και κρίσεις και αυτών με εγκεφαλική ελονοσία (OR 1,3 , 95%CI 0,6-2,7)⁸². Σε αντίστοιχη έρευνα σε παιδιά στο Μάλι με εγκεφαλική ελονοσία, ο σχετικός κίνδυνος (RR) για ανάπτυξη επιληψίας ύστερα από έλεγχο για την ηλικία των παιδιών και τη διάρκεια του χρόνου παρακολούθησης, ισούταν με 14,3 (95% CI 1,6-132,0) και η επίπτωση της επιληψίας με 17 περιπτώσεις ανά 1000 ανθρωποέτη στα παιδιά που είχαν περάσει εγκεφαλική ελονοσία⁸³. Τέλος, σύμφωνα με μελέτη ασθενών-μαρτύρων σε νέους ασθενείς από την Γκαμπόν, οι 296 ασθενείς με επιληψία είχαν αυξημένη πιθανότητα για θετικό ιστορικό με εγκεφαλική ελονοσία, σε σχέση με τους 296 μάρτυρες που δεν είχαν (OR 3,9 , 95% CI 1,7-8,9)⁸⁴.

Σύμφωνα με τις παραπάνω τρεις έρευνες, η επιληψία είναι πιθανό να ξεκινά ακόμη και έναν μήνα μετά την πάροδο της ελονοσίας, αλλά η συνολική επίπτωση φαίνεται να αυξάνει όσο μεγαλύτερη είναι η διάρκεια παρακολούθησης, κάτι που υποδεικνύει ότι μπορεί να εμφανιστεί και πολλά χρόνια μετά την θεραπεία της λοίμωξης⁸²⁻⁸⁴. Ηλεκτροεγκεφαλογραφικές μεταβολές παρατηρούνται στο 1/3 περίπου των περιπτώσεων επιληψίας μετά από ελονοσία⁸²⁻⁸⁴, ενώ υπάρχουν αναφορές ασθενών, στους οποίους η αξονική τομογραφία έδειξε ισχαιμία και ακόμη και ατροφία του εγκεφαλικού φλοιού⁸⁵. Με βάση μία από τις παραπάνω μελέτες το 42% των κρίσεων ήταν γενικευμένες τονικοκλονικές, ενώ οι υπόλοιπες ήταν εστιακές ή εστιακής έναρξης με δευτερογενή γενίκευση⁸².

Το πλασμάδιο της ελονοσίας φαίνεται να προκαλεί μικροαγγειακή απόφραξη με αποτέλεσμα να προκαλούνται ισχαιμικές αλλοιώσεις στον εγκέφαλο, οι οποίες πιθανώς να είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη επιληψίας στους επιζώντες από εγκεφαλική ελονοσία⁸⁶. Αυτό επιβεβαιώνεται και από τους λίγους ασθενείς με επιληψία λόγω ελονοσίας, στους οποίους ανιχνεύθηκαν τμήματα του εγκεφάλου πάσχοντα από ισχαιμία⁸⁷. Επιπλέον, είναι πιθανό να παίζει ρόλο και η γενετική προδιάθεση, καθώς παιδιά με ιστορικό κρίσεων στην οικογένειά τους είναι πιθανό-

τερο να εμφανίσουν επιληπτικές κρίσεις κατά την οξεία φάση της νόσου⁸⁸. Στις εξετάσεις του ΕΝΥ ασθενών με εγκεφαλική ελονοσία και κρίσεις έχουν βρεθεί αυξημένες τιμές της διεγερτικής νευροτοξίνης κινολινικό οξύ, υποδηλώνοντας έναν πιθανό μηχανισμό που στηρίζεται στη νευρωνική τοξική υπερδιέγερση⁸⁹. Ακόμη, κατά την οξεία λοίμωξη έχουν βρεθεί αυξημένα τα αυτοαντισώματα έναντι των τασεοελεγχόμενων διαύλων ασβεστίου των νευρώνων⁹⁰, κάτι που πιθανώς είναι υπεύθυνο για την απώλεια του ελέγχου της διέγερσης τους και την κλινική εμφάνιση επιληπτικών σπασμών. Τέλος, υπάρχει αναφορά σε διάφορες σειρές ασθενών, ότι τα ενθελονοσιακά φάρμακα αυξάνουν την συχνότητα κρίσεων σε ασθενείς με επιληψία και εκλύουν επιληπτικές κρίσεις⁹¹.

6.2) Τοξοπλάσμωση

Πέρα από το πλασμάδιο και η λοίμωξη από τοξόπλασμα έχει συσχετιστεί με την ανάπτυξη επιληψίας, με την βιβλιογραφία ωστόσο να είναι περιορισμένη. Σε μεγάλη πρόσφατη μελέτη του 2013⁹², στην υπο-Σαχάρια Αφρική, στην οποία συμμετείχαν 1711 ασθενείς με επιληψία και 2032 μάρτυρες, η οροθετικότητα σε *Toxoplasma gondii* βρέθηκε ως παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη επιληψίας στον ενήλικο πληθυσμό (OR 1,39 , 95% CI 1,05- 1,84), αλλά όχι στα παιδιά (OR 1,15 , 95% CI 0,85- 1,58). Σε μετα-ανάλυση τριών ερευνών ασθενών-μαρτύρων ο σχετικός κίνδυνος για ανάπτυξη επιληψίας σε άτομα με θετικό ορολογικό έλεγχο για τοξοπλάσμωση υπολογίστηκε σε 4,8 (95% CI 2,6- 7,8) σε σύγκριση με τον οροαρνητικό πληθυσμό⁹³. Παράλληλα με την μετα-ανάλυση από τους ίδιους ερευνητές διεξήχθη και οικολογική μελέτη, η οποία έδειξε ισχυρή σχέση μεταξύ του επιπολασμού της επιληψίας στις των διαφόρων πόλεων, περιοχών και χωρών που μελετήθηκαν και της οροθετικότητας τόσο του γενικού πληθυσμού τους, όσο και των εγκύων, σε λοίμωξη από *T. gondii*⁹³. Από την άλλη σε τουρκική μελέτη δεν βρέθηκε κάποια συσχέτιση, αν και ο πληθυσμός ήταν σχετικά μικρός (100 επιληπτικοί ασθενείς και 50 μάρτυρες)⁹⁴. Επομένως γίνεται κατανοητό ότι η τοξοπλάσμωση είναι πιθανό να αποτελεί αιτία της κρυπτογενούς επιληψίας.

Οι ερευνητές που πραγματοποίησαν την παραπάνω μετα-ανάλυση⁹³ προτείνουν και έναν πιθανό παθοφυσιολογικό μηχανισμό: η ρήξη των κύστεων που δημιουργούνται λόγω της λοίμωξης από *T. gondii* στον εγκέφαλο οδηγεί σε φλεγμονή και ακολούθως δημιουργία ουλώδους ιστού, ο οποίος έχει προταθεί από πολλούς ως αίτιο δευτεροπαθούς ανάπτυξης επιληψίας. Ακόμη,

όταν το πρωτόζωο εισέρχεται στους νευρώνες προκαλεί διαταραχή στα ενδοκυττάρια επίπεδα ασβεστίου με αποτέλεσμα τόσο λύση του κυττάρου που μπορεί να οδηγήσει σε σχηματισμό μικρογλοίας και ουλής, αλλά και πιο άμεσα, αστάθεια στο δυναμικό του νευρώνα και διέγερσή του οδηγώντας σε επιληπτική κρίση.

7)Λοιμώξεις από σκώληκες

7.1)Νευροκυστικέρκωση

Η νευροκυστικέρκωση που προκαλείται από τη λοίμωξη του ΚΝΣ από την προνύμφη του παρασίτου *Taenia solium* αποτελεί την συχνότερη αιτία δευτεροπαθούς επιληψίας σε πολλές αναπτυσσόμενες χώρες και είναι υπεύθυνη για 20 εκατομμύρια περιπτώσεις και 50000 θανάτους ετησίως⁹⁵. Οι σκώληκες οδηγούν στη δημιουργία κύστεων είτε εντός του εγκεφαλικού παρεγχύματος, είτε στις κοιλίες, τις βασικές δεξαμενές και τον υπαραχνοειδή χώρο (ενδοπαρεγχυματική και εξωπαρεγχυματική νευροκυστικέρκωση)⁹⁶.

Οι επιληπτικές κρίσεις είναι πολύ συχνή εκδήλωση της νόσου και κυρίως της ενδοπαρεγχυματικής κυστικέρκωσης. Εμφανίζονται συνήθως στη δεύτερη φάση των κύστεων (colloidal), κατά την οποία οι κύστες εκφυλίζονται οδηγώντας σε φλεγμονώδη αντίδραση, αλλά έχουν παρατηρηθεί και σε άλλα στάδια⁹⁶. Έως και 94,8% των παιδιών με νευροκυστικέρκωση έχει καταγραφεί ότι παρουσιάζει επιληπτικές κρίσεις⁹⁷. Αν και η πλειοψηφία των κατοίκων των ενδημικών περιοχών με κυστικέρκωση είναι ασυμπτωματικοί, το 30-50% όλων των περιπτώσεων επιληψίας είναι οροθετικό στη νόσο, ποσοστό 2-3 φορές μεγαλύτερο από αυτό του γενικού πληθυσμού⁹⁸. Υπολογίζεται ότι η κυστικέρκωση του ΚΝΣ στις ενδημικές περιοχές ευθύνεται για το 1/3 όλων των περιπτώσεων επιληψίας, αν και οι υπολογισμοί γίνονται με βάση τις ορολογικές εξετάσεις, οι οποίες δεν έχουν μεγάλη ευαισθησία και ειδικότητα για την νευροκυστικέρκωση⁹⁹. Στην εξωπαρεγχυματική νευροκυστικέρκωση οι κρίσεις δεν αποτελούν συνήθη εκδήλωση¹⁰⁰.

Οι κρίσεις είναι συνήθως εστιακής έναρξης με δευτερογενή γενίκευση, αν και σε αρκετές περιπτώσεις είναι σύνθετες εστιακές, και η διάρκειά τους είναι μικρή (<5 λεπτά)⁹⁷. Οι κρίσεις που οφείλονται σε πολλαπλές και ασβεστοποιημένες κύστες έχουν την τάση να υποτροπιάζουν, ενώ αυτές που οφείλονται σε ένα μονήρες κοκκίωμα συνήθως ύστερα από ένα μικρό διάστημα επιληπτικής δραστηριότητας σταματούν¹⁰¹. Συγκεκριμένα, ένα 30% των ασθενών με μονήρες κοκκίωμα λόγω κυστικέρκωσης παρουσιάζει υποτροπή των κρί-

σεων και είναι ένδειξη παραμονής ασβεστοποιημένου υπολείμματος¹⁰¹. Οι παράγοντες που σχετίζονται με την υποτροπή των κρίσεων είναι η παραμονή ασβεστοποίησης μετά την υποχώρηση της κύστης, ο αριθμός των επασβεστώσεων και η εντόπισή τους, η διάρκεια εμφάνισης κρίσεων πριν την έναρξη της θεραπείας, η επιλογή της αγωγής και η συμμόρφωση με τα αντιεπιληπτικά φάρμακα, ενώ η εντόπιση και ο αριθμός των προσβεβλημένων τμημάτων του εγκεφάλου, η φλεγμονή γύρω από μία κύστη και το οίδημα γύρω από ένα ασβεστοποιημένο τμήμα σχετίζονται γενικότερα με την εμφάνιση ή όχι επιληψίας^{97,102,103}.

Η πρόγνωση των ασθενών με επιληψία οφειλόμενη σε νευροκυστικέρκωση είναι καλή ύστερα από θεραπεία με τα πρωτεύοντα αντιεπιληπτικά φάρμακα. Αν και η υποτροπή ύστερα από πολλά χρόνια είναι πιθανή, ποσοστό μεγαλύτερο του 50% δεν εμφανίζει κρίσεις ύστερα από διακοπή της αγωγής¹⁰⁴.

Η κυστικέρκωση μπορεί να προκαλέσει επιληπτικές κρίσεις μέσω διαφόρων μηχανισμών, οι περισσότεροι από τους οποίους έχουν ως κοινή οδό την φλεγμονή του εγκεφαλικού ιστού. Η παρουσία των κύστεων στο εκφυλιστικό τους στάδιο σχετίζεται με την εμφάνιση φλεγμονής, ενώ αυτή μπορεί να επεκταθεί και στα γειτονικά αγγεία προκαλώντας αγγειίτιδα και θρομβώσεις των αγγείων που εισχωρεί, γεγονός που μπορεί να είναι υπεύθυνο επίσης για την εμφάνιση των κρίσεων. Ακόμη, οι κρίσεις σε περιπτώσεις υπολειμματικών επασβεστώσεων σχετίζονται με οίδημα γύρω από το προσβεβλημένο τμήμα του εγκεφάλου, το οποίο πιθανώς οφείλεται σε φλεγμονώδη αντίδραση ως απάντηση σε αντιγόνα του μικροβίου παγιδευμένα στις ασβεστοποιημένες περιοχές. Ωστόσο, έχουν προταθεί οι και ίδιες οι κρίσεις ως αιτία του περιβάλλοντος οιδήματος, κάτι που δεν έχει αποκλειστεί¹⁰¹.

7.2)Άλλες λοιμώξεις από έλμινθες

Εξαιτίας της περιορισμένης γεωγραφικής κατανομής των υπολοίπων παρασιτικών λοιμώξεων που προσβάλλουν το ΚΝΣ, υπάρχουν πολύ λίγες περιπτώσεις στη διεθνή βιβλιογραφία που να μελετούν την συσχέτισή τους με την επιληψία.

Η οροθετικότητα σε *Toxocara canis* έχει βρεθεί 2 με 4 φορές πιο πιθανή σε ασθενείς με επιληψία εν συγκρίσει με τους μάρτυρες¹⁰⁵⁻¹⁰⁷, ενώ η συσχέτιση αυτή είναι ακόμη ισχυρότερη όταν αναφερόμαστε σε επιληψία εστιακού τύπου^{105,107}.

Η ογκοκέρκωση, σύμφωνα με δύο έρευνες ασθενών-μαρτύρων, φαίνεται να σχετίζεται με την ανάπτυξη επιληψίας^{108,109}, ενώ μία μετα-ανάλυση 9 αφρικανι-

κών ερευνών, υπολόγισε τον σχετικό κίνδυνο για ανάπτυξη επιληψίας σε ασθενείς με ογκοκέρκωση σε 1,21 (95% CI 0,99-1,47)¹¹⁰. Οι πιθανοί μηχανισμοί με τους οποίους θα μπορούσε να εξηγηθεί η σχέση της *Onchocerca volvulus* με την επιληψία είναι η διείσδυση του σκώληκα στο ΚΝΣ, ανοσολογικοί μηχανισμοί του ξενιστή με παραγωγή κυτταροκινών, η παθογονικότητα των διαφόρων στελεχών του παρασίτου και η αύπνια λόγω του κνησμού, που οφείλεται στην ογκοδερματίτιδα¹¹¹.

Τέλος, ο ορολογικός έλεγχος για αντισώματα έναντι του σκώληκα *Spirometra erinacei* που προκαλεί την σπαργάνωση ήταν θετικός στο 2,5% των συνολικά 2667 ασθενών με επιληψία έναντι του 1,9% του υγιούς πληθυσμού της περιοχής (OR 1,32, 95% CI 0,76- 2,3), σύμφωνα με έρευνα που διεξήχθη στην Κορέα το 1994¹¹².

8) Συμπεράσματα

Η μέχρι τώρα βιβλιογραφία συνηγορεί στην υπόθεση ότι ένα ποσοστό περιπτώσεων επιληψίας, αλλά και μεμονωμένων επιληπτικών κρίσεων οφείλεται σε λοιμώδεις παράγοντες, ενώ το φαινόμενο είναι ακόμη πιο έντονο στις χώρες του αναπτυσσόμενου κόσμου. Σε μερικές από τις χώρες αυτές, όπου ενδημούν συγκεκριμένες λοιμώξεις, όπως η ελονοσία και η νευροκυστικέρκωση, οι λοιμώξεις είναι υπεύθυνες για τη μεγαλύτερη

επίπτωση της νόσου σε σύγκριση με τον ανεπτυγμένο κόσμο και πιθανώς είναι η συχνότερη αιτία ανάπτυξης επιληψίας. Ακόμη, αποτελούν το συνηθέστερο αίτιο περιπτώσεων επιληψίας που θα μπορούσαν να είχαν προληφθεί είτε με αποφυγή έκθεσης στον λοιμογόνο παράγοντα (καλύτερες συνθήκες υγιεινής) και ανάπτυξη εμβολίων, είτε με έγκαιρη αναγνώριση και θεραπεία της εκάστοτε λοίμωξης.

Με βάση τα παραπάνω γίνεται κατανοητό ότι οι λοιμώξεις του ΚΝΣ που είναι υπεύθυνες για την ανάπτυξη επιληψίας πρέπει να λάβουν μεγαλύτερη προσοχή και να δοθεί βάση στην πρόληψή τους και στην όσο το δυνατόν πιο άμεση θεραπευτική παρέμβαση για την καταπολέμησή τους, ιδίως στις αναπτυσσόμενες χώρες, καθώς κάτι τέτοιο θα μπορούσε να μειώσει κατά πολύ την παγκόσμια επίπτωση επιληψίας. Προς την κατεύθυνση αυτή, απαιτείται επιπλέον έρευνα για την εξακρίβωση της σχέσης κάθε λοιμώδους παράγοντα που μπορεί να προσβάλει το ΚΝΣ και της πιθανότητας ανάπτυξης επιληψίας, αλλά και για την εξιχνίαση των παθογενετικών μηχανισμών επιληπτογένεσης που διέπουν το φαινόμενο αυτό. Αυτό μελλοντικά θα μπορούσε να βοηθήσει στην ανακάλυψη νέων «αντιεπιληπτογόνων» φαρμάκων, που θα ήταν εξαιρετικής σημασίας για την πρόληψη της δευτεροπαθούς επιληψίας σε ασθενείς με λοιμώξεις, αλλά και άλλες παθήσεις, όπως αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια και κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις.

Βιβλιογραφικές αναφορές

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005; 46(4): 470-2.
2. Avoli M, Louvel J, Pumain R, Kohling R. Cellular and molecular mechanisms of epilepsy in the human brain. *Progress in neurobiology* 2005; 77(3): 166-200.
3. Sander J. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current Opinion in Neurology* 2003; 16(2): 165-70.
4. Annegers JF, Rocca WA, Hauser WA. Causes of epilepsy: contributions of the Rochester epidemiology project. *Mayo Clinic proceedings Mayo Clinic* 1996; 71(6): 570-5.
5. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Developmental medicine and child neurology* 2011; 53(7): 600-9.
6. Ziai WC, Lewin JJ, 3rd. Update in the diagnosis and management of central nervous system infections. *Neurologic clinics* 2008; 26(2): 427-68, viii.
7. Preux PM, Druet-Cabanac M. Epidemiology and aetiology of epilepsy in sub-Saharan Africa. *Lancet neurology* 2005; 4(1): 21-31.
8. Annegers JF, Hauser WA, Beghi E, Nicolosi A, Kurland LT. The risk of unprovoked seizures after encephalitis and meningitis. *Neurology* 1988; 38(9): 1407-10.
9. Jmor F, Emsley HC, Fischer M, Solomon T, Lewthwaite P. The

- incidence of acute encephalitis syndrome in Western industrialised and tropical countries. *Virology journal* 2008; 5: 134.
10. Lee WT, Yu TW, Chang WC, Shau WY. Risk factors for postencephalitic epilepsy in children: a hospital-based study in Taiwan. *European journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society* 2007; 11(5): 302-9.
 11. McGrath N, Anderson NE, Croxson MC, Powell KF. Herpes simplex encephalitis treated with acyclovir: diagnosis and long term outcome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1997; 63(3): 321-6.
 12. Whitley RJ, Soong SJ, Linneman C, Jr., Liu C, Pazin G, Alford CA. Herpes simplex encephalitis. *Clinical Assessment. JAMA : the journal of the American Medical Association* 1982; 247(3): 317-20.
 13. Misra UK, Kalita J, Nair PP. Status epilepticus in central nervous system infections: an experience from a developing country. *The American journal of medicine* 2008; 121(7): 618-23.
 14. Elbers JM, Bitnun A, Richardson SE, et al. A 12-year prospective study of childhood herpes simplex encephalitis: is there a broader spectrum of disease? *Pediatrics* 2007; 119(2): e399-407.
 15. Chen YJ, Fang PC, Chow JC. Clinical characteristics and prognostic factors of postencephalitic epilepsy in children. *Journal of child neurology* 2006; 21(12): 1047-51.
 16. Chen SF, Huang CC, Wu HM, Chen SH, Liang YC, Hsu KS. Seizure, neuron loss, and mossy fiber sprouting in herpes simplex virus type 1-infected organotypic hippocampal cultures. *Epilepsia* 2004; 45(4): 322-32.
 17. Wu HM, Huang CC, Chen SH, et al. Herpes simplex virus type 1 inoculation enhances hippocampal excitability and seizure susceptibility in mice. *The European journal of neuroscience* 2003; 18(12): 3294-304.
 18. Zatzoni M, Mura ML, Deprez F, et al. Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience* 2011; 31(11): 4037-50.
 19. Doja A, Bitnun A, Jones EL, et al. Pediatric Epstein-Barr Virus-Associated Encephalitis: 10-Year Review. *Journal of child neurology* 2006; 21(5): 385-91.
 20. Domachowske JB, Cunningham CK, Cummings DL, Crosley CJ, Hannan WP, Weiner LB. Acute manifestations and neurologic sequelae of Epstein-Barr virus encephalitis in children. *The Pediatric infectious disease journal* 1996; 15(10): 871-5.
 21. Solomon T, Dung NM, Kneen R, et al. Seizures and raised intracranial pressure in Vietnamese patients with Japanese encephalitis. *Brain : a journal of neurology* 2002; 125(Pt 5): 1084-93.
 22. Solomon T, Dung NM, Kneen R, Gainsborough M, Vaughn DW, Khanh VT. Japanese encephalitis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000; 68(4): 405-15.
 23. Sejvar JJ, Haddad MB, Tierney BC, et al. Neurologic manifestations and outcome of West Nile virus infection. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2003; 290(4): 511-5.
 24. Tan CT, Goh KJ, Wong KT, et al. Relapsed and late-onset Nipah encephalitis. *Annals of neurology* 2002; 51(6): 703-8.
 25. Misra UK, Tan CT, Kalita J. Viral encephalitis and epilepsy. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 6: 13-8.
 26. Laina I, Syriopoulou VP, Daikos GL, et al. Febrile seizures and primary human herpesvirus 6 infection. *Pediatric neurology* 2010; 42(1): 28-31.
 27. Huang CC, Liu CC, Chang YC, Chen CY, Wang ST, Yeh TF. Neurologic complications in children with enterovirus 71 infection. *The New England journal of medicine* 1999; 341(13): 936-42.
 28. Misra UK, Kalita J, Syam UK, Dhole TN. Neurological manifestations of dengue virus infection. *Journal of the neurological sciences* 2006; 244(1-2): 117-22.
 29. Yang TT, Huang LM, Lu CY, et al. Clinical features and factors of unfavorable outcomes for non-polio enterovirus infection of the central nervous system in northern Taiwan, 1994-2003. *Journal of microbiology, immunology, and infection = Wei mian yu gan ran za zhi* 2005; 38(6): 417-24.
 30. Biaukula VL, Tikoduadua L, Azzopardi K, et al. Meningitis in children in Fiji: etiology, epidemiology, and neurological sequelae. *International journal of infectious diseases : IJID : official publication of the International Society for Infectious Diseases* 2012; 16(4): e289-95.
 31. Power C, Boisse L, Rourke S, Gill MJ. NeuroAIDS: an evolving epidemic. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques* 2009; 36(3): 285-95.
 32. Alkali NH, Bwala SA, Nyandaiti YW, Danesi MA. NeuroAIDS in sub-Saharan Africa: a clinical review. *Annals of African medicine* 2013; 12(1): 1-10.
 33. Kellinghaus C, Engbring C, Kovac S, et al. Frequency of seizures and epilepsy in neurological HIV-infected patients. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2008; 17(1): 27-33.
 34. Chadha DS, Handa A, Sharma SK, Varadarajulu P, Singh AP. Seizures in patients with human immunodeficiency virus infection. *The Journal of the Association of Physicians of India* 2000; 48(6): 573-6.
 35. Modi G, Modi M, Martinus I, Saffer D. New-onset seizures associated with HIV infection. *Neurology* 2000; 55(10): 1558-61.
 36. S Sinha PS, A Nalini, V Ravi, DK Subbakrishna, PN Jayakumar, A Chandramukhi, SK Shankar. New-onset seizures among HIV infected drug naïve patients from south India. *Neurology Asia* 2005; 10: 29-33.
 37. Mintz M. Clinical comparison of adult and pediatric NeuroAIDS. *Advances in neuroimmunology* 1994; 4(3): 207-21.
 38. Holtzman DM, Kaku DA, So YT. New-onset seizures associated with human immunodeficiency virus infection: causation and clinical features in 100 cases. *The American journal of medicine* 1989; 87(2): 173-7.
 39. Wong MC, Suite ND, Labar DR. Seizures in human immunodeficiency virus infection. *Archives of neurology* 1990; 47(6): 640-2.
 40. Dunfee R, Thomas ER, Gorry PR, Wang J, Ancuta P, Gabuzda D. Mechanisms of HIV-1 neurotropism. *Current HIV research* 2006; 4(3): 267-78.
 41. Wang KW, Chang WN, Chang HW, et al. The significance of seizures and other predictive factors during the acute illness for the long-term outcome after bacterial meningitis. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2005; 14(8): 586-92.
 42. Namani SA, Kuchar E, Koci R, Mehmeti M, Dedushi K. Early symptomatic and late seizures in Kosovar children with bacterial meningitis. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 2011; 27(11): 1967-71.
 43. Feigin RD, McCracken GH, Jr., Klein JO. Diagnosis and management of meningitis. *The Pediatric infectious disease journal* 1992; 11(9): 785-814.
 44. Ford H, Wright J. Bacterial meningitis in Swaziland: an 18

- month prospective study of its impact. *Journal of epidemiology and community health* 1994; 48(3): 276-80.
45. Bedford H, de Louvois J, Halket S, Peckham C, Hurley R, Harvey D. Meningitis in infancy in England and Wales: follow up at age 5 years. *Bmj* 2001; 323(7312): 533-6.
 46. Rantakallio P, Leskinen M, von Wendt L. Incidence and prognosis of central nervous system infections in a birth cohort of 12,000 children. *Scandinavian journal of infectious diseases* 1986; 18(4): 287-94.
 47. Baraff LJ, Lee SI, Schriger DL. Outcomes of bacterial meningitis in children: a meta-analysis. *The Pediatric infectious disease journal* 1993; 12(5): 389-94.
 48. Pomeroy SL, Holmes SJ, Dodge PR, Feigin RD. Seizures and other neurologic sequelae of bacterial meningitis in children. *The New England journal of medicine* 1990; 323(24): 1651-7.
 49. Akpede GO, Akuhwa RT, Ojiji EO, Ambe JP. Risk factors for an adverse outcome in bacterial meningitis in the tropics: a reappraisal with focus on the significance and risk of seizures. *Annals of tropical paediatrics* 1999; 19(2): 151-9.
 50. Chang CJ, Chang HW, Chang WN, et al. Seizures complicating infantile and childhood bacterial meningitis. *Pediatric neurology* 2004; 31(3): 165-71.
 51. Edwards MS, Rench MA, Haffar AA, Murphy MA, Desmond MM, Baker CJ. Long-term sequelae of group B streptococcal meningitis in infants. *The Journal of pediatrics* 1985; 106(5): 717-22.
 52. Saez-Llorens X, McCracken GH, Jr. Bacterial meningitis in children. *Lancet* 2003; 361(9375): 2139-48.
 53. Scheld WM, Koedel U, Nathan B, Pfister HW. Pathophysiology of bacterial meningitis: mechanism(s) of neuronal injury. *The Journal of infectious diseases* 2002; 186 Suppl 2: S225-33.
 54. Harvey AS, Berkovic SF, Wrennall JA, Hopkins IJ. Temporal lobe epilepsy in childhood: clinical, EEG, and neuroimaging findings and syndrome classification in a cohort with new-onset seizures. *Neurology* 1997; 49(4): 960-8.
 55. Lancman ME, Morris HH, 3rd. Epilepsy after central nervous system infection: clinical characteristics and outcome after epilepsy surgery. *Epilepsy research* 1996; 25(3): 285-90.
 56. O'Brien TJ, Moses H, Cambier D, Cascino GD. Age of meningitis or encephalitis is independently predictive of outcome from anterior temporal lobectomy. *Neurology* 2002; 58(1): 104-9.
 57. Sundaram C, Lakshmi V. Pathogenesis and pathology of brain abscess. *Indian journal of pathology & microbiology* 2006; 49(3): 317-26.
 58. Carpenter J, Stapleton S, Holliman R. Retrospective analysis of 49 cases of brain abscess and review of the literature. *European journal of clinical microbiology & infectious diseases* : official publication of the European Society of Clinical Microbiology 2007; 26(1): 1-11.
 59. Tseng JH, Tseng MY. Brain abscess in 142 patients: factors influencing outcome and mortality. *Surgical neurology* 2006; 65(6): 557-62; discussion 62.
 60. Roche M, Humphreys H, Smyth E, et al. A twelve-year review of central nervous system bacterial abscesses; presentation and aetiology. *Clinical microbiology and infection* : the official publication of the European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases 2003; 9(8): 803-9.
 61. Legg NJ, Gupta PC, Scott DF. Epilepsy following cerebral abscess. A clinical and EEG study of 70 patients. *Brain* : a journal of neurology 1973; 96(2): 259-68.
 62. Nielsen H, Harmsen A, Gyldensted C. Cerebral abscess. A long-term follow-up. *Acta neurologica Scandinavica* 1983; 67(6): 330-7.
 63. Koszewski W. Epilepsy following brain abscess. The evaluation of possible risk factors with emphasis on new concept of epileptic focus formation. *Acta neurochirurgica* 1991; 113(3-4): 110-7.
 64. Kilpatrick C. Epilepsy and brain abscess. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia* 1997; 4(1): 26-8.
 65. Nicolosi A, Hauser WA, Musicco M, Kurland LT. Incidence and prognosis of brain abscess in a defined population: Olmsted County, Minnesota, 1935-1981. *Neuroepidemiology* 1991; 10(3): 122-31.
 66. Buonaguro A, Colangelo M, Daniele B, Cantone G, Ambrosio A. Neurological and behavioral sequelae in children operated on for brain abscess. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery* 1989; 5(3): 153-5.
 67. Wispelwey B, Scheld WM. Brain abscess. *Clinical neuropharmacology* 1987; 10(6): 483-510.
 68. Aebi C, Kaufmann F, Schaad UB. Brain abscess in childhood-long-term experiences. *European journal of pediatrics* 1991; 150(4): 282-6.
 69. Hirsch JF, Roux FX, Sainte-Rose C, Renier D, Pierre-Kahn A. Brain abscess in childhood. A study of 34 cases treated by puncture and antibiotics. *Child's brain* 1983; 10(4): 251-65.
 70. Muzumdar D, Jhavar S, Goel A. Brain abscess: an overview. *International journal of surgery* 2011; 9(2): 136-44.
 71. Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR. Cranial extradural empyema in the era of computed tomography: a review of 82 cases. *Neurosurgery* 1999; 44(4): 748-53; discussion 53-4.
 72. Nathoo N, Nadvi SS, van Dellen JR, Gouws E. Intracranial subdural empyemas in the era of computed tomography: a review of 699 cases. *Neurosurgery* 1999; 44(3): 529-35; discussion 35-6.
 73. Cowie R, Williams B. Late seizures and morbidity after subdural empyema. *Journal of neurosurgery* 1983; 58(4): 569-73.
 74. Dastur DK, Manghani DK, Udani PM. Pathology and pathogenetic mechanisms in neurotuberculosis. *Radiologic clinics of North America* 1995; 33(4): 733-52.
 75. Sutlas PN, Unal A, Forta H, Senol S, Kirbas D. Tuberculous meningitis in adults: review of 61 cases. *Infection* 2003; 31(6): 387-91.
 76. Misra UK, Kalita J, Roy AK, Mandal SK, Srivastava M. Role of clinical, radiological, and neurophysiological changes in predicting the outcome of tuberculous meningitis: a multivariable analysis. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 2000; 68(3): 300-3.
 77. Murthy JM, Jayalaxmi SS, Kanikannan MA. Convulsive status epilepticus: clinical profile in a developing country. *Epilepsia* 2007; 48(12): 2217-23.
 78. Amare A, Zenebe G, Hammack J, Davey G. Status epilepticus: clinical presentation, cause, outcome, and predictors of death in 119 Ethiopian patients. *Epilepsia* 2008; 49(4): 600-7.
 79. Crawley J, Smith S, Muthinji P, Marsh K, Kirkham F. Electroencephalographic and clinical features of cerebral malaria. *Archives of disease in childhood* 2001; 84(3): 247-53.
 80. Idro R, Ndiritu M, Ogutu B, et al. Burden, features, and outcome of neurological involvement in acute falciparum malaria in Kenyan children. *JAMA : the journal of the American Medical Association* 2007; 297(20): 2232-40.

81. Talbot DR, Elerding AC, Westwater JO. Epilepsy as a sequela of recurrent malaria. *Journal of the American Medical Association* 1949; 141(16): 1130-2.
82. Carter JA, Neville BG, White S, et al. Increased prevalence of epilepsy associated with severe falciparum malaria in children. *Epilepsia* 2004; 45(8): 978-81.
83. Ngoungou EB, Dulac O, Poudiougou B, et al. Epilepsy as a consequence of cerebral malaria in area in which malaria is endemic in Mali, West Africa. *Epilepsia* 2006; 47(5): 873-9.
84. Ngoungou EB, Koko J, Druet-Cabanac M, et al. Cerebral malaria and sequelar epilepsy: first matched case-control study in Gabon. *Epilepsia* 2006; 47(12): 2147-53.
85. Newton CR, Peshu N, Kendall B, et al. Brain swelling and ischaemia in Kenyans with cerebral malaria. *Archives of disease in childhood* 1994; 70(4): 281-7.
86. Newton CR, Krishna S. Severe falciparum malaria in children: current understanding of pathophysiology and supportive treatment. *Pharmacology & therapeutics* 1998; 79(1): 1-53.
87. Cordoliani YS, Sarrazin JL, Felten D, Caumes E, Leveque C, Fisch A. MR of cerebral malaria. *AJNR American journal of neuroradiology* 1998; 19(5): 871-4.
88. Versteeg AC, Carter JA, Dzombo J, Neville BG, Newton CR. Seizure disorders among relatives of Kenyan children with severe falciparum malaria. *Tropical medicine & international health : TM & IH* 2003; 8(1): 12-6.
89. Dobbie M, Crawley J, Waruiru C, Marsh K, Surtees R. Cerebrospinal fluid studies in children with cerebral malaria: an excitotoxic mechanism? *The American journal of tropical medicine and hygiene* 2000; 62(2): 284-90.
90. Lang B, Newbold CI, Williams G, Peshu N, Marsh K, Newton CR. Antibodies to voltage-gated calcium channels in children with falciparum malaria. *The Journal of infectious diseases* 2005; 191(1): 117-21.
91. Richens A, Andrews C, Epilepsy Research F. Clinical practice: antimalarial prophylaxis in patients with epilepsy [corrected]. *Epilepsy research* 2002; 51(1-2): 1-4.
92. Ngugi AK, Bottomley C, Kleinschmidt I, et al. Prevalence of active convulsive epilepsy in sub-Saharan Africa and associated risk factors: cross-sectional and case-control studies. *Lancet neurology* 2013; 12(3): 253-63.
93. Palmer BS. Meta-analysis of three case controlled studies and an ecological study into the link between cryptogenic epilepsy and chronic toxoplasmosis infection. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2007; 16(8): 657-63.
94. Akyol A, Bicerol B, Ertug S, Ertabaklar H, Kiyioglu N. Epilepsy and seropositivity rates of *Toxocara canis* and *Toxoplasma gondii*. *Seizure : the journal of the British Epilepsy Association* 2007; 16(3): 233-7.
95. Roman G, Sotelo J, Del Brutto O, et al. A proposal to declare neurocysticercosis an international reportable disease. *Bulletin of the World Health Organization* 2000; 78(3): 399-406.
96. Del Brutto OH, Garcia HH. Neurocysticercosis. *Handbook of clinical neurology* 2013; 114: 313-25.
97. Singh G, Sachdev MS, Tirath A, Gupta AK, Avasthi G. Focal cortical-subcortical calcifications (FCSCs) and epilepsy in the Indian sub-continent. *Epilepsia* 2000; 41(6): 718-26.
98. Garcia HH, Gonzalez AE, Gilman RH, Cysticercosis Working Group in P. Diagnosis, treatment and control of *Taenia solium* cysticercosis. *Current opinion in infectious diseases* 2003; 16(5): 411-9.
99. Montano SM, Villaran MV, Ylquimiche L, et al. Neurocysticercosis: association between seizures, serology, and brain CT in rural Peru. *Neurology* 2005; 65(2): 229-33.
100. Bandres JC, White AC, Jr., Samo T, Murphy EC, Harris RL. Extraparenchymal neurocysticercosis: report of five cases and review of management. *Clinical infectious diseases : an official publication of the Infectious Diseases Society of America* 1992; 15(5): 799-811.
101. Nash TE, Del Brutto OH, Butman JA, et al. Calcific neurocysticercosis and epileptogenesis. *Neurology* 2004; 62(11): 1934-8.
102. Del Brutto OH, Santibanez R, Idrovo L, et al. Epilepsy and neurocysticercosis in Atahualpa: a door-to-door survey in rural coastal Ecuador. *Epilepsia* 2005; 46(4): 583-7.
103. Nash TE, Pretell EJ, Lescano AG, et al. Perilesional brain oedema and seizure activity in patients with calcified neurocysticercosis: a prospective cohort and nested case-control study. *Lancet neurology* 2008; 7(12): 1099-105.
104. Del Brutto OH, Santibanez R, Noboa CA, Aguirre R, Diaz E, Alarcon TA. Epilepsy due to neurocysticercosis: analysis of 203 patients. *Neurology* 1992; 42(2): 389-92.
105. Nicoletti A, Bartoloni A, Reggio A, et al. Epilepsy, cysticercosis, and toxocariasis: a population-based case-control study in rural Bolivia. *Neurology* 2002; 58(8): 1256-61.
106. Nicoletti A, Bartoloni A, Sofia V, et al. Epilepsy and toxocariasis: a case-control study in Burundi. *Epilepsia* 2007; 48(5): 894-9.
107. Nicoletti A, Sofia V, Mantella A, et al. Epilepsy and toxocariasis: a case-control study in Italy. *Epilepsia* 2008; 49(4): 594-9.
108. Boussinesq M, Pion SD, Demanga N, Kamgno J. Relationship between onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Mbam Valley, Republic of Cameroon. *Transactions of the Royal Society of Tropical Medicine and Hygiene* 2002; 96(5): 537-41.
109. Druet-Cabanac M, Preux PM, Bouteille B, et al. Onchocerciasis and epilepsy: a matched case-control study in the Central African Republic. *American journal of epidemiology* 1999; 149(6): 565-70.
110. Druet-Cabanac M, Boussinesq M, Dongmo L, Famarier G, Bouteille B, Preux PM. Review of epidemiological studies searching for a relationship between onchocerciasis and epilepsy. *Neuroepidemiology* 2004; 23(3): 144-9.
111. Marin B, Boussinesq M, Druet-Cabanac M, Kamgno J, Bouteille B, Preux PM. Onchocerciasis-related epilepsy? Prospects at a time of uncertainty. *Trends in parasitology* 2006; 22(1): 17-20.
112. Kong Y, Cho SY, Kang WS. Sparganum infections in normal adult population and epileptic patients in Korea: a seroepidemiologic observation. *The Korean journal of parasitology* 1994; 32(2): 85-92.