

Επιληπτικές Κρίσεις σε Ασθενείς με Πολλαπλή Σκλήρυνση

Σ. Παπαγιαννόπουλος¹, Μ. Ζαμπάκη¹, Ε. Κουτσουράκη², Δ. Κάζης¹, Δ. Βλαϊκίδης¹, Ο. Αργυροπούλου¹, Ν. Βλαϊκίδης¹

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Οι επιληπτικές κρίσεις θεωρούνται σπάνια συμπτώματα της MS και είναι δυνατό να εμφανιστούν ως πρώτη και μοναδική κλινική εκδήλωση της νόσου.

Από τους 330 ασθενείς (107 άνδρες και 223 γυναίκες) που μελετήσαμε οι 11 (5 άνδρες και 6 γυναίκες) παρουσίασαν μια τουλάχιστον επιληπτική κρίση. Οι άνδρες επομένως αναλογικά έπασχαν σαφώς συχνότερα (4,67%) από ότι οι γυναίκες (2,69%).

Συχνότερες στις 8 από τις 11 περιπτώσεις (72,7%) ήταν οι εστιακές κρίσεις. Οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση αποδείχθηκαν πολύ πιο ευαίσθητοι, όσον αφορά στις παρενέργειες, κατά τη χορήγηση των παλαιότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, ενώ σε 3 ασθενείς (27,3%) οι κρίσεις υποχώρησαν με την αντιφλεγμονώδη-αποιδηματική αγωγή της Μεθυλπρεδνιζολόνης, χωρίς να απαιτηθεί λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων.

ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η Πολλαπλή Σκλήρυνση (**MS: Multiple Sclerosis**) αποτελεί μια χρόνια νευρολογική νόσο, η οποία είναι δυνατό να προκαλέσει οποιοδήποτε, σχεδόν, νευρολογικό σύμπτωμα. Οι επιληπτικές κρίσεις θεωρούνται σπάνια συμπτώματα της MS και είναι δυνατό να εμφανιστούν ως πρώτη και μοναδική κλινική εκδήλωση της νόσου¹ ή συγχρόνως με άλλα νευρολογικά, αλλά και ψυχιατρικά, συμπτώματα² κατά τη διάρκεια της πορείας της, τόσο κατά την εκδήλωση μιας υποτροπής όσο και κατά τα μεσοδιαστήματα μεταξύ των υποτροπών.

Όταν οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν την πρώτη εκδήλωση της νόσου συχνά η MS παραμένει για μεγάλο χρονικό διάστημα αδιάγνωστη, οπότε, όταν

¹ Γ' Νευρολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης

² Α' Νευρολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης

αυτές προηγούνται αρκετά χρόνια πριν από τη διάγνωση, η συσχέτισή τους είναι συχνά αμφιλεγόμενη.

Αν και δεν υπάρχει ομοφωνία μεταξύ των ερευνητών σχετικά με τη συχνότητα των επιληπτικών κρίσεων στην MS, εντούτοις είναι γενικά παραδεκτό ότι αυτή στους ασθενείς με MS είναι διπλάσια έως τριπλάσια από ότι στους μάρτυρες³. Ο ακριβής μηχανισμός πρόκλησης κρίσεων σε ασθενείς με MS παραμένει άγνωστος, όμως πιστεύεται ότι σχετίζεται με φλεγμονή, οίδημα ή απομυελίνωση τόσο στο φλοιό του εγκεφάλου όσο και στη λευκή ουσία υποφλοιωδώς.

ΜΕΘΟΔΟΣ

Η μελέτη πραγματοποιήθηκε στην Γ' Νευρολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης, στο Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου». Κατά το χρονικό διάστημα μιας επταετίας από τους 330 ασθενείς που παρακολουθούνταν, 11 παρουσίασαν μια τουλάχιστον επιληπτική κρίση.

Η διάγνωση της **MS** έγινε με βάση τα κριτήρια Mc Donald^{4, 5} και η διάγνωση των επιληπτικών κρίσεων στηρίχθηκε στο ιστορικό των ασθενών (όχι μόνο στην αρχική του μορφή, αλλά και στη συμπληρωμένη του, με πληροφορίες που αποκτήθηκαν μετά την έναρξη της μελέτης, τόσο από τους ίδιους όσο και από το περιβάλλον τους), καθώς και στον ηλεκτροεγκεφαλογραφικό έλεγχο, σύμφωνα με την Διεθνή ένωση εναντίον της επιληψίας (**International League Against Epilepsy: ILAE^{6, 7}**).

Σκοπός της μελέτης ήταν να προσδιορισθούν η συχνότητα και τα κλινικά χαρακτηριστικά των επιληπτικών κρίσεων στους ασθενείς που πάσχουν από MS και να συσχετισθούν οι επιληπτικές κρίσεις και τα άλλα κλινικά ευρήματα με τα ευρήματα της Μαγνητικής τομογραφίας (**MRI: Magnetic Resonance Imaging**) του εγκεφάλου και με αυτά του Ηλεκτροεγκεφαλογράφηματος (**HEΓ**), καθώς και να συσχετισθεί ο χρόνος έναρξης των κρίσεων με αυτόν της εκδήλωσης της MS.

ΥΛΙΚΟ

Ακολουθούν τα δεδομένα των ασθενών μας:

1^η Περίπτωση

Κορίτσι εμφάνισε σε ηλικία 11 ετών πάρεση προσωπικού περιφερικού τύπου και εν συνεχεία πολλαπλά επεισόδια με πολύμορφες αιμωδίες, αστάθεια στη βάδιση, πτώση στο έδαφος και τρόμο των άνω άκρων. Τα συμπτώματα των πέντε περίπου υποτροπών αρχικά υποχωρούσαν πλήρως (αυτόματα αρχικά και με τη χρήση μεθυλπρεδνιζολόνης στη συνέχεια). Το MRI εγκεφάλου αποκάλυψε μικρές πολλαπλές βλάβες στη λευκή ουσία περικοιλιακά και δύο στη μυελώδη ουσία της παρεγκεφαλίδας.

Έξι χρόνια μετά την εκδήλωση της MS, σε ηλικία 17 ετών, κατά την έναρξη υποτροπής, εμφάνισε γενικευμένη τονικοκλονική επιληπτική κρίση, διπλωπία και ακράτεια ούρων.

Στο ΗΕΓ εμφάνισε βραδείες δραστηριότητες θ και δ κροταφικά με υπεροχή άλλοτε δεξιά και άλλοτε αριστερά.

Στο MRI εγκεφάλου επισημάνθηκε αύξηση του αριθμού των βλαβών στη λευκή ουσία περικοιλιακά αμφοτερόπλευρα, καθώς και εμφάνιση νέων τόσο υποφλοιωδώς, κυρίως αριστερά, όσο και στη μυελώδη ουσία της παρεγκεφαλίδας γύρω από την τέταρτη κοιλία.

Η ασθενής, αν και δεν ετέθη υπό αντιεπιληπτική αγωγή, παρέμεινε ελεύθερη επιληπτικών κρίσεων και υποτροπών MS κατά τα επόμενα δύο έτη, αλλά αργότερα άρχισε πάλι να παρουσιάζει επιληπτικές κρίσεις *Grand mal*, μια κάθε 2 έως 3 μήνες, οπότε τέθηκε σε αγωγή με Βαλπροϊκό Νάτριο (500 mg 1x3), το οποίο διακόπηκε μετά από 2 χρόνια λόγω τριχόπτωσης. Στη συνέχεια χορηγήθηκε καρβαμαζεπίνη, η οποία της προκάλεσε ορθοστατική υπόταση και μείωση του αριθμού των λευκών αιμοσφαιρίων και γι' αυτό η χορήγησή της διεκόπη. Ακολούθησε αγωγή με οξκαρβαζεπίνη και βιγκαμπατρίνη. Τα τελευταία 7 χρόνια χορηγήθηκε αποκλειστικά λεβετιρακετάμη (αρχικά 1500 και στη συνέχεια 1000 mg) με αποτέλεσμα τον πλήρη έλεγχο των κρίσεων.

Ένα χρόνο αργότερα, σε ηλικία 20 ετών, μετάπτωση σε δευτεροπαθώς προϊούσα MS με προϊούσα-βραδεία επιδείνωση της βάδισης και των νοητικών λειτουργιών.

Το MRI εγκεφάλου αποκάλυψε διάχυτη πλέον απομυελίνωση στη λευκή ουσία περικοιλιακά αμφοτερό-

πλευρα, υποφλοιωδώς κυρίως αριστερά, καθώς και στην παρεγκεφαλίδα.

Χορηγήθηκαν μεθυλπρεδνιζολόνη, αζαθειοπρίνη και αργότερα ιντερφερόνη Β1b ανά εκάστην 2αν ημέραν *sc*. Λόγω της συνεχιζόμενης επιδείνωσης (EDSS: 6) η ασθενής υποβλήθηκε σε αυτόλογη μεταμόσχευση μεσεγγυματικών στελεχιαίων κυττάρων (των αποκαλούμενων βλαστοκυττάρων), στην προσπάθεια αναχαίτισης της επιδείνωσης της MS με αποτέλεσμα τη σταθεροποίηση της κατάστασής της.

2^η Περίπτωση

Νέος ηλικίας 17 ετών με συμπτωματολογία πρώτης ώσης αιμωδία και αδυναμία στο δεξιό άνω άκρο (δυσχέρεια γραφής). Τα συμπτώματα υποχώρησαν πλήρως μετά από λήψη μεθυλπρεδνιζολόνης. Μετά από 1,5 έτος εμφάνισε διπλωπία και έκτοτε μέχρι την ηλικία των 40 ετών κάθε 1 έως 2 έτη παρουσίαζε άλλοτε άλλη νευρολογική σημειολογία, σε συνδυασμό με έντονη κόπωση. Η όλη συμπτωματολογία υποχωρούσε πλήρως με Μεθυλπρεδνιζολόνη. Στο MRI-εγκεφάλου απεικονίσθηκαν πολλαπλές εστίες στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων αμφοτερόπλευρα, κυρίως περικοιλιακά.

Σε ηλικία 40 ετών εξέλιξη της MS σε δευτεροπαθή προϊούσα μορφή με κυριότερες κλινικές εκδηλώσεις: αδυναμία αριστερού κάτω άκρου και δυσχέρεια βάδισης, συμπτώματα που παρουσίαζαν συνεχή επιδείνωση.

Έλαβε γ-σφαιρίνη 0,4 g/kg κάθε 3 εβδομάδες, Αζαθειοπρίνη 50 mg 1x3 για μικρό χρονικό διάστημα και FK-506 (Tacrolimus, ανοσοκατασταλτικό) στις ΗΠΑ πάντα χωρίς βελτίωση.

Σε ηλικία 42 ετών παρουσίασε εστιακές κρίσεις «E» με έναρξη από το δεξιό κάτω άκρο και δευτεροπαθή γενίκευση. Χορηγήθηκε Οξκαρβαζεπίνη 300mg 1x3 αρχικά και συμπληρωματικά Γκαμπαπεντίνη 600mg 1x2, οπότε επετεύχθη πλήρης έλεγχος των κρίσεων. Μετά από δύο έτη και νέες διαδοχικές υποτροπές που αντιμετώπιζονταν με χορήγηση Μεθυλπρεδνιζολόνης υπήρχε παροδική σχετική βελτίωση, αλλά διαπιστώθηκε σαφής έκπτωση των νοητικών λειτουργιών.

Στην προσπάθεια αναχαίτισης της συνεχιζόμενης επιδείνωσης (EDSS: 5) ο ασθενής υπεβλήθη σε αυτόλογη μεταμόσχευση μεσεγγυματικών στελεχιαίων κυττάρων. Επί επτά έτη ο ασθενής δεν παρουσίασε υποτροπή.

Τα τελευταία 8 χρόνια ο ασθενής εμφανίζει υποτροπές ανά διαιτία (πάντοτε το Σεπτέμβριο (!)), κυρίως με παραπάρηση και διαταραχή της ισορροπίας, οι οποίες αντιμετωπίζονται με χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης.

Στο MRI-εγκεφάλου απεικονίσθηκαν πολλαπλές εστίες στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων αμφοτερόπλευρα, κυρίως περικοιλιακά, στο γόνυ του μεσολοβίου, στην έσω κάψα δεξιά, υποφλοιωδώς στη λευκή ουσία, στον αριστερό μετωπιαίο λοβό, καθώς και στη γέφυρα. Δεν επισημάνθηκε όμως διεύρυνση των κοιλιών ή του υπαραχνοειδούς χώρου.

Το ΗΕΓ ήταν παθολογικό λόγω παρουσίας διαλείπουσας βραδείας πολύμορφης δραστηριότητας μετωπιαία άμφω (αριστερά εντονότερα από ότι δεξιά), καθώς και κροταφικά αριστερά.

3^η Περίπτωση

Άνδρας ηλικίας 43 ετών παρουσίασε αιφνιδώς γενικευμένη τονικοκλονική επιληπτική κρίση.

Στην Ηλεκτρονική Αξονική Τομογραφία (HAT) του εγκεφάλου γνωματεύθηκε «χωροκατακτητική εξεργασία κυστικής υφής με περιεσσιακό οίδημα βρεγματικά δεξιά και με περιφερικό εμπλουτισμό», όπως συνήθως συμβαίνει σε περιπτώσεις γλοιοβλαστώματος, μεταστάσεων ή αποστήματος καθώς και «μικρότερη βλάβη παρά την επιμήκη σχισμή», δηλ. υποφλοιωδώς.

Στο MRI-εγκεφάλου εν συνεχεία διαπιστώθηκαν πολλαπλές εστίες στα ημιοξειδή κέντρα του εγκεφάλου περικοιλιακά και υποφλοιωδώς μετωποβρεγματικά, καθώς και στο στέλεχος του εγκεφάλου και στα κάτω παρεγκεφαλιδικά σκέλη. Η μεγαλύτερη από αυτές εντοπιζόταν μετωποβρεγματικά δεξιά (όπου και στην HAT), περιβαλλόταν από εγκεφαλικό οίδημα και εμπλουτιζόταν με σκιαστικό δακτυλιοειδώς (εικ. 1). Δεν υπήρχε εγκεφαλική ατροφία.

Στο ΗΕΓ καταγράφηκαν αιχμές και βραδέα κύματα θ και δ μετωποβρεγματικά δεξιά. Στη νευρολογική εξέταση διαπιστώθηκε υποσημαινόμενη πυραμιδική συνδρομή αριστερά.

Διενεργήθηκαν Μαγνητική Φασματοσκοπία (MRS: Magnetic Resonance Spectroscopy), εξέταση του ENY για νεοπλασματικά κύτταρα, ολιγοκλωνικά κλάσματα IgG-σφαιρίνης, καθώς και καλλιέργεια (για την πιθανότητα εγκεφαλικού αποστήματος). Επίσης διενεργήθηκε στερεοτακτική βιοψία. Τα ευρήματα των

ανωτέρω διαγνωστικών δοκιμασιών έθεσαν τη διάγνωση της Ογκόμορφης Πολλαπλής Σκλήρυνσης.

Οι κρίσεις ελέγχθηκαν αρχικά με Φαινυτοΐνη 100 mg 1x3, η οποία διεκόπη λόγω μεγάλης αύξησης των τιμών των ηπατικών ενζύμων, πτώσης των λευκών και έντονης αστάθειας κατά τη βάδιση. Εν συνεχεία χορηγήθηκε Λεβητιρασετάμη 1000 mg 1x3 με πλήρη έλεγχο των κρίσεων. Ως ανοσοτροποποιητική αγωγή επιλέχθηκε η Ιντερφερόνη Β1b ανά εκάστην 2αν ημέραν sc.

Μετά από 4 χρόνια ο ασθενής παρέμενε χωρίς κρίσεις και χωρίς αλλαγή στην κλινική του εικόνα. Το ΗΕΓ ηρεμίας ήταν σαφώς παθολογικό λόγω συνεχούς παρουσίας βραδένων πολυμόρφων κυμάτων θ και δ κροταφοβρεγματικά δεξιά, καθώς και σπάνιων αιχμών και αιχμηρών κυμάτων στην ίδια περιοχή.

Δύο έτη μετά την εκδήλωση των επιληπτικών κρίσεων προστέθηκαν ψυχική διαταραχή (Οργανική μανιοκαταθλιπτική ψύχωση) και έκπτωση των νοητικών λειτουργιών. Καθώς ο ασθενής δεν είχε βοήθεια από οικογενειακό περιβάλλον δεν ακολουθούσε πλέον τη θεραπευτική αγωγή και απεβίωσε σε ηλικία 48 ετών εξαιτίας πιθανολογούμενης καρδιακής ανακοπής.

4^η Περίπτωση

Νέος πάσχων από MS από την ηλικία των 18 ετών. Η νόσος εκδηλώθηκε με διαταραχή της ομιλίας, μυϊκή αδυναμία και διαταραχή των λεπτών κινήσεων (δυσχέρειας γραφής) του δεξιού άνω άκρου.

Μετά από 3 μήνες υποτροπή της MS με μυϊκή αδυναμία του δεξιού άνω άκρου μαζί με συχνές (έως 10 ημερησίως) εστιακές επιληπτικές κρίσεις, οι οποίες από το άνω άκρο δεξιά επεκτείνονταν στο ομόπλευρο κάτω άκρο και το σύστοιχο ημιμόριο του λαιμού. Το ΗΕΓ κατέγραψε αιχμές αριστερά μετωποβρεγματικά και βραδέα κύματα άμφω. Χορηγήθηκε Καρβαμαζεπίνη 400 mg 1x2, αγωγή που διέκοψε ο ασθενής μετά από ένα μήνα, διότι κατέπαυσαν οι κρίσεις.

Μετά από 2 μήνες υποτροπή και πάλι με διαταραχή της ομιλίας, μυϊκή αδυναμία και διαταραχή των λεπτών κινήσεων του δεξιού άνω άκρου.

Στο MRI-εγκεφάλου διαπιστώθηκαν πολλαπλές μικρές εστίες στα ημιοξειδή κέντρα του εγκεφάλου περικοιλιακά και υποφλοιωδώς άμφω. Χορηγήθηκε από τον τοπικό νευρολόγο Ιντερφερόνη Β1α 22 mg τρις εβδομαδιαίως sc.

Στο MRI εγκεφάλου 2 χρόνια μετά την έναρξη της νόσου εμφανίσε απομυελινωτικές εστίες στο χώρο κατανομής της λευκής ουσίας: στα ημιωοειδή κέντρα, περικοιλιακά, στο οπίσθιο σκέλος της έσω κάψας άμφω, στα εγκεφαλικά σκέλη, καμία από τις οποίες δεν εμπλουτίστηκε μετά από την iv. χορήγηση παραμαγνητικού μέσου.

Τρία χρόνια μετά την έναρξη της νόσου ο ασθενής διέκοψε την ανοσοτροποποιητική αγωγή και παρέμεινε ελεύθερος συμπτωμάτων επί 8 έτη.

Τελευταία παρουσίασε υποτροπή με αιμωδία του άνω και κάτω άκρου δεξιά, διαταραχή των λεπτών κινήσεων του δεξιού άνω άκρου, πάρεση του απαγωγού νεύρου δεξιά και τρόμο ηρεμίας. Χορηγήθηκε Ιντερφερόνη Β1b ανά εκάστην 2αν ημέραν sc.

Στη τελευταία MRI εγκεφάλου, συγκριτικά με MRI που διενεργήθηκε 9 χρόνια πριν, παρατηρήθηκε μικρή αύξηση του μεγέθους της μιας εκ των εστιών περικοιλιακά αριστερά, καθώς και μια νέα εστία όπισθεν αυτής, χωρίς παθολογικό εμπλουτισμό.

Το ΗΕΓ ηρεμίας (και με υπέρπνοια) κατά την τελευταία νοσηλεία του ήταν χωρίς παθολογικά ευρήματα.

5^η Περίπτωση

Ανδρας ηλικίας 48 ετών παρουσίασε το σπάνιο σύνδρομο αταξίας-δυσαρθρίας, το οποίο θεωρείται ως “καναλοπάθεια” συνήθως επί εδάφους απομυελινωτικού νοσήματος. Αντικειμενικά επισημάνθηκαν αμφοτερόπλευρη πυραμιδική και παρεγκεφαλιδική συνδρομή.

Το MRI εγκεφάλου αποκάλυψε την αναμενόμενη βλάβη στη μέση γραμμή των σκελών του εγκεφάλου, κοιλιακά του υδραγωγού, καθώς και μικρότερες εστίες στη λευκή ουσία των μετωπιαίων λοβών, αμφοτερόπλευρα.

Χορηγήθηκε Καρβαμαζεπίνη XR 200mg x3 με συνέπεια την ομαλοποίηση της κλινικής εικόνας.

Μετά από τρεις μήνες υποτροπή με οπισθοβολβική νευρίτιδα αριστερά, δεξιά πυραμιδική συνδρομή και θερμοϋπαισθησία με ύψος Θ12 άμφω. Χορηγήθηκε επιπλέον 1gr Μεθυλπρεδνιζολόνης για 5 ημέρες και ακολούθησε Tapering με αποτέλεσμα και πάλι την πλήρη υποχώρηση των συμπτωμάτων. Ακολούθησε η χορήγηση Ιντερφερόνης Β1b ανά εκάστην 2αν ημέραν sc.

Μετά από 45 ημέρες νέα υποτροπή. Ο ασθενής παραπονιόταν για πολύ εύκολη κόπωση.

Διαπιστώθηκε αμφοτερόπλευρη πυραμιδική συνδρομή και αποχρωματισμός του κροταφικού ημιμορίου της οπτικής θηλής αριστερά και έντονη ευσυγκινησία. Συνεχίσθηκε η αγωγή με Καρβαμαζεπίνη και Ιντερφερόνη Β1b.

Μετά από 5 μήνες νέα υποτροπή με οπισθοβολβική νευρίτιδα δεξιά και δεξιά πυραμιδική συνδρομή. Η Ιντερφερόνη αντικαταστάθηκε από τη Φιγκολιμόδη.

Ο ασθενής παρουσίασε εντυπωσιακή βελτίωση, αλλά αργότερα, έξι μήνες περίπου από τη χορήγηση της Φιγκολιμόδης νέα υποτροπή με αταξία, δυσαρθρία, μεγάλη δυσχέρεια έως αδυναμία βάδισης και υψηλό πυρετό με αυξημένο αριθμό λεμφοκυττάρων.

Το MRI εγκεφάλου αποκάλυψε πολυάριθμες ποικίλου μεγέθους βλάβες. Οι μεγαλύτερες εντοπιζόνταν στη βάση του μετωπιαίου λοβού αριστερά, στη δεξιά γεφυροπαρεγκεφαλιδική γωνία και στο στέλεχος. Βλάβες επίσης παρατηρήθηκαν στην υποφλοιώδη λευκή ουσία άμφω και στο μεσολόβιο. Από το σύνολο των βλαβών, εμπλουτισμό παρουσίασαν αυτές του στελέχους και της δεξιάς γεφυροπαρεγκεφαλιδικής γωνίας (η τελευταία υπό τη μορφή συγκεντρικής σκλήρυνσης Baló). Το σύνολο των παραπάνω ευρημάτων είναι συμβατό με αλλοιώσεις ογκόμορφου τύπου απομυελίνωσης. Παρά την ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης, ο ασθενής επιδεινώθηκε παρουσίασε εστιακές επιληπτικές κρίσεις του άνω και κάτω άκρου δεξιά και τις αμέσως επόμενες μέρες έντονη αναπνευστική ανεπάρκεια, οπότε διασωλήνώθηκε και διακομίσθηκε στη ΜΕΘ, όπου υποβλήθηκε σε πλασμαφαίρεση και εν συνεχεία σε χορήγηση γ-σφαιρίνης. Σε νέα MRI εγκεφάλου παρατηρήθηκε επέκταση των βλαβών με έντονο οίδημα και παρεκτόπιση των δομών της μέσης γραμμής.

Το ΗΕΓ ηρεμίας παρουσίαζε βραδέα κύματα, κυρίως θ, άμφω χωρίς υπεροχή σε κάποια πλευρά.

Ο ασθενής τελικά απεβίωσε σε ηλικία 49 ετών.

6^η Περίπτωση

Νέα, ηλικίας 15 ετών, εμφάνισε εστιακές αισθητικές και κινητικές κρίσεις, με έναρξη από το αριστερό άνω άκρο και δευτεροπαθή γενίκευση, με τονικούς σπασμούς και απώλεια συνείδησης, οι οποίες αντιμετώπισθηκαν με χορήγηση Οξκαρβαζεπίνης 300 mg x2 ημερησίως.

Στο MRI-Εγκεφάλου αποκαλύφθηκαν απομυελινωτικές εστίες περικοιλιακά και ήπια διεύρυνση του κροταφικού κέρατος της δεξιάς πλάγιας κοιλίας (γλοιώση ιπποκάμπου).

Το ΗΕΓ, σε μεσοδιάστημα μεταξύ των κρίσεων, κατέ-

γραψε βραδείες θ δραστηριότητες αριστερά κροταφικά.

Τα ΗΕΓ που διενεργήθηκαν ένα και δύο χρόνια αργότερα κατέγραψαν εγκεφαλική δραστηριότητα εντός των φυσιολογικών ορίων.

Λίγους μήνες μετά το τελευταίο ΗΕΓ επέρχεται επεισόδιο θόλωσης όρασης από τον αριστερό οφθαλμό και διπλωπία. Μετά τον παρακλινικό και εργαστηριακό έλεγχο διαγνώσθηκε οπισθοβολβική νευρίτις αριστερά στα πλαίσια της MS.

Στο νέο MRI εγκεφάλου, μετά το επεισόδιο της οπισθοβολβικής νευρίτιδας, διαπιστώθηκαν σχετικά μεγαλύτερες απομυελινωτικές εστίες, που δεν εμπλουτίζονταν, κυρίως περικολιακά στα ημιωοειδή κέντρα.

Το νέο ΗΕΓ κατέγραψε δραστηριότητα εντός των φυσιολογικών ορίων.

Έξι μήνες μετά το επεισόδιο της οπισθοβολβικής νευρίτιδας ακολούθησε υποτροπή με ημιπάρεση δεξιά.

Στο νέο MRI εγκεφάλου διαπιστώθηκε εμφάνιση και νέων εστιών στην περικολιακή, στην υποφλοιώδη λευκή ουσία καθώς και στο μεσολόβιο. Δύο από αυτές (μια βρεγματικά και μια κροταφικά αριστερά) εμπλουτίστηκαν με σκιαγραφικό μέσο.

Το ΗΕΓ που ακολούθησε κατέγραψε εγκεφαλική δραστηριότητα εντός των φυσιολογικών ορίων.

Ένα έτος αργότερα (χωρίς υποτροπή της MS, χωρίς νέα επιληπτικά κρίση και με συνεχιζόμενη τη χορήγηση της Οξκαρβαζεπίνης στην ίδια δοσολογία) το ΗΕΓ ήταν ήπια παθολογικό λόγω της παρουσίας αραιής πολύμορφης βραδείας δραστηριότητας θ αριστερά, οπίσθια, κροταφικά. Δεν καταγράφηκε πάντως παροξυντική δραστηριότητα.

7^η Περίπτωση

Νέα ηλικίας 19 ετών με διπλωπία σε όλες τις θέσεις, εκτός από τη στροφή του βλέμματος προς τα δεξιά και με περιστροφικό ίλιγγο. Μετά από τον παρακλινικό και εργαστηριακό έλεγχο διεγνώσθη MS.

Μετά από αγωγή με ενδοφλέβια χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης ακολούθησε ταχεία ομαλοποίηση της κλινικής εικόνας.

Στο MRI-εγκεφάλου αποκαλύφθηκαν πολλαπλές

εστίες παθολογικού σήματος στην υποφλοιώδη λευκή ουσία βρεγματικά άμφω, καθώς και μία μεγαλύτερη μετωπιαία δεξιά, η οποία είχε διαστάσεις 1,58X1,10 cm και εμφάνιζε κεντρική περιοχή γλοιώσεως (εικ. 2). Άλλη μία σχετικά ευμεγέθης εστία εντοπιζόταν στο δεξιό ημισφαίριο της παρεγκεφαλίδας. Άλλη περιοχή παθολογικού σήματος γύρω από το ινιακό κέρασ της δεξιάς πλάγιας κοιλίας παρουσίασε εμπλουτισμό μετά την ενδοφλέβια χορήγηση σκιαγραφικού.

Δύο μήνες αργότερα η ασθενής παρουσίασε διαταραχή του επιπέδου της συνείδησης, κατά την οποία δεν αντιδρούσε σε οπτικά και ακουστικά ερεθίσματα, αλλά αντιδρούσε στα επώδυνα. Για το ενδεχόμενο των υποκλινικών κρίσεων «E» διενεργήθηκε ΗΕΓ, στο οποίο καταγράφηκαν γενικευμένες εκφορτίσεις από αιχμηρές και αιχμηρόμορφες δραστηριότητες, με σαφή υπεροχή δεξιά. Δεν απαιτήθηκε χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής

8^η Περίπτωση

Νέα, ηλικίας 16 ετών, με επεισόδιο θόλωσης της όρασης από τον αριστερό οφθαλμό και άλγος στις κινήσεις του βλέμματος επί τετραήμερο λόγω οπισθοβολβικής νευρίτιδας αριστερά. Μετά 4 μήνες διπλωπία κατά τη στροφή του βλέμματος προς τα δεξιά. Πλήρης αποκατάσταση με ενδοφλέβια χορήγηση Μεθυλπρεδνιζολόνης 500 mg ημερησίως επί πενήνθήμερο.

Μετά από 4 χρόνια υποτροπή με δεξιά ημιπάρεση, διαταραχή της ισορροπίας με πτώση προς τα αριστερά και αμφοτερόπλευρη παρεγκεφαλιδική συνδρομή, αριστερά εντονότερη.

Το MRI αποκάλυψε πολυάριθμες εστίες στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων και στη μυελώδη ουσία της παρεγκεφαλίδας αμφοτερόπλευρα. Χορηγήθηκε ιντερφερόνη Β-1b (256 μg) ανά εκάστην 2αν ημέραν sc. με εξαιρετική βελτίωση.

Η ασθενής ούσα ήδη τελειόφοιτη φοιτήτρια Ιατρικής αντικατέστησε αυτοβούλως μετά από τέσσερα έτη την ιντερφερόνη Β-1b με ιντερφερόνη Β-1a (30 μg) άπαξ εβδομαδιαίως im. Μετά από τρεις μήνες ακολούθησε υποτροπή με αμφοτερόπλευρη πυραμιδική (εντονότερη δεξιά) και παρεγκεφαλιδική συνδρομή (εντονότερη αριστερά), τρόμο της κεφαλής και διπλωπία προς όλες τις κινήσεις του βλέμματος. Μετά από χορήγηση μεθυλπρεδνιζολόνης συνάδελφος της αντικατέστησε την ιντερφερόνη Β-1a άπαξ εβδομαδιαίως im με Β-1a (44 μg) τρεις εβδομαδιαίως

sc. Η ασθενής παρουσίασε πολλαπλές νέες υποτροπές που αντιμετωπίζονταν με χορηγήσεις Μεθυλπρεδνιζολόνης στην πόλη που εργαζόταν ως ιατρός.

Η ασθενής συνέχισε να παρουσιάζει υποτροπές με αμφοτερόπλευρη πυραμιδική και παρεγκεφαλιδική συνδρομή, τρόμο της κεφαλής και επιπλέον εστιακές αισθητικές και κινητικές επιληπτικές κρίσεις σε συνδυασμό με δυσαισθησία, οι οποίες άρχιζαν από το δεξιό ημιμόριο του αυχένα και ακτινοβολούσαν προς τον ώμο, το βραχίονα και το ημιμόριο του προσώπου σύστοιχα και οι οποίες αντιμετωπίστηκαν με Γκαμπαπεντίνη 600 mg x3 ημερησίως.

Κατά τη νοσηλεία της στην κλινική, 15 έτη μετά την έναρξη της νόσου, αποκαλύφθηκαν στο MRI-εγκεφάλου πολλαπλές εστίες απομυελίνωσης στη λευκή ουσία περικολιακά, οι οποίες δεν εμπλουτίζονταν. Επίσης παρατηρήθηκε διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος και του υπαραχνοειδούς χώρου καθώς και λέπτυνση του μεσολοβίου στα πλαίσια της εγκεφαλικής ατροφίας.

Στο ΗΕΓ που πραγματοποιήθηκε καταγράφηκαν διάσπαρτα βραδέα κύματα θ και διαλείπουσα πολύμορφη βραδεία δραστηριότητα μετωποκροταφικά αριστερά.

Χορηγήθηκε ναταλιζουμάμπη 300 mg ανά τέσσαρες εβδομάδες iv. με εξαιρετική κλινική βελτίωση.

9^η Περίπτωση

Γυναίκα ηλικίας 36 ετών με κρίσεις ιλίγγου και διαταραχή της βάδισης λόγω αδυναμίας σωστής κατεύθυνσης των κάτω άκρων.

Το MRI εγκεφάλου απεικόνισε πολλαπλές απομυελινωτικές βλάβες στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων περικολιακά. Η ασθενής ετέθη σε αγωγή με ιντερφερόνη Β-1α (30 μg) άπαξ εβδομαδιαίως im, η οποία, λόγω δυσανεξίας, αντικαταστάθηκε μετά από τρεις μήνες από ιντερφερόνη Β1α (44 μg) τρεις εβδομαδιαίως sc.

Μετά 6 μήνες ορθοκυστικές διαταραχές και μετά από 2 έτη η ασθενής παρουσίασε διαδοχικές υποτροπές και εστιακές επιληπτικές κρίσεις Jackson, οι οποίες από το αριστερό άνω άκρο επεκτείνονταν στο σύστοιχο κάτω άκρο. Πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων με χορήγηση 1g Μεθυλπρεδνιζολόνης επί πενήνθήμερον iv. Δεν απαιτήθηκε χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής

Παράλληλα όμως διαπιστώθηκε και επιδείνωση της αναπηρίας. Με το MRI-εγκεφάλου κατά τη διάρκεια της νοσηλείας της στην κλινική μας διαπιστώθηκε η παρουσία πολλαπλών βλαβών στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων περικολιακά, καθώς και στο στέλεχος, χωρίς εμπλουτισμό. Επίσης απεικονίστηκε και ήπια διεύρυνση του κοιλιακού συστήματος. Το MRI-AMSS αποκάλυψε επιπλέον εστίες στο Α4-Α6 διάστημα του νωτιαίου μυελού και η ασθενής τέθηκε σε αγωγή με ναταλιζουμάμπη 300 mg ανά τέσσαρες εβδομάδες iv, η οποία μετά από 3 χρόνια διεκόπη, λόγω του υψηλού τίτλου αντισωμάτων έναντι του ιού JC και του κινδύνου πρόκλησης προϊούσας πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας και αντικαταστάθηκε από αγωγή με Φιγκολιμόδη.

10^η Περίπτωση

Άνδρας ηλικίας 24 ετών, Μηχανολόγος μηχανικός, με αδυναμία και υπαισθησία κάτω άκρων και του κορμού έως τον ομφαλό. Το MRI αποκάλυψε πολλαπλές απομυελινωτικές βλάβες στη λευκή ουσία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων περικολιακά, καθώς και στην αυχενική μοίρα του νωτιαίου μυελού.

Μετά δύο μήνες προστίθενται διπλωπία, δυσαρθρία και αγευσία. Κατά την Νευρολογική εξέταση: Αμφοτερόπλευρη πυραμιδική συνδρομή με κλόνο, αμφοτερόπλευρος παρεγκεφαλιδικός τρόμος των κάτω άκρων και ανισοκορία με ευρύτερη την αριστερά κόρη, η οποία πάντως αντιδρά ικανοποιητικά τόσο στο φως όσο και στην προσαρμογή. Πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων με χορήγηση 1g Μεθυλπρεδνιζολόνης επί πενήνθήμερον iv.

Μετά ένα μήνα υποτροπή και πάλι με αδυναμία και υπαισθησία των κάτω άκρων και του κορμού μέχρι τον ομφαλό, διπλωπία, δυσαρθρία και αγευσία. Πλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων με χορήγηση 1g Μεθυλπρεδνιζολόνης επί πενήνθήμερον iv. Εν συνεχεία ετέθη σε αγωγή με Ιντερφερόνη Β1b ανά εκάστην δευτέρα ημέραν sc.

Μετά από οκτώ έτη υποτροπή με πάρεση απαγωγού νεύρου αριστερά, δυσαρθρία, αμφοτερόπλευρη πυραμιδική και παρεγκεφαλιδική συνδρομή δε συνδυασμό με κρίσεις πανικού, εντονότερα το βράδυ. Έγινε αντικοινωνικός, αποφεύγει του ξένους και κλείνεται στο δωμάτιό του. «Όταν έρθουν επισκέπτες στο σπίτι αισθάνομαι ότι μου αναπνέουν τον αέρα». Πλήρης υποχώρηση και πάλι των συμπτωμάτων με χορήγηση 1g Μεθυλπρεδνιζολόνης επί πενήνθήμερον

iv. και Φλουοξετίνης 20mg ημερησίως. Επίσης αλλαγή της ανοσοτροποποιητικής αγωγής σε Ιντερφερόνη Β1a (44 µg) τρεις εβδομαδιαίως sc.

Μετά από τρία έτη εμφανίζονται εστιακές κρίσεις Jackson του δεξιού κάτω άκρου. Στο ΗΕΓ καταγράφονται πολύμορφα αιχμηρά και βραδέα κύματα μετωποβρεγματικά αριστερά. Προστίθεται και Λεβετιρασετάμη 1g x2 με πλήρη έλεγχο των κρίσεων και χωρίς ψυχική επιβάρυνση.

Το MRI αποκάλυψε μικρή επιδείνωση των απομυελινωτικών βλαβών τόσο στον εγκέφαλο όσο και στον ωτιαίο μυελό.

Έκτοτε υποτροπές της νόσου κάθε καλοκαίρι και επιδείνωση των εγκεφαλικών και μυελικών απομυελινωτικών βλαβών. Η χορήγηση Αλεμτουζουμάμπης 12 mg ημερησίως για 5 ημέρες iv. κατά το πρώτο έτος και 12 mg ημερησίως για 3 ημέρες iv. κατά το δεύτερο έτος αναχαίτισαν τις υποτροπές και την επιδείνωση να νόσου προσφέροντας εξαιρετική κλινική βελτίωση.

11^η Περίπτωση

Γυναίκα ηλικίας 23 ετών επεισόδια διπλωπίας και ολοσωματικής ημιαιμωδίας αριστερά. Από έτους κρίσεις Jackson δεξιού κάτω άκρου για μισό έως ένα λεπτό κάθε δύο-τρεις ημέρες. Μία μόνον φορά ταυτόχρονα και στο δεξιό άνω άκρο για ένα, περίπου, λεπτό.

Κατά τη διάρκεια νοσηλείας της στην κλινική το ΗΕΓ δεν κατέγραψε παθολογικά στοιχεία. Υπήρξε επλήρης υποχώρηση των συμπτωμάτων με χορήγηση 1g Μεθυλπρεδνιζολόνης επί πενήντα ημερών iv. και ετέθη σε ανοσοτροποποιητική αγωγή με Ιντερφερόνη Β1b ανά εκάστην δευτέραν ημέραν sc. Δεν απαιτήθηκε χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής

Το MRI εγκεφάλου απεικόνισε κυστικό σχηματισμό χωρίς παθολογικό εμπλουτισμό μεγίστης διαμέτρου περίπου 7 mm παρά το αριστερό κροταφικό κέρας και σε επαφή με αυτό (εικ. 3). Επίσης στο ENY ανιχνεύθηκε η σύνθεση παθολογικών ολιγοκλωνικών ζωνών IgG.

Ετέθη σε ανοσοτροποποιητική αγωγή με Ιντερφερόνη Β1b ανά εκάστην δευτέραν ημέραν sc.

ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

Από τους 330 ασθενείς (107 άνδρες και 223 γυναίκες) που παρακολουθούνταν κατά το χρονικό διάστημα μιας επταετίας στην Γ΄ Νευρολογική Κλινική του Αριστοτελείου Πανεπιστημίου της Θεσσαλονίκης, στο

Νοσοκομείο «Γ. Παπανικολάου». Οι 11 (5 άνδρες και 6 γυναίκες) παρουσίασαν μια τουλάχιστον επιληπτική κρίση.

Σε 2 ασθενείς οι επιληπτικές κρίσεις υπήρξαν ως αρχική εκδήλωση της πολλαπλής σκλήρυνσης, σε 3 εμφανίσθηκαν εντός των πρώτων έξι μηνών, σε 2 μεταξύ έξι και 12 μηνών και σε 4 μεταξύ έξι και 25 ετών από την έναρξη της νόσου.

Έκπτωση των νοητικών λειτουργιών παρατηρήθηκε σε 3 περιπτώσεις (2, 9 και 27 έτη μετά την εμφάνιση της Πολλαπλής Σκλήρυνσης) και ψυχιατρικές διαταραχές σε δύο περιπτώσεις (Μανία σε μία και Κατάθλιψη σε άλλη μία). Διεύρυνση του υπαραχνοειδούς χώρου ή του κοιλιακού συστήματος του εγκεφάλου επισημάνθηκε μόνο σε μια περίπτωση από αυτές.

Παθολογικά ΗΕΓ-ευρήματα καταγράφηκαν σε 10 ασθενείς: Σε 5 αιχμές μαζί με β και δ βραδέα κύματα και στις άλλες 5 θ και δ βραδέα κύματα χωρίς αιχμές.

Υπήρξε πλήρης ομοφωνία μεταξύ:

Κλινικής εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων και των MRI-ευρημάτων σε 10 περιπτώσεις.

Κλινικής εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων και των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών σε 8 περιπτώσεις και

MRI-ευρημάτων και ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών σε 10 από τις 11 περιπτώσεις.

Ασυμβατότητα μεταξύ της κλινικής εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων και των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών καταγραφών καθώς και των MRI-ευρημάτων υπήρξε μόνο σε μία περίπτωση.

Επίσης επισημάνθηκε σχέση μεταξύ της εμφάνισης των επιληπτικών κρίσεων και της έναρξης της πολλαπλής σκλήρυνσης (σε 8 από τις 11 περιπτώσεις: 72,7%).

Σε 3 ασθενείς δεν απαιτήθηκε χορήγηση αντιεπιληπτικής αγωγής. Στις 10 από τις 11 περιπτώσεις οι επιληπτικές κρίσεις κατέπαυσαν χωρίς ιδιαίτερη δυσκολία.

Τόσο τα παλαιότερα όσο και τα νεώτερα αντιεπιληπτικά φάρμακα ήταν αποτελεσματικά, αλλά τα παλαιότερα προκάλεσαν αξιόλογες παρενέργειες στους ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση.

ΣΥΖΗΤΗΣΗ-ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

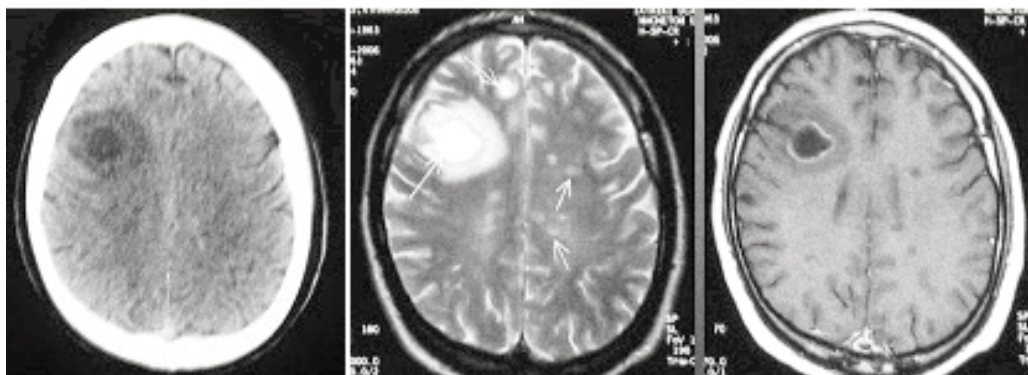
Επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται στο 5 έως 10% των ασθενών με MS κατά την πορεία της νόσου⁸, πιο συχνά αφού περάσουν κάποια χρόνια και η νόσος παραμένει ενεργή⁹.

Η επίπτωση των κρίσεων σε ασθενείς με MS είναι 2 με 3 φορές μεγαλύτερη από ότι στον αντίστοιχο ηλικιακά γενικό πληθυσμό, ενώ ο επιπολασμός των κρίσεων «Ε» σε ασθενείς με MS είναι 3,1%³. Η φλεγμονή, η εκφύλιση και το οίδημα θεωρούνται ευοδωτικοί παράγοντες για την πρόκληση επιληπτικών κρίσεων, προκαλώντας φλοιική υπερδιεγερσιμότητα³.

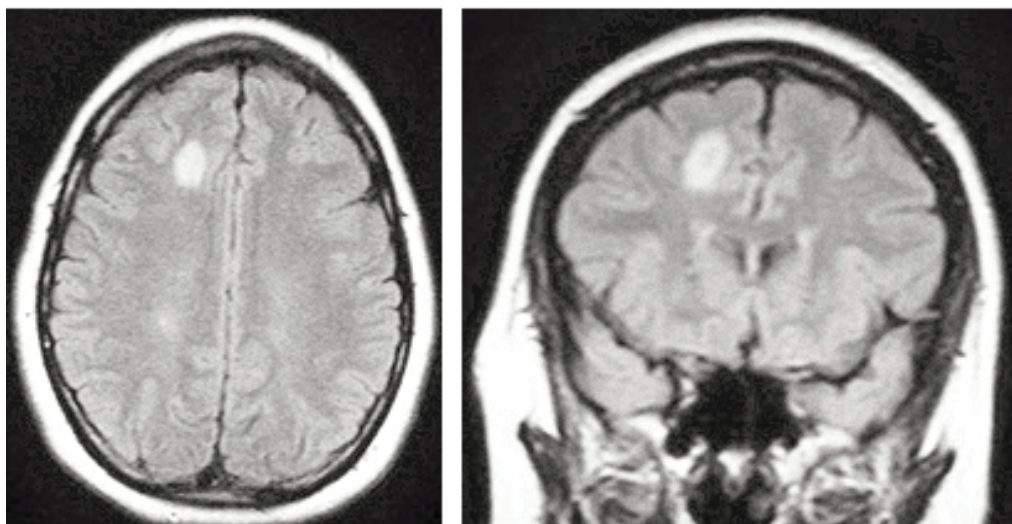
Ακόμη η αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρώνων (εκπόλωση των κυττάρων εξαιτίας της διαταραχής διαπερατότητας των μεμβρανών μέσω ανοσολογικών μηχανισμών) ενοχοποιείται για την πρόκληση των επιληπτικών κρίσεων¹⁰.

Η ίδια σχεδόν συχνότητα διαπιστώθηκε και σε αυτήν τη μελέτη (3,33%), με ιδιαίτερα όμως ενδιαφέρουσα την επισήμανση, ότι οι άνδρες έπασχαν σαφώς συχνότερα (4,67%) από ότι οι γυναίκες (2,69%)

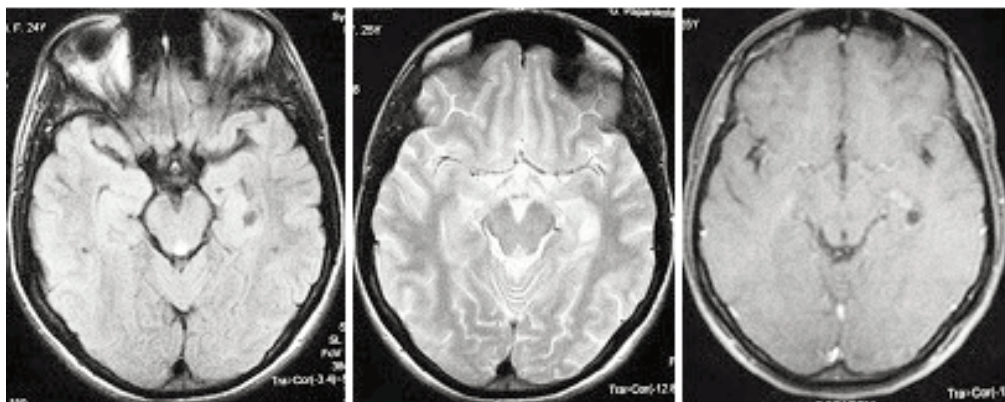
Σύμφωνα με τη βιβλιογραφία η πλειοψηφία των κρίσεων είναι εστιακές απλές, σύνθετες, ή με δευτεροπαθή γενίκευση^{3,11}. Πράγματι και στη μελέτη επιβεβαιώνεται η συχνότερη εκδήλωση εστιακών κρίσεων στις 8 από τις 11 περιπτώσεις (72,7%). Επισημαίνουμε πάντως ότι οι ασθενείς με πολλαπλή σκλήρυνση αποδείχθηκαν πολύ πιο ευαίσθητοι, όσον αφορά στις παρενέργειες, κατά τη χορήγηση των παλαιότερων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, καθώς και ότι σε 3 ασθενείς (27,3%) οι κρίσεις υποχώρησαν με την αντιφλεγμονώδη-αποιδηματική αγωγή της Μεθυλπρεδνιζολόνης, χωρίς να απαιτηθεί λήψη αντιεπιληπτικών φαρμάκων.



Εικ. 1 (Περίπτωση 3). T₁-, T₂-ηχώ και T₂-ηχώ μετά από χορήγηση παραμαγνητικού μέσου (κατά σειρά).



Εικ. 2 (Περίπτωση 7). FLAIR-ηχώ σε εγκάρσια και στεφανιαία τομή (κατά σειρά).



Εικ. 3 (Περίπτωση 11). T₁-, T₂-ηχώ και T₂-ηχώ μετά από χορήγηση παραμαγνητικού μέσου (κατά σειρά).

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993 Dec;56(12):1317-20.
2. Laura C. Politte, Jeff C. Huffman, Theodore A. Stern. Neuropsychiatric Manifestations of Multiple Sclerosis. *Prim Care Companion J Clin Psychiatry*. 2008; 10(4): 318–324.
3. Kelley BJ1, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2009 Oct;23(10):805-15.
4. McDonald W, Compston A, Edan G et al. Recommended diagnostic criteria for multiple sclerosis: guidelines from the international panel on the diagnosis of MS. *Annals of Neurology*. 2001;50:121–7
5. Polman CH, Reingold SC, Banwell B et-al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann. Neurol*. 2011;69 (2): 292-302
6. Seino M. Classification criteria of epileptic seizures and syndromes. *Epilepsy Res*. 2006 Aug; 70 Suppl 1:S27-33. Epub 2006 Jul 7.
7. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*. 2011 Dec; 52(12):2155-60. Epub 2011 Oct 17.
8. Trouillas P, Courjon J: Epilepsy with multiple sclerosis. *Epilepsia* 13:325, 1972
9. Cendrowski W, Majkowski J: Epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol Sci* 17:389, 1982
10. Jeffrey L. Sponsler, Anastasia C. Kendrick-Adey, seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Epilept Disord* 2011; 13(4): 401-10
11. Striano p, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano s, Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations, *Neurol Sci*. 2003 Dec; 24(5): 322-8