



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

*Ο ρόλος των πολυμορφισμών των γονιδίων UGT1A6 και UGT2B7 στην ηπατική
γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος σε ανήλικους και ενήλικους ασθενείς*

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΧΑΤΖΗΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΙΩΑΝΝΙΝΩΝ
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

ΤΟΜΕΑΣ ΝΕΥΡΙΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΑΙΣΘΗΤΗΡΙΩΝ
ΝΕΥΡΟΛΟΓΙΚΗ ΚΛΙΝΙΚΗ

Ο ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΣ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ

*Ο ρόλος των πολυμορφισμών των γονιδίων UGT1A6 και UGT2B7 στην ηπατική
γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος σε ανήλικους και ενήλικους ασθενείς*

ΔΗΜΗΤΡΙΟΣ Γ. ΧΑΤΖΗΣΤΕΦΑΝΙΔΗΣ

ΔΙΔΑΚΤΟΡΙΚΗ ΔΙΑΤΡΙΒΗ

ΙΩΑΝΝΙΝΑ 2016

Η έγκριση της διδακτορικής διατριβής από το Τμήμα Ιατρικής του Πανεπιστημίου Ιωαννίνων δεν υποδηλώνει αποδοχή των γνώμων του συγγραφέα Ν.5343/32, άρθρο 202, παράγραφος 2 (νομική κατοχύρωση του Ιατρικού Τμήματος).

Ημερομηνία αίτησης του κ. Χατζηστεφανίδη Δημητρίου: 20-1-2009

Ημερομηνία ορισμού Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής: 658^α/7-4-2009

Μέλη Τριμελούς Συμβουλευτικής Επιτροπής:

Επιβλέπων

Κυρίτσης Αθανάσιος Καθηγητής Νευρολογίας

Μέλη

Γεωργίου Ιωάννης Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας

Λαγός Γεώργιος Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας

Ημερομηνία ορισμού θέματος: 5-5-2009

«Ο μεταβολισμός του βαλπροϊκού οξέος».

ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΤΑΜΕΛΟΥΣ ΕΞΕΤΑΣΤΙΚΗΣ ΕΠΙΤΡΟΠΗΣ : 790^α/1-7-2016

1. Αναστασόπουλος Δημήτριος, Καθηγητής Νευρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
2. Γεωργίου Ιωάννης Καθηγητής Ιατρικής Γενετικής και Υποβοηθούμενης Αναπαραγωγής της Μαιευτικής-Γυναικολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
3. Κονιτσιώτης Σπυρίδωνας, Καθηγητής Νευρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
4. Κυρίτσης Αθανάσιος, Καθηγητής Νευρολογίας, του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
5. Γιαννόπουλος Σωτήριος Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
6. Λαγός Γεώργιος τ. Αναπληρωτής Καθηγητής Νευρολογίας του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων
7. Τζούφη Μερόπη Αναπληρώτρια Καθηγήτρια Παιδιατρικής με έμφαση στην Παιδονευρολογία του Τμήματος Ιατρικής του Παν/μίου Ιωαννίνων

Έγκριση Διδακτορικής Διατριβής με βαθμό «ΑΡΙΣΤΑ» στις 11-7-2016

ΠΡΟΕΔΡΟΣ ΤΟΥ ΤΜΗΜΑΤΟΣ ΙΑΤΡΙΚΗΣ

Πασχόπουλος Μηνάς

Καθηγητής Μαιευτικής-Γυναικολογίας



Η Γραμματέας του Τμήματος

ΚΑΠΙΤΟΠΟΥΔΟΥ ΜΑΡΙΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ

Ευχαριστώ τον Καθηγητή μου, κύριο Αθανάσιο Κυρίτση, που μου δίδαξε τη Νευρολογία συνεχίζοντας να με διδάσκει και να με διορθώνει, εμπνέοντας με το ήθος και την πραότητα του χαρακτήρα του. Τον ευχαριστώ ιδιαίτερα για τη στήριξή του στις προσπάθειές μου και τις ευκαιρίες που δεν δίστασε να μου προσφέρει απλόχερα και ελπίζω να κατάφερα να ανταποκριθώ και να συνεχίζω να ανταποκρίνομαι στα μονοπάτια που μου άνοιξε η υποστήριξή του.

Ευχαριστώ τον Αναπληρωτή Καθηγητή Νευρολογίας, κύριο Λαγό Γεώργιο, που από φοιτητή ακόμα της Ιατρικής Σχολής, μου εμφύσησε την αγάπη για τη Νευρολογία και με οδήγησε στα πρώτα βήματα μου σε αυτή. Ιδιαίτερα τον ευχαριστώ για την υποστήριξή του και το ενδιαφέρον του στην πορεία της προσπάθειάς αυτής.

Ευχαριστώ τον Καθηγητή Ιατρικής Γενετικής, τον κύριο Ιωάννη Γεωργίου, που με υποστήριξε θερμά στη διερεύνηση του μυστηριακού κόσμου της γονιδιακής έρευνας και διέθεσε αφειδώς χρόνο και μέσα στην υποστήριξη της προσπάθειάς μου, επεκτείνοντας τους ερευνητικούς μου ορίζοντες σε νέα επιστημονικά πεδία. Από καρδιάς ευχαριστώ επίσης όλη την ομάδα του εργαστηρίου του κου Γεωργίου και ιδιαίτερω την κα Γκιάκα Κατερίνα και τον κο Λέανδρο Λάζαρο, χωρίς τη βοήθεια των οποίων η γενετική ανάλυση των δειγμάτων θα ήταν αδύνατη.

Ιδιαίτερα ευχαριστώ την Καθηγήτρια Παιδιατρικής κα Τζούφη Μερóπη και την κα Νάκου Ιλιάδα για τη βοήθεια και την υποστήριξη που μου παρείχαν κατά τη διάρκεια της εξέτασης των παιδιατρικών ασθενών. Χωρίς τη βοήθειά τους, η συμμετοχή των ασθενών αυτών θα δεν θα ήταν δυνατή.

Ευχαριστώ θερμά και από καρδιάς την Επιμελήτρια Α' της Νευρολογικής Κλινικής, κα Μαρκούλα Σοφία, που με την υποστήριξη, την έμπνευση, την καθοδήγηση και κυρίως την μεγάλη της αγάπη για τη Νευρολογία και την Επιληψία και τον απaráμιλλο χαρακτήρα της με συνόδεψε σε κάθε βήμα μου, λειτουργώντας ως πρότυπο για τη διαμόρφωση της επιστημονικής μου προσωπικότητας. Ελπίζω να ανταποκρίθηκα στην αμέριστη υποστήριξή της.

Τέλος, ευχαριστώ την Ιατρική Σχολή Ιωαννίνων, εντός της οποίας απέκτησα κάθε ιατρική επιστημονική γνώση που κατέχω και είχα τη δυνατότητα να περάσω μερικές από τις ομορφότερες στιγμές της ζωής μου...

ΑΦΙΕΡΩΣΕΙΣ...

Σε όλους αυτούς, που ως φοιτητής και, αργότερα, ως ειδικευόμενος ξενυχτήσαμε με αγάπη μοιραζόμενοι τις έγνοιες και τις γνώσεις στην επιστήμη που αγαπήσαμε, την Νευρολογία.

Στην κα Μαρκούλα Σοφία, που με ενέπνευσε και με υποστήριξε σε κάθε μου βήμα, εισάγοντας και εμποτίζοντας με με την αγάπη της για τον επιστημονικό κόσμο της Επιληψίας.

Στον Καθηγητή μας!

Στη σύζυγό μου, Γεωργία, για την ατελείωτη υπομονή της να βρίσκεται δίπλα μου σε όλη αυτή την προσπάθεια, σε κάθε δυσκολία ή απογοήτευση και σε κάθε χαρά και επιτυχία, απαλύνοντάς μου τις ενοχές για το χρόνο που της όφειλα και τελικά της τον στέρησα...

Στους γονείς μου και την αδερφή μου, που υπήρξαν δίπλα μου πάντα σε κάθε δύσκολη στιγμή!

ΠΡΟΛΟΓΟΣ

Η επιληψία αποτελεί μια ευρέως διαδεδομένη νευρολογική νόσο, προσβάλλοντας ασθενείς όλων των ηλικιών και όλων των κοινωνικών ομάδων. Παρόλο που στο σημαντικότερο ποσοστό των ασθενών επιτυγχάνεται πλήρης ή ικανοποιητικός έλεγχος έναντι των επιληπτικών κρίσεων, στο ένα τρίτο εξ αυτών δεν υπάρχει έλεγχος των κρίσεων. Το κόστος, οικονομικό και κοινωνικό, τόσο για τους ασθενείς, όσο και για την οικογένειά τους, αλλά και για κάθε Εθνικό Σύστημα Υγείας, μπορεί να καταστεί δυσβάσταχτο στους ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία.

Η μελέτη του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας αποτελεί ένα φλέγον ερευνητικό αντικείμενο της σύγχρονης Επιληπτολογίας. Ωστόσο χαρακτηρίζεται από σημαντική πολυπλοκότητα, με πλήθος εμπλεκόμενων μηχανισμών, από το γονιδιακό και μοριακό επίπεδο έως το επίπεδο οργάνωσης των πολύπλοκων νευρωνικών δικτύων. Η πολυπλοκότητα αυτών των μηχανισμών, καθώς και το γεγονός πως στην ουσία η επιληψία περιλαμβάνει ένα φάσμα διαφορετικών νοσολογικών οντοτήτων, δυσκολεύει και καθυστερεί την πρόοδο της κατανόησης του πλήθους των φαινομένων αυτών.

Επιπρόσθετα, γονιδιακοί μηχανισμοί που εμπλέκονται στις φαρμακοανθεκτικές μορφές επιληψίας ενδέχεται να επηρεάζονται από διάφορες παραμέτρους και να διαφέρουν από πληθυσμό σε πληθυσμό, μεταξύ των ηλικιακών ομάδων και φύλων, καθώς και μεταξύ πολλών άλλων παραγόντων, που καθορίζουν το γονότυπο και την έκφρασή τους.

Η συγκεκριμένη διδακτορική διατριβή αφορά στους πολυμορφισμούς των γονιδίων *UGT1A6* και *UGT2B7* που εμπλέκονται στον ηπατικό μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, καθώς και σε αυτόν άλλων φαρμάκων. Εκπονήθηκε στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων υπό την εποπτεία του Καθηγητή Αθανάσιου Κυρίτση και με την υποστήριξη της Επιμελήτριας Α και Υπευθύνου του Ιατρείου Επιληψίας Ενηλίκων, κας Μαρκούλα Σοφίας. Η συμμετοχή ανηλίκων ασθενών πραγματοποιήθηκε στο Παιδονευρολογικό Ιατρείο της Παιδιατρικής Κλινικής, με την υποστήριξη της Αναπληρώτριας Καθηγήτριας Παιδιατρικής κας Τζούφη Μερόπης.

Το εργαστηριακό κομμάτι διενεργήθηκε στο Εργαστήριο Γενετικής της Μαιευτικής Κλινικής του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων, υπό την εποπτεία του Αναπληρωτή Καθηγητή κ. Ιωάννη Γεωργίου.

ΠΙΝΑΚΑΣ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΩΝ

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ.....	1
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 1. ΙΣΤΟΡΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	3
.....	3
<i>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</i>	<i>4</i>
I) ΜΕΣΗ ΑΝΑΤΟΛΗ.....	4
II) ΑΠΩ ΑΝΑΤΟΛΗ.....	7
III) ΕΥΡΩΠΗ	9
ΑΡΧΑΙΟΣ ΚΟΣΜΟΣ	9
ΜΕΣΑΙΩΝΙΚΟΣ ΚΟΣΜΟΣ.....	14
Βυζαντινός Κόσμος	15
Πρωτοβυζαντινή Περίοδος.....	15
Μεσοβυζαντινή και Υστεροβυζαντινή Περίοδος.....	16
Αραβικός κόσμος	18
Ευρωπαϊκός κόσμος	19
Μεσαίωνας και Αναγέννηση	20
18ος – 19ος αιώνας και Σύγχρονη Εποχή	22
<i>ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....</i>	<i>28</i>
<i>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</i>	<i>30</i>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 2. ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	33
<i>ΟΡΙΣΜΟΙ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ</i>	<i>34</i>
<i>ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ</i>	<i>38</i>
<i>ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ.....</i>	<i>39</i>
I. ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ	40
Α) ΔΙΑΥΛΟΙ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΥΛΟΠΑΘΕΙΕΣ	40
1. Τασεοεξαρτώμενοι διάυλοι.....	40
Τασεο-εξαρτώμενοι διάυλοι καλίου.....	40
Τασεοεξαρτώμενοι διάυλοι νατρίου	42
Τασεο-εξαρτώμενοι διάυλοι ασβεστίου.....	44
Τασεοεξαρτώμενοι διάυλοι χλωρίου	45
2. Διάυλοι εξαρτώμενοι από πρόσδεμα (ligand-gated channels)	45
Διάυλοι κατιόντων	46
Διάυλοι ανιόντων (GABA _A).....	47
Β) ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ	48
1. Διαταραχές προσφοράς οξυγόνου και γλυκόζης.....	49
2. Μιτοχονδριακές παθήσεις.....	50
3. Διαταραχές του μεταβολισμού.....	51
Γ) ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑ	52
II. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ	52
Α) ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ	53
Επιληπτογένεση στις εστιακές φλοιικές δυσπλασίες.....	55
Β) ΑΛΛΕΣ ΟΓΚΟΜΟΡΦΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ	59
III. ΕΠΙΠΕΔΟ ΝΕΥΡΩΝΙΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ	59
Α) ΘΑΛΑΜΟΦΛΟΙΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ.....	60
Β) ΕΣΩ ΚΡΟΤΑΦΙΚΟ/ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ.....	62
IV. ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ	64
<i>ΕΠΙΛΟΓΟΣ.....</i>	<i>65</i>
<i>ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</i>	<i>66</i>
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 3. ΘΕΡΑΠΕΙΑ ΤΗΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	75
<i>ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....</i>	<i>76</i>
<i>ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ</i>	<i>76</i>

Αντιεπιληπτικές ουσίες 1ης γενιάς	78
Αντιεπιληπτικές ουσίες 2ης γενιάς	85
Αντιεπιληπτικές ουσίες 3ης γενιάς	92
ΤΟ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΟΞΥ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ	101
A. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ - ΙΣΤΟΡΙΑ.....	101
B. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ.....	102
i. Ενδείξεις	102
ii. Αντενδείξεις – Ανεπιθύμητες ενέργειες	103
iii. Μηχανισμός δράσης.....	105
iv. Φαρμακολογία του βαλπροϊκού οξέος.....	105
α. Γενικές αρχές φαρμακοκινητικής και φαρμακογενομικής.....	105
β. Φαρμακοκινητική βαλπροϊκού οξέος.....	110
γ. Φαρμακογενομική του βαλπροϊκού οξέος.....	113
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	117
ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ	123
ΚΕΦΑΛΑΙΟ 4. ΦΑΡΜΑΚΟΓΕΝΟΜΙΚΗ ΤΟΥ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ.....	125
1. ΣΤΟΧΟΙ – ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ.....	126
1.1. ΠΡΩΤΕΥΩΝ ΣΤΟΧΟΣ.....	126
1.2. ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ	126
2. ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ.....	127
2.1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ	127
2.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ.....	128
3. ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ	130
3.1. ΕΞΑΓΩΓΗ DNA	130
3.2. PCR	131
3.2.1 Αρχές PCR	131
3.2.2 Παρασκευή μείγματος PCR	134
3.2.3 Πέψη με περιοριστικές ενδονουκλεάσες.....	135
3.2.4. Πρόγραμμα κυκλοποίησης.....	137
3.3. ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΣΕ GEL ΑΓΑΡΟΖΗ	138
3.3.1. Αρχές Ηλεκτροφόρησης σε GEL αγαρόζης.....	138
3.3.2. Προετοιμασία GEL Αγαρόζης 3%.....	139
3.3.3. Ηλεκτροφόρηση δειγμάτων	139
3.3.4. Εξέταση αποτελεσμάτων.....	139
4. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΑΛΛΗΛΙΩΝ.....	140
5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ	140
6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ	141
7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ	167
8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ.....	177
ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....	181
ΠΕΡΙΛΗΨΗ	187
SUMMARY.....	189

ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 1. Ιστορία της επιληψίας.



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Η νόσος της επιληψίας είναι τόσο παλιά όσο και η ανθρώπινη ιστορία. Το μοναδικό σύμπτωμα της επιληψίας είναι οι επιληπτικές κρίσεις και για όσους έχουν υπάρξει μάρτυρες μιας τέτοιας κρίσης, το φαινόμενο είναι ιδιαίτερα εντυπωσιακό και τρομακτικό. Το αιφνίδιο της έναρξης και το βίαιο της εικόνας καθλώνει τους όποιους παρευρισκόμενους. Για χιλιάδες χρόνια οι άνθρωποι παρατηρούσαν το φαινόμενο των επιληπτικών κρίσεων, αδυνατώντας να ερμηνεύσουν μια τόσο τραγική εικόνα, που μόλις τους τελευταίους αιώνες έχει αρχίσει να γίνει κατανοητή. Οι προσπάθειες αντιμετώπισής της χάνονται στην προϊστορία, όπως ενδεχομένως μαρτυρούν τρυπανισμοί σε κρανία προϊστορικής εποχής. Στο Κεφάλαιο αυτό θα επιχειρήσουμε μια ιστορική ανάδρομη στους διάφορους πολιτισμούς και στον τρόπο με τον οποίο αντιλαμβάνονταν τη νόσο και επιχειρούσαν να την θεραπεύσουν.

Ι) ΜΕΣΗ ΑΝΑΤΟΛΗ

Όπως είναι αναμενόμενο, οι πρώτες καταγεγραμμένες αναφορές στην επιληψία και την αντιμετώπισή της ανάγονται στους πρώτους πολιτισμούς της ανθρωπότητας, στη Μεσοποταμία. Βαβυλωνιακής προέλευσης είναι οι πρώτες γραπτές πηγές για την επιληψία που ανευρίσκονται σε μια συλλογή 40 πινακιδίων σφηνοειδούς γραφής, χωρισμένα σε έξι κεφάλαια, με την ονομασία *Sakkiku* («Όλες οι ασθένειες»). Συγκεκριμένα, στην επιληψία αναφέρεται το Πινακίδιο 26. Εντός αυτού υπάρχουν λεπτομερείς περιγραφές και ταξινόμηση διαφόρων ειδών κρίσεων, ακόμα και σπάνιων, όπως οι γελαστικές κρίσεις, καθώς και άλλων φαινομένων, όπως η πρόδρομη σημειολογία, τα μεσοκριτικά ή μετακριτικά φαινόμενα και οι διάφοροι εκλυτικοί παράγοντες (ο ύπνος και το συναίσθημα) (1). Η βαβυλωνιακή λέξη που χρησιμοποιείται για να περιγραφεί μια επιληπτική κρίση είναι *miqtu*.

Οι Βαβυλώνιοι συγγραφείς περιγράφουν λεπτομερώς μια εστιακή κρίση:

«Αν τη στιγμή της κατάληψης, ενώ κάθεται κάτω, το (αριστερό του) μάτι κινείται προς τα έξω, τα χείλια του ζαρώνουν, σάλιο εκρέει εκ του στόματός του και το χέρι, το πόδι και ο κορμός του στην αριστερή πλευρά συσπώνται (ή συστρέφονται) σαν μόλις σφαγμένο πρόβατο, αυτό είναι miqtu. Αν κατά τη στιγμή της κατάληψης έχει συνείδηση, ο δαίμονας μπορεί εύκολα να εκδιωχθεί. Αν κατά τη στιγμή της κατάληψης δεν έχει καλό επίπεδο συνείδησης, ο δαίμονας δεν μπορεί να εκδιωχθεί».

Εμφανής γίνεται, από το παραπάνω απόσπασμα, η αντίληψη υπερφυσικής αιτιολογίας των κρίσεων, λόγω δαιμονικής κατάληψης. Ωστόσο, φαίνεται ότι οι Βαβυλώνιοι είχαν επαρκή κατανόηση της σταδιακής εξέλιξης μιας απλής εστιακής κρίσης σε σύνθετη εστιακή, καθώς και την δυσκολότερη αντιμετώπιση της δεύτερης. Παρακάτω γίνεται προσπάθεια πρόγνωσης της έκβασης ενός ασθενούς που βρίσκεται σε status epilepticus:

«Αν ο δαίμονας της επιληψίας πέσει πάνω του πολλές φορές και μέσα σε μια μέρα επτά φορές τον καταδιώξει και τον καταλάβει, η ζωή του θα σωθεί. Αν πέσει πάνω του οχτώ φορές η ζωή του δεν θα σωθεί».

Εναργώς περιγράφονται και κρίσεις με αυτοματισμούς, καθώς και η αναφορά ξανά σε υπερφυσικές οντότητες ως αίτιο των κρίσεων:

«Αν συνεχίσει να μπαίνει και να βγαίνει από το σπίτι του ή να φοράει και να βγάζει τα ρούχα του – ή να μιλάει συνεχώς ακατάληπτα, να μην τρώει πια το φαγητό του ή να μην πίνει τη μύρα του και να μην πάει στο κρεβάτι του – η χείρα της θεάς *Ishtar*».

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η «ορολογία» που χρησιμοποιείται για την περιγραφή των κρίσεων. Η λέξη *antasubbu*, που ερμηνεύεται ως «η ασθένεια των πτώσεων» χαρακτηρίζει την επιληψία με γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς. Ο όρος «*bel uri*», που ερμηνεύεται ως «ο κύριος στη στέγη» αφορά τις αφαιρετικές κρίσεις, όπου η βολβοστροφή που παρατηρείται σε αυτές ερμηνεύεται από την παρουσία κάποιου δαίμονα που βρίσκεται ψηλά, στην στέγη του σπιτιού. Ο όρος «*qat etimmi*» σημαίνει «η χείρα ενός πνεύματος». Τέλος, η λέξη *mamiti* σημαίνει, κατ' ουσίαν, όρκος και χρησιμοποιούνται για να περιγράψει καταστάσεις, όπου ο ασθενής εμπλεκόταν σε παρορμητικές ή επαναλαμβανόμενες πράξεις, σαν να είχε ορκιστεί να τις πραγματοποιήσει και πιθανώς, στα πλαίσια της επιληψίας να αφορά αυτοματισμούς ή μετακριτική σύγχυση. Αλλού περιγράφονται επίσης γελαστικές κρίσεις, όπου ο ασθενής γελάει δυνατά, ενώ τα μέλη του κάμπτονται ή εκτείνονται, ενώ σε άλλο απόσπασμα περιγράφονται συμπεριφορές συμβατές με επιληπτική ψύχωση (2).

Όπως αναφέρθηκε, η αιτία των κρίσεων ερμηνεύεται υπερφυσικά. Διαφορετικά πνεύματα, δαίμονες και θεότητες σχετίζονται με τα διάφορα είδη κρίσεων. Ο δαίμων *Lilu*, η δούλα-κόρη του *Lili* και η γυναίκα του *Lilitu* καταλαμβάνουν ανθρώπους προκαλώντας επιληψία. Καθώς το ζευγάρι είναι άτεκνο, προτιμάει να καταλαμβάνει μικρά παιδιά, ερμηνεύοντας έτσι τη συχνή εμφάνιση της επιληψίας στην παιδική ηλικία.

Αναφορές στην επιληψία εντοπίζονται και σε αρχαία αιγυπτιακά ιατρικά κείμενα. Ο πάπυρος του *Edwin Smith* (1700 π.Χ.), ο οποίος περιγράφει περιστατικά χειρουργικών επεμβάσεων, αναφέρεται σε ασθενείς που έχουν έντονους σπασμούς. Ενδεχομένως, να περιγράφονται εστιακές κρίσεις από τραύματα της κεφαλής (3). Από επιληψία ενδεχομένως έπασχαν και ορισμένοι Φαραώ της 18ης δυναστείας, όπως ο *Τουταγχαμών*, σύμφωνα με ορισμένους ερευνητές (4), ενώ και ο Πέρσης βασιλιάς *Καμβύσης Β'* περιγράφεται από τον *Ηρόδοτο* να πάσχει από την «*Ιερά Νόσο*».

Από τους πολιτισμούς της Μέσης Ανατολής αξίζει να αναφερθεί και ο Ιουδαϊκός, καθώς οι αντιλήψεις του για τη νόσο επηρέασαν, μέσω του χριστιανισμού, τον ευρωπαϊκό πολιτισμό για αιώνες. Από την Καινή Διαθήκη, στο Κατά Μάρκον Ευαγγέλιο περιγράφονται (Κατά Μάρκον 9, 17-27):

«...και ἀποκριθεὶς εἶς ἐκ τοῦ ὄχλου εἶπε· Διδάσκαλε, ἤνεγκα τὸν υἱόν μου πρὸς σέ, ἔχοντα πνεῦμα ἄλαλον. καὶ ὅπου ἂν αὐτὸν καταλάβῃ, ρήσσει αὐτόν, καὶ ἀφρίζει καὶ τρίζει τοὺς ὀδόντας αὐτοῦ, καὶ ξηραίνεται· καὶ εἶπον τοῖς μαθηταῖς σου ἵνα αὐτὸ ἐκβάλωσι, καὶ οὐκ ἴσχυσαν. ὁ δὲ ἀποκριθεὶς αὐτῷ λέγει· Ὡ γενεὰ ἄπιστος, ἕως πότε πρὸς ὑμᾶς ἔσομαι; ἕως πότε ἀνέξομαι ὑμῶν; φέρετε αὐτὸν πρὸς με. καὶ ἤνεγκαν αὐτὸν πρὸς αὐτόν. καὶ ἰδὼν αὐτὸν εὐθέως τὸ πνεῦμα ἐσπάραξεν αὐτόν, καὶ πεσὼν ἐπὶ τῆς γῆς ἐκυλίετο ἀφρίζων. καὶ ἐπηρώτησε τὸν πατέρα αὐτοῦ· Πόσος χρόνος ἐστὶν ὡς τοῦτο γέγονεν αὐτῷ; ὁ δὲ εἶπε· Παιδιόθεν. καὶ πολλάκις αὐτόν καὶ εἰς πῦρ ἔβαλε καὶ εἰς ὕδατα, ἵνα ἀπολέσῃ αὐτόν· ἀλλ’ εἴ τι δύνασαι, βοήθησον ἡμῖν σπλαγχνισθεὶς ἐφ’ ἡμᾶς. ὁ δὲ Ἰησοῦς εἶπεν αὐτῷ· Τὸ εἰ δύνασαι πιστεῦσαι, πάντα δυνατὰ τῷ πιστεύοντι. καὶ εὐθέως κράζας ὁ πατὴρ τοῦ παιδίου μετὰ δακρύων ἔλεγε· Πιστεύω, Κύριε· βοήθει μου τῇ ἀπιστίᾳ. ἰδὼν δὲ ὁ Ἰησοῦς ὅτι ἐπισυντρέχει ὄχλος ἐπετίμησε τῷ πνεύματι τῷ ἀκαθάρτῳ λέγων αὐτῷ· Τὸ πνεῦμα τὸ ἄλαλον καὶ κωφὸν, ἐγὼ σοι ἐπιτάσσω, ἔξελθε ἐξ αὐτοῦ καὶ μηκέτι εἰσέλθῃς εἰς αὐτόν. καὶ κράζαν καὶ πολλὰ σπαράζαν αὐτόν ἐξῆλθε, καὶ ἐγένετο ὡσεὶ νεκρός, ὥστε πολλοὺς λέγειν ὅτι ἀπέθανεν. ὁ δὲ Ἰησοῦς κρατήσας αὐτόν τῆς χειρὸς ἤγειρεν αὐτόν, καὶ ἀνέστη.»

Από το Κατά Ματθαῖον Ευαγγέλιο δύο αποσπάσματα:

(4, 24): «καὶ ἀπῆλθεν ἡ ἀκοή αὐτοῦ εἰς ὄλην τὴν Συρίαν· καὶ προσήνεγκαν αὐτῷ πάντας τοὺς κακῶς ἔχοντας ποικίλαις νόσοις καὶ βασάνοις συνεχομένους καὶ δαιμονιζομένους καὶ σεληνιαζομένους καὶ παραλυτικούς, καὶ ἐθεράπευσεν αὐτούς.»

(17, 14-18) «Καὶ ἐλθόντων αὐτῶν πρὸς τὸν ὄχλον προσῆλθεν αὐτῷ ἄνθρωπος γονυπετῶν αὐτόν καὶ λέγων· Κύριε, ἐλέησόν μου τὸν υἱόν, ὅτι σεληνιάζεται καὶ κακῶς πάσχει· πολλάκις γὰρ πίπτει εἰς τὸ πῦρ καὶ πολλάκις εἰς τὸ ὕδωρ. καὶ προσήνεγκα αὐτόν τοῖς μαθηταῖς σου, καὶ οὐκ ἠδυνήθησαν αὐτόν θεραπεῦσαι. ἀποκριθεὶς δὲ ὁ Ἰησοῦς εἶπεν· Ὡ γενεὰ ἄπιστος καὶ διεστραμμένη! ἕως πότε ἔσομαι μεθ’ ὑμῶν; ἕως πότε ἀνέξομαι ὑμῶν; φέρετέ μοι αὐτόν ὧδε. καὶ ἐπετίμησεν αὐτῷ ὁ Ἰησοῦς, καὶ ἐξῆλθεν ἀπ’ αὐτοῦ τὸ δαιμόνιον καὶ ἐθεραπεύθη ὁ παῖς ἀπὸ τῆς ὥρας ἐκείνης.»

Τέλος ἀπὸ το κατὰ Λουκάν Ευαγγέλιο (9,38-42)

«καὶ ἰδοὺ ἀνὴρ ἀπὸ τοῦ ὄχλου ἀνεβόησε λέγων· Διδάσκαλε, δέομαί σου, ἐπιβλέψον ἐπὶ τὸν υἱόν μου, ὅτι μονογενὴς μοί ἐστι· καὶ ἰδοὺ πνεῦμα λαμβάνει αὐτόν, καὶ ἐξαίφνης κράζει, καὶ σπαράσσει αὐτόν μετὰ ἀφροῦ καὶ μόγις ἀποχωρεῖ ἀπ’ αὐτοῦ συντριβὸν αὐτόν· καὶ ἐδεήθην τῶν μαθητῶν σου ἵνα ἐκβάλωσιν αὐτό, καὶ οὐκ ἠδυνήθησαν. ἀποκριθεὶς δὲ ὁ Ἰησοῦς εἶπεν· Ὡ γενεὰ ἄπιστος καὶ διεστραμμένη, ἕως πότε ἔσομαι πρὸς ὑμᾶς καὶ ἀνέξομαι ὑμῶν; προσάγαγε τὸν υἱόν σου ὧδε. ἔτι δὲ προσερχομένου αὐτοῦ ἔρρηξεν αὐτόν τὸ δαιμόνιον καὶ συνεσπάραξεν· ἐπετίμησε δὲ ὁ Ἰησοῦς τῷ πνεύματι τῷ ἀκαθάρτῳ, καὶ ἴασατο τὸν παῖδα καὶ ἀπέδωκεν αὐτόν τῷ πατρὶ αὐτοῦ.»

Ὅπως γίνεται σαφές ἀπὸ τα ἀποσπάσματα, ἡ πεποίθησις ὅτι ἡ νόσος προκαλεῖται ἀπὸ κατάληψη δαιμόνων εἶναι ἰσχυρὴ καὶ ἡ ἀντιμετώπισή της γίνεται με ἐξορκισμό. Η

άποψη αυτή θα επηρεάσει, μέσω του χριστιανισμού, για αιώνες την θεραπεία και την τύχη των ασθενών αυτών. Αξίζει ωστόσο να αναφερθεί πως στο Ταλμούδ αναζητούνται φυσικά αίτια της νόσου και κατονομάζεται ως τέτοιο η άσεμνη συμπεριφορά κατά τη σεξουαλική επαφή. Η κληρονομική προδιάθεση έχει επισημανθεί και το Ταλμούδ απαγόρευε το γάμο με άτομο από επιληπτική οικογένεια. Τέλος, σύμφωνα με αυτό, η αντιμετώπιση της νόσου δεν πρέπει να γίνεται από κάποιο εξορκιστή, αλλά από ικανό ιατρό (5).

II) ΑΠΩ ΑΝΑΤΟΛΗ

Η αρχαία ινδική ιατρική αποτελεί ένα από τα πρωιμότερα ιατρικά συστήματα του κόσμου. Η αρχαιότερη περίοδος της ινδικής ιατρικής ανάγεται στην εποχή που εγράφησαν οι *Βέδες* (πρω του 1500 π.Χ.), που αποτελούν τα βιβλία της γνώσης. Εξ αυτών η *Ayurveda* (*ayu* = ζωή, *veda* = γνώση) ασχολείται με την ιατρική. Η επιληψία στην *Ayurveda* αναφέρεται ως *Apasmara*. Η λέξη ετυμολογείται από το στερητικό πρόθεμα *apa*, που σημαίνει απώλεια και τη λέξη *smara*, που ερμηνεύεται ως συνείδηση ή μνήμη. Η *apasmara* αναφέρεται στα βιβλία *Charaka Samhita*, *Madhava Nidana*, καθώς και σε μικρότερη έκταση στο *Susruta Samhita*, τα οποία, μαζί με άλλα συναποτελούν το σύνολο της *Ayurveda*. Ο *Atreya*, συγγραφέας της *Charaka Samhita Sutra* (6ος αιώνας π.Χ.), ορίζει την επιληψία ως «παροξυσμική απώλεια της συνείδησης λόγω διαταραχής της μνήμης και της κατανόησης του μυαλού που συνοδεύεται από κρίσεις σπασμών» (3).

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό της ινδικής ιατρικής είναι η αναζήτηση φυσικών αιτιών και μηχανισμών των νόσων. Έτσι, η επιληψία δεν αντιμετωπίζεται ως δαιμονική κατάληψη ούτε ερμηνεύεται με υπερφυσικό τρόπο, αλλά αποδίδεται σε διαταραχή ενδογενών και εξωγενών παραγόντων. Μεταξύ αυτών αναφέρονται η εσωτερική αιμορραγία, ο υψηλός πυρετός, η σωματική εξάντληση και η βρώση μολυσμένων τροφών. Ως αίτιο της επιληψίας μπορεί να είναι και η διαταραχή ενδογενών ισορροπιών, ενώ η εμφάνισή της μπορεί να οφείλεται και σε άλλες συνυπάρχουσες νόσους. Διακρίνονται τέσσερα είδη επιληπτικών κρίσεων. Τα τρία εξ αυτών οφείλονται στην διαταραχή ενός εκ των τριών χυμών (*Doshas*), ενώ το τέταρτο οφείλεται σε διαταραχή και των τριών χυμών μαζί. Ενδιαφέρον είναι ότι στην αρχαία ινδική ιατρική περιγράφεται και το φαινόμενο της *αύρας* (*Apasmara Poorva Roopa*) (6).

Η παραδοσιακή κινέζικη ιατρική αναζητεί επίσης στη νόσο φυσικά αίτια, αποφεύγοντας υπερφυσικές ερμηνείες. Η πρώτη περιγραφή της επιληψίας εμφανίζεται στο *The Yellow Emperor's Classic of Internal Medicine, Huang Di Nei Jing*, ένα πρώιμο βιβλίο κινέζικης ιατρικής, στο οποίο περιγράφεται ένας διάλογος μεταξύ του *Qi Po* και του Αυτοκράτορα *Huang Di*. Θεωρείται πως το βιβλίο αποτελεί συλλογική δουλειά Κινέζων ιατρών και χρονολογείται στο 770-221 π.Χ. Το βιβλίο αποτελείται από δύο τόμους (*Shu-Wen* και *Ling-Shu*). Σε αυτούς περιγράφεται ως αίτιο της νόσου

στο παιδί η ύπαρξη ενός ισχυρού συναισθηματικού σοκ κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης της μητέρας. Στο ίδιο έργο δίνεται επίσης και μια εναργής περιγραφή μιας επιληπτικής κρίσης με γενικευμένους τονικοκλονικούς σπασμούς:

Στην αρχή μιας επιληπτικής κρίσης, ο ασθενής γίνεται ξαφνικά κακόκεφος, έχει μια αίσθηση βάρους και πόνο στο κεφάλι, ατενίζει στο κενό με μάτια εντελώς ανοιχτά και κοκκινίζει. Ο ασθενής μετά νιώθει ανήσυχος... Τότε ξεκινά η επιληπτική κρίση και ο ασθενής βγάζει μια κραυγή και ασθμαίνει... Μερικές φορές, η κρίση ξεκινά με ακαμψία και μετά ο ασθενής εμφανίζει πόνο στην πλάτη...

Η κινέζικη ιατρική στο τόμο *Shu-Wen* περιγράφει τις υποτροπιάζουσες κρίσεις ως διαγνωστικό στοιχείο της επιληψίας, καθώς και ένα φαινόμενο ευόδωσης αυτών μετά από αλλεπάλληλες υποτροπές (kindling):

... Αρχικά η νόσος εμφανίζεται μια φορά το χρόνο. Αν δεν θεραπευθεί, θα εμφανίζεται μια φορά τον μήνα. Αν δεν θεραπευθεί, τότε τέσσερις ή πέντε φορές τον μήνα. Αυτό ονομάζεται Dian (επιληψία).

Η επιληπτική κατάσταση είναι επίσης γνωστή στην κινέζικη ιατρική και περιγράφεται πρώτη φορά από τον Shen Jin Ao στο βιβλίο του *Shen Shi Zun Sheng Shu* (1773 μ.Χ.)

Κατά τη διάρκεια των επιληπτικών κρίσεων, ο ασθενής βγάζει ασυνήθιστους ήχους και αφρούς από το στόμα. Όταν ο ασθενής είναι έτοιμος να ξυπνήσει, οι επιληπτικές κρίσεις ξεκινούν ξανά και ο κύκλος επαναλαμβάνεται ξανά και ξανά και δεν σταματά ποτέ...

Η κινέζικη ιατρική επιχειρεί να ταξινομήσει τις επιληπτικές κρίσεις με διάφορους τρόπους. Από τους αρχαιότερους είναι αυτός που περιγράφεται από τον Cao Yuan Fang, συγγραφέα του βιβλίου *Zhu Bing Yuan Hou Lun* (610 μ.Χ.). Αρχικά ταξινόμησε τις κρίσεις με βάση την ηλικία. Ονομάζει αυτές που συμβαίνουν πριν την ηλικία των 10 ετών *Jian* και αυτές μετά την ηλικία των 10 ετών *Dian*. Περαιτέρω ταξινομεί τις κρίσεις σε πέντε κατηγορίες (επιληψία Yang, επιληψία Yin, επιληψία αέρα, υγρή επιληψία και εργώδη επιληψία). Διάφορα άλλα είδη ταξινόμησης προτάθηκαν κατά καιρούς. Ενδιαφέρον παρουσιάζει μια ταξινόμηση των κρίσεων με βάση την ομοιότητα της επιληπτικής κραυγής με τις κραυγές ζώων(!). Η ταξινόμηση αυτή προτάθηκε το 682 μ.Χ. από τον Sun Si Miao στο βιβλίο του *Qian Jin Yao Fang*. Οι κρίσεις ταξινομούνται σε έξι κατηγορίες (αιγός, αλόγου, χοίρου, αγελάδας, κοτόπουλου και σκύλου). Ο ίδιος συγγραφέας ταξινομεί επίσης τις κρίσεις με βάση το όργανο που θεωρείται ότι προκαλεί την καθεμία. Αναγνωρίζει έτσι κρίσεις που οφείλονται στην καρδιά, το ήπαρ, τον σπλήνα, τον πνεύμονα, τον νεφρό και το έντερο. Παρά τις διάφορες ταξινομήσεις, η κινέζικη ιατρική δεν διαχωρίζει μεταξύ γενικευμένων και εστιακών κρίσεων, ενώ ο εγκέφαλος δεν αναφέρεται ως όργανο που σχετίζεται με τις κρίσεις. Ωστόσο, και εδώ η αιτία των κρίσεων αναζητείται σε φυσικά αίτια και δεν υπάρχουν αναφορές στο υπερφυσικό (7).

III) ΕΥΡΩΠΗ

ΑΡΧΑΙΟΣ ΚΟΣΜΟΣ

Η επιληψία είναι μια ιδιαίτερη νόσος. Ο συνδυασμός σωματικών και ψυχικών εκδηλώσεων σε συνδυασμό με την εντυπωσιακή και τρομακτική εικόνα μιας επιληπτικής κρίσης την ξεχωρίζει από άλλες σωματικές παθήσεις. Για τον λόγο αυτό η αντιμετώπισή της ήταν στενά συνδεδεμένη με το υπερφυσικό. Πράγματι, η νόσος, μέσα στο πέρασμα των αιώνων θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως βαρόμετρο της πολιτισμικής κατάστασης μιας κοινωνίας και της προόδου της προς τον ορθολογισμό και την επιστημονική κατανόηση της φύσης.

Η περίπτωση της αρχαίας Ελλάδας είναι χαρακτηριστική. Αποτελεί, σύμφωνα με τις έως τώρα γνώσεις μας, τον πρώτο πολιτισμικό χώρο στην Ευρώπη και τη Μέση Ανατολή, όπου σχετικά πρώιμα γίνονται τα πρώτα βήματα επιστημονικής κατανόησης της νόσου. Ο ελληνικός πολιτισμός δεν αντιλαμβανόταν πάντοτε φυσιοκρατικά τη φύση των νόσων, αλλά συμβάδιζε με τις απόψεις των γειτονικών λαών για την θεία προέλευση των νόσων και των επιδημιών. Χαρακτηριστικά, στην *Ιλιάδα*, *Ραψωδία Α*, 43-53, περιγράφεται ο λοιμός που πέφτει στο στρατόπεδο των Αχαιών ως αποτέλεσμα της τιμωρίας από τον θεό Απόλλωνα λόγω της ασεβούς συμπεριφοράς του Αγαμέμνονα (Μετάφραση Καζαντζάκη-Κακριδή).

*Είπε, και την ευκή του επάκουσεν ο Απόλλωνας ο Φοῖβος,
κι απ' την κορφή του Ολύμπου εχύθηκε θυμό γεμάτος, κι είχε
δοξάρι και κλειστό στις πλάτες του περάσει σαῖτολόγο·
κι αντιβροντούσαν οι σαγίτες του στις πλάτες, μανιασμένως
καθώς τραβούσε· και κατέβαινε σαν τη νυχτιά τη μαύρη.
Κάθισε αλάργα απ' τα πλεούμενα κι ευτὺς σαγίτα ρίχνει,
και το ασημένιο του αντιδόνησε τρομαχτικά δοξάρι.
Τις μούλες πρώτα πρώτα δόξευε και τους γοργούς τους σκύλους,
μετά τις μυτερές του ρίχνοντας σαγίτες τους ανθρώπους
σαγίτευε· κι άναβαν άπαντα για τους νεκρούς οι φλόγες.*

Η πεποίθηση ότι τα αίτια της νόσου είναι υπερφυσικά υπάρχει διάχυτη τόσο πριν όσο και μετά την Ιπποκράτη. Ο Ορφείας στο έργο του *Λιθικά* περιγράφει την επιληψία σχετιζόμενη με τη σεληνιακή θεότητα *Μήνη*. Άλλωστε, ένα άλλο όνομα της επιληψίας, ο *σεληνιασμός*, απορρέει από την πεποίθηση πως η νόσος σχετίζεται με τη θεά *Σελήνη*. Η ίδια η λέξη επιληψία, άλλωστε, προέρχεται από το ρήμα *έπιλαμβάνω*, που σημαίνει καταλαμβάνω, προσβάλλω (3).

Ωστόσο, είναι η Ελλάδα ο χώρος στον οποίο παρατηρείται, για πρώτη φορά στην Ευρωπαϊκή ιστορία, η προσπάθεια να ερμηνευθεί η επιληψία με φυσικούς όρους και να απομακρυνθεί η πεποίθηση της θείας προέλευσης αυτής. Είναι ο Αλκμαίων του Κρότωνα, πυθαγόρειος φιλόσοφος που γεννήθηκε το 510 π.Χ., από τους πρώτους που θα συνδέσει τον εγκέφαλο με τον *ηγεμονικόν*, δηλαδή την έδρα των αισθήσεων, εκ

των οποίων πηγάζουν η σκέψη και η μνήμη (Θεοφράστου *Περί Αισθήσεως και Αισθητών*, Α', 4, 25-26). Λίγο αργότερα, ο Δημόκριτος ο Αβδηρίτης, στο έργο του «*Περί επιληψίας*» υποστηρίζει ότι έδρα της ψυχής είναι ο εγκέφαλος και ότι «*Νοεῖν και αισθάνεσθαι ταυτην και από μιας προέρχεσθαι δυνάμεως*» (*Πλουτάρχου Ηθικά, Πώς αν τις αισθήτο εαυτού προσκόπτοντος επ' αρετή, 81Α, 10.*)

Σταθμό για την ιστορία της ιατρικής αποτελεί ο Ιπποκράτης από την Κω. Γεννήθηκε το 460 π.Χ. στη Κω και σπούδασε στο Ασκληπιείο του νησιού, καθώς και στη σπουδαία τότε ιατρική σχολή της Κνίδου. Η γειτνίαση των νησιών αυτών με τις πόλεις της Ιωνίας, όπου ήδη από τον προηγούμενο αιώνα τοποθετείται η δράση των Φυσικών Φιλοσόφων της Μιλήτου (Θαλής, Αναξίμανδρος, Αναξίμενης), οι οποίοι προσπαθούν να ερμηνεύσουν τον κόσμο ορθολογικά, μακριά από τις προλήψεις της εποχής, είχε οπωσδήποτε διαδραματίσει αποφασιστικό ρόλο και στον εξορθολογισμό της ιατρικής. Το ζωτικό βήμα (8) της μετάβασης της κατανόησης των νόσων από υπερφυσικές οντότητες σε παθήσεις με φυσικά αίτια συντελείται στο χώρο αυτό, όπου η φυσική φιλοσοφία των Μιλήσιων μπολιάζει το χώρο της ιατρικής. Η μετάβαση αυτή δεν γίνεται πουθενά περισσότερο εμφανής από ότι στις περιγραφές και την κατανόηση της επιληψίας.

Το έργο *Περί ιερῆς νόσου* της Ιπποκρατικής συλλογής – άγνωστο αν ο συγγραφέας είναι ο ίδιος ο Ιπποκράτης ή άλλος γιατρός της ιπποκρατικής σχολής – ξεκινά ως εξής (απόδοση Δ. Λυπουρλή):

περὶ μὲν τῆς ἱερῆς νόσου καλεομένης ὧδε ἔχει· οὐδὲν τί μοι δοκεῖ τῶν ἄλλων θειοτέρη εἶναι νόσων οὐδὲ ἱερωτέρη, ἀλλὰ φύσιν μὲν ἔχει καὶ αὕτη καὶ πρόφασιν, οἱ δ' ἄνθρωποι ἐνόμισαν θεῖόν τι πρῆγμα εἶναι ὑπὸ ἀπειρίας καὶ θαυμασιότητος, ὅτι οὐδὲν ἔοικεν ἑτέροις

Με την αρρώστια που τη λένε ιερή ιδού πώς έχει το πράγμα: Δεν πιστεύω καθόλου πως η αρρώστια αυτή είναι πιο θεϊκή από τις άλλες αρρώστιες ή πιο ιερή. Πιστεύω πως υπάρχει και γι' αυτήν μια φυσική αιτία, οι άνθρωποι όμως, είτε από άγνοια είτε και γιατί τους έκαμε εντύπωση ο παράξενος χαρακτήρας της -δεν μοιάζει, πράγματι, σε τίποτε με τις άλλες αρρώστιες-, τη θεώρησαν αρρώστια που τη στέλνουν οι θεοί.

Εισάγεται έτσι η φυσιοκρατική ερμηνεία των αιτιών της νόσου, ενώ καυτηριάζεται η υπερφυσική της αντιμετώπιση ως δεισιδαιμονία που οφείλεται σε άγνοια. Η κριτική του συγγραφέα προς αυτή την αντίληψη συνεχίζει παρακάτω και γίνεται σφοδρότερη:

έμοι δὲ δοκέουσιν οἱ πρῶτοι τοῦτο τὸ νόσημα ἱερώσαντες τοιοῦτοι εἶναι ἄνθρωποι οἷοι καὶ νῦν εἰσι μάγοι τε καὶ καθάρται καὶ ἀγύρται καὶ ἀλαζόνες, ὁκόσοι προσποιέονται σφόδρα θεοσεβέες εἶναι καὶ πλέον τι εἰδέναι. οὔτοι τοίνυν παραμπεχόμενοι καὶ προβαλλόμενοι τὸ θεῖον τῆς ἀμηχανίας τοῦ μὴ ἔχειν ὃ τι προσενέγκαντες ὠφελήσουσι, καὶ ὡς μὴ κατάδηλοι ἔωσιν οὐδὲν ἐπιστάμενοι, ἱερὸν ἐνόμισαν τοῦτο τὸ πάθος εἶναι

Κατά τη δική μου γνώμη οι πρώτοι που βάφτισαν ιερή αυτή την αρρώστια ήταν άνθρωποι του τύπου των σημερινών μάγων και εξαγνιστών: ζητιάνοι που γυρίζουν από δω και από κει και ξεγελούν τον κόσμο παριστάνοντας τον εξαιρετικά θεοσεβούμενο άνθρωπο που, επιπλέον, κατέχει και μια σοφία σπάνια σε άλλους. Αυτοί ακριβώς οι άνθρωποι μέσα στην αμηχανία τους, που δεν ήξεραν τι να δώσουν στον άρρωστο για να του κάμουν καλό, βρήκαν να ρίχνουν σαν ρούχο επάνω τους και να βάζουν μπροστά τους σαν ασπίδα τη δύναμη του θεού, ώστε να μην αποκαλυφθεί η τελεία τους άγνοια. Έτσι έβγαλαν τη θεωρία πως η αρρώστια αυτή είναι ιερή.

Ο συγγραφέας επιχειρεί να προσεγγίσει τη φύση της νόσου, η οποία καθόλου δεν διαφέρει από τις υπόλοιπες ασθένειες και την πεποίθησή του για τη δυνατότητα θεραπείας της:

τὸ δὲ νόσημα τοῦτο οὐδὲν τί μοι δοκεῖ θειότερον εἶναι τῶν λοιπῶν, ἀλλὰ φύσιν μὲν ἔχειν καὶ τὰ ἄλλα νοσήματα ὅθεν ἕκαστα γίνεται, φύσιν δὲ τοῦτο καὶ πρόφασιν· καὶ ἰητὸν εἶναι, καὶ οὐδὲν ἥσσον ἐτέρων, ὃ τι ἂν μὴ ἤδη ὑπὸ χρόνου πολλοῦ καταβεβιασμένον ἢ ὥστε ἰσχυρότερον εἶναι τῶν φαρμάκων τῶν προσφερομένων. ἄρχεται δὲ ὥσπερ καὶ τᾶλλα νοσήματα κατὰ γένος

Η αρρώστια λοιπόν αυτή δεν είναι, κατά τη γνώμη μου, πιο θεϊκή από τις άλλες αρρώστιες. Κάθε άλλο. Όπως όλες οι αρρώστιες έχουν τη φύση τους, αυτό που κάνει ώστε να γεννηθεί η κάθε μια, έχει και αυτή τη φύση της και την αιτία της. Ακόμη πιστεύω ότι είναι αρρώστια που γιατρεύεται, όχι λιγότερο αυτή από άλλες αρρώστιες, φτάνει να μην έχει πια ριζώσει από την πολυκαιρία, σε σημείο που να είναι πιο δυνατή από τα φάρμακα που προσφέρουμε. Έπειτα έχει την αρχή της, όπως και οι άλλες αρρώστιες, στην κληρονομικότητα.

Και πιο κάτω ο συγγραφέας αναλύει τα αίτια της νόσου :

ἀλλὰ γὰρ αἴτιος ὁ ἐγκέφαλος τούτου τοῦ πάθεος, ὥσπερ καὶ τῶν ἄλλων νοσημάτων τῶν μεγίστων· ὅτω δὲ τρόπῳ καὶ ἐξ οἷης προφάσιος γίνεται, ἐγὼ φράσω σάφα ... αὕτη δὲ ἡ νοῦσος ἢ ἰερὴ καλεομένη ἀπὸ τῶν αὐτῶν προφασίων γίνεται ἀφ' ὧν καὶ αἱ λοιπαί, ἀπὸ τῶν προσιόντων καὶ ἀπιόντων καὶ ψύχους καὶ ἡλίου καὶ πνευμάτων μεταβαλλομένων τε καὶ οὐδέποτε ἀτρεμιζόντων. ταῦτα δ' ἐστὶ θεῖα, ὥστε μηδὲν δεῖ ἀποκρίνοντα τὸ νόσημα θειότερον τῶν λοιπῶν νομίσαι, ἀλλὰ πάντα θεῖα καὶ πάντα ἀνθρώπινα· φύσιν δὲ ἕκαστον ἔχει καὶ δύναμιν ἐφ' ἑωυτοῦ, καὶ οὐδὲν ἄπορόν ἐστιν οὐδὲ ἀμήχανον·

Η πραγματική λοιπόν αιτία για την αρρώστια αυτή -όπως και για όλες τις σοβαρές αρρώστιες- είναι ο εγκέφαλος. Με ποιον ακριβώς τρόπο γεννιέται η αρρώστια και με ποια αφορμή, θα προσπαθήσω τώρα να το εξηγήσω καθαρά. ... Η αρρώστια που πραγματευθήκαμε, αυτή που τη λένε ιερή, έχει την αρχή της στις ίδιες αιτίες με τις άλλες αρρώστιες: στα εισερχόμενα και στα εξερχόμενα από τον οργανισμό του ανθρώπου, στο ψύχος, στον ήλιο, στους ανέμους που αλλάζουν συνεχώς και που ποτέ δεν μένουν ήσυχοι. Όλα αυτά είναι θεϊκά πράγματα. Δεν υπάρχει επομένως λόγος να ξεχωρίζουμε την αρρώστια αυτή και να τη θεωρούμε πιο θεϊκή από τις άλλες: όλες τους είναι θεϊκές και όλες τους είναι ανθρώπινες. Η κάθε αρρώστια έχει τη δική της φύση και τη δική της δύναμη, και απέναντι σε καμιά δεν μένουμε αμήχανοι και ανίκανοι να βρούμε μια διέξοδο.

Ο Ιπποκράτης, που ονομάζει τη νόσο «*μεγάλη ή ιερή νόσος*», εξ ου και ο μετέπειτα χαρακτηρισμός *grand mal*, περιγράφει εστιακές κρίσεις, ενώ συνδέει την έναρξη των κρίσεων με την ενδομήτριο ζωή («*Ἀρχεται δὲ φύεσθαι ἐπὶ τοῦ ἐμβρύου ἔτι ἐν τῇ μήτρῃ ἐόντος*»). Θεωρεί ότι η πρόωμη εκδήλωση της νόσου, κατά την παιδική ηλικία, συνδέεται με χειρότερη πρόγνωση («*Καὶ ὁκόσα μὲν παιδία σμικρὰ κατάληπτα γίνεται τῇ νόσῳ ταύτῃ, τὰ πολλὰ ἀποθνήσκει*»), σε αντίθεση με την εκδήλωση της νόσου σε ηλικιωμένα άτομα («*Τοὺς δὲ πρεσβυτέρους οὐκ ἀποκτείνει, ὁκόταν ἐπιγένηται, οὐδὲ διαστρέφει*»). Γνωστό φαίνεται να του είναι επίσης και το φαινόμενο της *αύρας*, κατά το οποίο τα παιδιά προαισθάνονται μια επιληπτική κρίση και τρέχουν προς της μητέρα τους ή προς κάποιο πρόσωπο που γνωρίζουν καλά («*Τὰ δὲ παιδάρια τὸ μὲν πρῶτον πίπτουσιν ὅπῃ ἂν τύχῃσιν ὑπὸ ἀηθίης· ὅταν δὲ πλεονάκις κατάληπτοι γένωνται, ἐπειδὴν προαίσθωνται, φεύγουσι παρὰ τὰς μητέρας ἢ παρὰ ἄλλον ὄντινα μάλιστα γινώσκουσιν, ὑπὸ δέους καὶ φόβου τῆς πάθης· τὸ γὰρ αἰσχύνεσθαι παῖδες ὄντες οὐπω γινώσκουσιν*»). Σε άλλο έργο, ο Ιπποκράτης σημειώνει ότι τραυματισμοί της κεφαλής οδηγούν συχνά σε σπασμούς, περιγράφοντας έτσι την μετατραυματική επιληψία και παρατηρεῖ μάλιστα ότι οι σπασμοί εκδηλώνονται αντίπλευρα του τραύματος της κεφαλής (3).

Εἶναι λοιπόν σαφές από τα παραπάνω αποσπάσματα μια ξεκάθαρη στροφή στην ιστορία της ιατρικής, η οποία γίνεται περισσότερο έκδηλη σε θέματα που αφορούν την επιληψία, μια νόσο την ερμηνεία και τη θεραπεία της οποίας διεκδικούν τόσο οι φορείς των παλαιών δεισιδαιμονιών όσο και οι εκφραστές των νέων αντιλήψεων που γεννιούνται, αρχικά στο χώρο της Μ. Ασίας και αργότερα οπουδήποτε εξαπλώνεται ο ελληνικός πολιτισμός. Έως τότε, οι Έλληνες δεν διαφέρουν ως προς την κατανόηση του φυσικού κόσμου, βαρόμετρο της οποίας φαίνεται ότι είναι η αντίληψη για την επιληψία, από τους γειτονικούς τους λαούς. Η επίθεση και οι χαρακτηρισμοί που χρησιμοποιεί ο συγγραφέας του κειμένου *Περὶ ἱερῆς νόσου* για τους θεραπευτές της παλαιάς αντίληψης, δείχνει πώς οι Ιπποκρατικές ιδέες προσπαθούν να επιβιώσουν και να αναδειχθούν σε ένα κόσμο, όπου ακόμα οι παλαιές δεισιδαιμονίες είναι ισχυρές. Η φυσιοκρατική ερμηνεία του κόσμου, που γεννήθηκε στην Ιωνία από τους Φυσικούς Φιλοσόφους μετασηματίζει την Ιατρική και την οδηγεί σε σύγκρουση με τις κατεστημένες αντιλήψεις με αιχμή του δόρατος την «παράξενη» ασθένεια της επιληψίας.

Ωστόσο, παρά την στροφή αυτή, οι αντιλήψεις της Ιπποκρατικής σχολής, ενώ αποκλείουν την υπερφυσική ερμηνεία, διατρέχονται ακόμα από την έννοια της θεότητας. Ο Ιπποκράτης θεωρεί θεϊκή τη φύση εξ ολοκλήρου και ως εκ τούτου η επιληψία, ως **φυσική οντότητα**, είναι θεϊκή. Τέτοιου είδους αναφορές ως προς το θείο δεν πρέπει να παραξενεύουν, καθώς ακόμα η επιστημονική αντίληψη του κόσμου είναι στα αρχικά της βήματα, ενώ δεν αποκλείεται το ενδεχόμενο ο συγγραφέας να προσπαθεί να κερδίσει τη συμπάθεια του κόσμου που ακόμα διαπνέεται από τέτοιες αντιλήψεις. Άλλωστε, ας μη ξεχνάμε πως την ίδια εποχή, στην Αθήνα, ο Σωκράτης καταδικάζεται σε θάνατο γιατί εισάγει «καινά δαιμόνια». Έτσι δεν αποκλείεται ο συγγραφέας να θέλει να προφυλάξει τον εαυτό του από

θρησκόληπτες επιβουλές. Ωστόσο, μάλλον πιθανότερη είναι η ερμηνεία που θέλει τις αντιλήψεις αυτές να ανακλούν την επίδραση των φυσικών φιλοσόφων της Ιωνίας, που παρομοίως αντιλαμβάνονται τις πρώτες αιτίες της φύσης ως θεϊκές (8).

Αυτή η στροφή προς την επιστημονική προσέγγιση της επιληψίας, αλλά και της κατανόησης του κόσμου, είναι σημαντική αν συγκριθεί με την ισχύ της θρησκευτικής προσέγγισης προς τις ασθένειες, η οποία θα διατηρηθεί και θα συνυπάρχει παράλληλα προς την Ιπποκρατική Ιατρική για αιώνες. Αυτή αφορά την σημασία τοπικών θεραπευτικών θεοτήτων και κυρίως την λατρεία του Ασκληπιού, που εξαπλώνεται σε ολόκληρο τον Μεσογειακό Ελληνορωμαϊκό κόσμο μέσω της ίδρυσης των Ασκληπιείων. Σε αυτά, οι διάφορες ασθένειες και η επιληψία, θεραπεύονται μέσω ποικίλων τελετουργιών, καθώς και του τελετουργικού ύπνου στο Άβατον του ναού. Κατά τη διάρκεια αυτού, οι ιερείς κυκλοφορούσαν ανάμεσα στους κοιμισμένους ασθενείς ιερουργώντας, ενώ οι ασθενείς προσδοκούσαν την εμφάνιση του Ασκληπιού σε όνειρο, ο οποίος θα τους πρόσφερε θαυματουργική ίαση. Τέτοιου είδους πρακτικές υπήρξαν ιδιαίτερα διαδεδομένες στον αρχαίο κόσμο, ενώ συνυπάρχουν πολλές φορές και συμπληρωματικά με την Ιπποκρατική Ιατρική, καθώς πολλοί ιατροί βρίσκονται γύρω από τα Ασκληπιεία, ενώ δεν αποκλείεται οι ασθενείς να χρησιμοποιούν, ταυτόχρονα ή διαδοχικά, και τις δύο μεθόδους θεραπευτικής. Άλλωστε, αμφότερες οι μέθοδοι μοιράζονται κοινά χαρακτηριστικά, όπως οι καθαρμοί ή η ερμηνεία των ονείρων (9). Η συνύπαρξη αυτή, όχι μόνο δεν μειώνει τη σημασία της Ιπποκρατικής Ιατρικής, αλλά αντιθέτως την αναδεικνύει, καθώς αυτή γεννιέται και αναπτύσσεται εν αντιθέσει με την υπάρχουσα μαγικο-θρησκευτική αντίληψη περί υγείας και ασθένειας.

Τους επόμενους αιώνες, κατά την Ελληνιστική και Ρωμαϊκή εποχή, και άλλοι ιατροί, όπως ο Γαληνός, ο Αρεταίος ο Καππαδόκης και ο Σωρανός ο Εφέσιος, θα περιγράψουν την επιληψία, θα ξεχωρίσουν την εστιακή από τη γενικευμένη μορφή, θα αναγνωρίσουν την πρόδρομη συμπτωματολογία, την οποία θα ονομάσουν *αύρα*, θα επιμείνουν στην εντόπιση της νόσου στον εγκέφαλο, άποψη που θα ενισχύσει η καταπληκτική συνεισφορά της Αλεξανδρινής Σχολής στην Ανατομία, ενώ θα περιγράψουν και τα χαρακτηριστικά της λεγόμενης *επιληπτικής προσωπικότητας* των πασχόντων από τη νόσο.

ΜΕΣΑΙΩΝΙΚΟΣ ΚΟΣΜΟΣ

Η έλευση του Μεσαίωνα στην Ευρώπη σηματοδοτεί μια γενικότερη στασιμότητα στην εξέλιξη της επιστημονικής σκέψης και σε πολλές περιοχές και τομείς μια σημαντική παλινδρόμηση αυτής. Οι θρησκευτικές πεποιθήσεις επικρατούν και αποτελούν τον κύριο τρόπο ερμηνείας του κόσμου. Ο μυστικισμός, ο δογματισμός και η δαιμονολογία αποτελούν τα εργαλεία προσέγγισης των νόσων. Η επιληψία θεωρούνταν ως κατάληψη δαιμόνων, σύμφωνα με τις αρχαίες Εβραϊκές και Βαβυλωνιακές πεποιθήσεις. Οι επιληπτικοί αντιμετώπιζαν προκαταλήψεις και

σημαντική περιθωριοποίηση και θεραπεύονταν με τελετές και εξορκισμούς. Η νόσος θεωρούνται μεταδοτική, μέσω της αναπνοής του ασθενούς, και οι πάσχοντες αποκλείονταν από κοινωνικές δραστηριότητες, όπως η Θεία Ευχαριστία. Στα αίτια και την ερμηνεία της νόσου σημαντικό ρόλο έπαιζαν και διάφορες αστρολογικές δοξασίες, με τις φάσεις της Σελήνης να αποτελούν σημαντικό παράγοντα πρόκλησης κρίσεων (10).

Τρεις μεγάλες περιοχές – πολιτισμοί αναπτύσσονται σε γειτονικούς γεωγραφικούς χώρους και σε διαδοχικά ή παράλληλα χρονικά διαστήματα: ο Βυζαντινός κόσμος, οι Άραβες και η Δυτική Ευρώπη.

Βυζαντινός Κόσμος

Ο Βυζαντινός κόσμος, δηλαδή η Ανατολική Ρωμαϊκή Αυτοκρατορία, αποτελεί κατ' ουσία τη συνέχεια του Ελληνορωμαϊκού κόσμου. Η ιστορία του Βυζαντινού κόσμου καλύπτει ολόκληρη την εποχή του Μεσαίωνα και μπορεί να διακριθεί σε τρεις περιόδους: την Πρωτοβυζαντινή Περίοδο (4ος – 7ος αιώνας), την Μεσοβυζαντινή Περίοδο (8ος – 12ος αιώνας) και την Ύστεροβυζαντινή Περίοδο (13ος-15ος αιώνας). Παρά την μακρά διάρκεια ζωής του Βυζαντινού κόσμου και την άμεση πρόσβαση στις αρχαίες πηγές, η ιατρική, και συγκεκριμένα οι γνώσεις γύρω από την κατανόηση και την αντιμετώπιση της επιληψίας, δεν παρουσιάζουν ουσιαστική εξέλιξη και παραμένουν εν πολλοίς καθηλωμένες στις αντιλήψεις του Αρχαίου Κόσμου με τους κατά περιόδους επιφανείς ιατρούς να ανακεφαλαιώνουν και να συνοψίζουν τις απόψεις και τις αντιλήψεις των ιατρών της αρχαιότητας, προσθέτοντας ενίοτε τη δική τους εμπειρία. Ωστόσο, από μια άλλη σκοπιά, η στασιμότητα αυτή μέσα σε ένα κόσμο που οπισθοδρομεί στην αμάθεια και τις προκαταλήψεις μπορεί να ιδωθεί και ως πρωτοπορία.

Πρωτοβυζαντινή Περίοδος

Από τους σημαντικότερους εκπροσώπους της περιόδου αυτής είναι ο Ορειβάσιος από την Πέργαμο (325 - 400 μ.Χ.). Ο Ορειβάσιος, προσωπικός ιατρός του αυτοκράτορα Ιουλιανού του Παραβάτη, συνοψίζει στο συγγραφικό του έργο παλαιότερα κείμενα διασώζοντάς τα. Ο Ορειβάσιος θεωρεί την επιληψία ως αποτέλεσμα περίσσειας φλέγματος, παραμένοντας στην κρατούσα ιπποκρατική θεωρία των χυμών. Θεωρεί ότι ο εκφοβισμός των παιδιών μπορεί να προκαλέσει επιληψία, ενώ στα αίτια της νόσου κατατάσσει και την επίδραση της σελήνης.

Τον 6ο αιώνα ο Αέτιος ο Αμιδηνός αναπαράγει την άποψη του Γαληνού, πως το πάσχον όργανο στην επιληψία είναι ο εγκέφαλος. Αναγνωρίζει τρία είδη επιληψίας, αναλόγως της προέλευσης της κρίσης: τον εγκέφαλο, τον στόμαχο και τα άκρα. Διαφορετικά χαρακτηριστικά συνδέονται με κάθε είδος επιληψίας. Ενδεικτικά, η

επιληψία των άκρων συνδέεται με το αίσθημα «αύρας» που ξεκινάει από κάποιο άκρο και καταλήγει τελικά στον εγκέφαλο. Τον ίδιο αιώνα, ο Αλέξανδρος από τις Τράλλεις, επιμένει και αυτός στην άποψη πως ο εγκέφαλος αποτελεί το πάσχον όργανο, όπου εντοπίζεται το κέντρο της αίσθησης και της κινητικότητας. Αναγνωρίζει τα τρία είδη της επιληψίας που αναφέρει και ο Αέτιος, ενώ ενδιαφέρον παρουσιάζει η αποδοχή εκ μέρους του ως θεραπευτικών μεθόδων διαφόρων «μαγικών φίλτρων» και φυλακτών. Ο ίδιος αναφέρει ότι εφόσον κάποιοι άνθρωποι αισθάνονται ότι βοηθούνται από αυτά μπορούν να τα χρησιμοποιούν. Εμμέσως, φανερώνεται η έκταση και η πίστη σε μαγικές και υπερφυσικές θεραπείες της νόσου την εποχή αυτή.

Σημαντικός ιατρός του 7ου αιώνα είναι ο Παύλος ο Αιγινήτης, ο οποίος αποδέχεται ως έδρα της νόσου το «ηγεμονικόν», δηλαδή την έδρα της νόησης. Περιγράφει λεπτομερώς τα χαρακτηριστικά της επιληπτικής κρίσης, ενώ αναφέρει καταστάσεις, όπου η κρίση επαναλαμβάνεται σε βραχεία διαστήματα με κίνδυνο να καταστεί μόνιμη και να επιφέρει το θάνατο, περιγράφοντας έτσι πιθανώς αυτό που σήμερα ονομάζουμε status epilepticus. Τέλος, σημαντικός ιατρός της εποχής, με μικρή ωστόσο συμβολή στην εξέλιξη της κατανόησης της νόσου είναι ο Θεόφιλος Πρωτοσπαθάριος, ο οποίος αποδέχεται και αναπαράγει τις παλαιότερες απόψεις για τη νόσο, αναδεικνύονται και αυτός τον εγκέφαλο ως το πάσχον όργανο σε αυτή.

Είναι χαρακτηριστικό, πως ενώ την ίδια εποχή παρατηρείται μια άνοδος των θρησκευτικών και υπερφυσικών ερμηνειών του κόσμου, όπως φανερώνει και η αναφορά του Αλεξάνδρου από τις Τράλλεις για τα φυλαχτά, οι σημαντικότεροι ιατροί του Βυζαντινού κόσμου παραμένουν πιστοί στην Ιπποκρατική παράδοση, διασώζοντας ορθολογικές ιατρικές προσεγγίσεις ως προς τη νόσο (11).

Μεσοβυζαντινή και Υστεροβυζαντινή Περίοδος

Παρά την αναγέννηση και την ακμή που κορυφώνεται ως τον 10ο αιώνα στη Βυζαντινή κοινωνία, η ιατρική αντίληψη παραμένει στάσιμη συνεχίζει απλώς να αναπαράγει προσεγγίσεις του παρελθόντος. Κατά τη Μεσοβυζαντινή περίοδο, σημαντικοί ιατροί όπως ο Λέων ο Ιατροσοφιστής, αν και κληρικός και αργότερα αρχιεπίσκοπος Θεσσαλονίκης, αποδίδει την νόσο σε απόφραξη των κοιλιών του εγκεφάλου, διατηρώντας μια ορθολογική ερμηνεία της νόσου. Ο Θεοφάνης Χρυσοβαλάντης, προσωπικός ιατρός του Αυτοκράτορα Κωνσταντίνου VII Πορφυρογέννητου, υιοθετεί την παλαιότερη ταξινόμηση της επιληψίας, που αναφέρει ο Αλέξανδρος από τις Τράλλεις, ως προερχόμενη είτε από την κεφαλή είτε από τον στόμαχο είτε από τα άκρα, με κάθε μία μορφή να έχει διακριτά χαρακτηριστικά και συμπτωματολογία. Τέλος, λίγο αργότερα, τον 11ο αιώνα, ο Μιχαήλ Ψελλός θεωρεί πως η επιληψία οφείλεται σε διακυμάνσεις του ατμοσφαιρικού αέρα που προέρχονται από τις φάσεις της Σελήνης, οδηγώντας σε διακυμάνσεις της ποιότητας του εισπνεόμενου αέρα. Ο μηχανισμός αυτός, κατά τον Ψελλό, μπορεί να προκαλέσει

επιληπτικές κρίσεις σε ευαίσθητα άτομα. Ο Ψελλός, αναπαράγει και εδώ παλαιότερες δοξασίες για την επίδραση των φάσεων της Σελήνης στην εμφάνιση των κρίσεων, επιχειρεί ωστόσο να υιοθετήσει μια ορθολογικότερη εξήγηση της σχέσης αυτής. Τέλος, κατά την Υστεροβυζαντινή Περίοδο, σημαντικός εκπρόσωπος της ιατρικής υπήρξε ο Ιωάννης Ζαχαρίας Ακτουάριος, τίτλος που σήμαινε τον προσωπικό ιατρό του Αυτοκράτορα. Ο Ιωάννης ανακεφαλαιώνει τις παλαιότερες αντιλήψεις, υιοθετεί την άποψη πως ο εγκέφαλος είναι η έδρα των αισθήσεων και της κίνησης, καθώς και την Ιπποκρατική αντίληψη ότι η επιληψία οφείλεται σε απόφραξη από διαταραχή των χυμών. Αναγνωρίζει και αυτός τα τρία είδη επιληψίας, όπως αναφέρονται από παλαιότερους συγγραφείς (11).

Όπως αναφέρθηκε, η Βυζαντινή περίοδος χαρακτηρίζεται από στασιμότητα, όσον αφορά τουλάχιστον την κατανόηση της επιληψίας. Οι συγγραφείς, καθ' όλη τη διάρκεια του βυζαντινού κόσμου, αναπαράγουν και υιοθετούν τις απόψεις και τις αντιλήψεις του Αρχαίου Κόσμου, όπως αυτές διαμορφώθηκαν έως την Υστερορωμαϊκή εποχή, ενδεχομένως και κατά τους πρώτους αιώνες της Πρωτοβυζαντινής Περιόδου. Δεν θα πρέπει να αγνοείται όμως το γεγονός πως η στασιμότητα αυτή ήταν, εν μέρει τουλάχιστον, απόρροια της δυσκολίας απογαλακτισμού από την επιρροή που ασκούσε η Αυθεντία της Αρχαιότητας, επιρροή από την οποία ακόμα και ο Δυτικός κόσμος απογαλακτίστηκε πολύ αργότερα. Αποτελούσε, ωστόσο, και ένα σχεδόν επίτευγμα μέσα σε ένα κόσμο που οπισθοδρομούσε προς την αμάθεια και τις προκαταλήψεις. Η επικράτηση τέτοιου είδους προκαταλήψεων δεν αφορούσε μόνο τους πολιτισμούς γύρω από το Βυζάντιο, αλλά και την ίδια τη Βυζαντινή κοινωνία, ακόμα και στα υψηλότερα στρώματά της, όπως γίνεται ιδιαίτερα φανερό από τις περιγραφές χρονικογράφων για πάσχοντες από επιληψία, όπως ο Αυτοκράτορας Μιχαήλ Δ΄ ο Παφλαγών.

Ο Μιχαήλ Δ΄ ο Παφλαγών ανήλθε στο θρόνο μέσα από τις μηχανορραφίες του αδερφού του Ιωάννη Ορφανοτρόφου, ευνούχου της Αυτοκρατορικής Αυλής. Ο Ιωάννης Ορφανοτρόφος ευνόησε την ανάπτυξη ερωτικής σχέσης μεταξύ του νεαρού Μιχαήλ και της κατά πολύ μεγαλύτερης ηλικιακά Αυτοκράτειρας Ζωής Πορφυρογέννητης. Το παράνομο ζευγάρι, με τη βοήθεια του ευνούχου, δηλητηρίασε και τελικά έπνιξε τον σύζυγο της Αυτοκράτειρας, τον Ρωμανό Γ΄ Αργυρό. Δωροδοκώντας τον Πατριάρχη, τελέστηκε την ίδια ημέρα ο γάμος του ζευγαριού και ο Μιχαήλ ανακηρύχθηκε αυτοκράτορας.

Ο Μιχαήλ Ψελλός αναφέρει πως ο αυτοκράτορας εμφάνιζε συχνά βίαιες κινήσεις της κεφαλής, βολβοστροφή και πτώση στο έδαφος με σπασμούς. Η αυτοκρατορική συνοδεία ήταν επιφορτισμένη με το να παρακολουθεί τον Αυτοκράτορα για τυχόν ενδείξεις επικείμενης επιληπτικής κρίσης και να κρύβουν τον Αυτοκράτορα από την κοινή θέα μέσω ενός παραβάν, όταν ο Αυτοκράτορας εμφάνιζε επιληπτικές κρίσεις. Σύμφωνα με ιστορικούς της εποχής, ο Αυτοκράτορας απέδιδε την εμφάνιση της νόσου στο έγκλημα που είχε διαπράξει για την άνοδό του στο θρόνο. Για τον λόγο αυτό, σύμφωνα με τον Ψελλό και τον Ζωναρά, απέφευγε τις επαφές με τη γυναίκα

του, ενώ προσευχόταν συνεχώς και προέβαινε σε δωρεές για φιλανθρωπικούς λόγους σε εκκλησίες και μονές. Καλούσε ασκητές από την έρημο, έπλενε τα πόδια τους και τους άφηνε να κοιμηθούν στην αυτοκρατορική κλίνη, ενώ ο ίδιος κοιμόταν στο πάτωμα. Στην προσπάθεια εξιλέωσής του, ο Αυτοκράτορας έλουζε και αγκάλιαζε λεπρούς. Στο τέλος της ζωής του ο Αυτοκράτορας αποσύρθηκε σε μοναστήρι, μια κοινή πρακτική της εποχής. Σύμφωνα με τον χρονικογράφο της εποχής Ζωναρά, οι άνθρωποι απέδιδαν τις κρίσεις του σε δαιμονική κατάληψη, λόγω της ανήθικης συμπεριφοράς του. Ο Σκυλιτζής και ο Μιχαήλ Γλύκας αναφέρουν πως τον αυτοκράτορα καταλάμβαναν δαίμονες. Από την άλλη πλευρά, ο χρονικογράφος Κωνσταντίνος Μανασσής αναφέρει πως κάποιοι θεωρούσαν τις κρίσεις του Αυτοκράτορα αποτέλεσμα φυσικών αιτιών, ενώ άλλοι έβλεπαν σε αυτές δαιμονικά αίτια. Τέλος, και ο ιστορικός Μιχαήλ Ατταλιάτης αναφέρει πως ο Αυτοκράτορας έπασχε από «επιληψία» (12).

Από τα παραπάνω διαφαίνεται πως η νόσος του Αυτοκράτορα θεωρούνταν από πολλούς και προφανώς και από τον ίδιο τον Αυτοκράτορα ως θεϊκή τιμωρία για το έγκλημα που είχε διαπράξει στο παρελθόν. Ωστόσο, πολλοί χρονικογράφοι της εποχής, αντανακλώντας πιθανώς τα πιο μορφωμένα στρώματα της τότε κοινωνίας αναφέρουν και αναγνωρίζουν στις κρίσεις αυτές φυσικά αίτια.

Αραβικός κόσμος

Ο αραβικός κόσμος γνωρίζει την ακμή του παράλληλα με την ακμή του βυζαντινού κόσμου. Οι αραβικές μεταφράσεις των αρχαίων ελληνικών κειμένων τροφοδοτούν μια άνοιξη των γραμμάτων στον Αραβικό κόσμο. Στα πλαίσια αυτά, οι Άραβες ιατροί της εποχής εκφράζουν για την επιληψία απόψεις που απηχούν τις αντιλήψεις του αρχαίου ελληνικού κόσμου, αναμειγμένες με δοξασίες της εποχής.

Ο Abu al-Qasim Khalaf ibn Abbas Al-Zahrawi (936-1013 μ.Χ.), γνωστός ως Αμπουλκασής, αναγνωρίζει πέντε αίτια της επιληψίας. Τα τέσσερα αφορούν τους χυμούς της Ιπποκρατικής θεώρησης, ενώ το πέμπτο αφορά την επίδραση ενός εξωτερικού παράγοντα, των δαιμόνων. Ωστόσο, αξίζει να αναφερθεί, ότι παρά τις προκαταλήψεις αυτές, ο Αμπουλκασής κάνει σημαντικές παρατηρήσεις για την τραυματική επιληψία, σχετίζοντας ορθώς τα κατάγματα του κρανίου και τη συμπίεση του εγκεφάλου με την νόσο. Ο Ali ibn Abbas al-Majusi, γνωστός ως Μασούντι, τον 10ο αιώνα αναφέρει πως η τραυματικής αρχής επιληψία μπορεί να οφείλεται σε απόφραξη του εγκεφάλου που οφείλεται στην συμπίεση από τα κατάγματα του κρανίου. Ο γνωστός Αβικέννας, το πλήρες όνομα του οποίου ήταν Abu Ali Sina Balkh (981 – 1037 μ.Χ.), υιοθετεί ως αίτιο της νόσου την απόφραξη των χυμών, μένοντας στα πλαίσια της Ιπποκρατικής παράδοσης. Τέλος ο Κωνσταντίνος ο Αφρικανός (1020 – 1087 μ.Χ.), μεταφραστής ιατρικών κειμένων, παροτρύνει τους γονείς να φέρουν στην εκκλησία το πάσχον παιδί την ημέρα της Πεντηκοστής, ενώ αναφέρει και ξόρκια που πρέπει να διαβάζονται στο αυτί του παιδιού για να διαταχθεί

ο δαίμονας να εξέλθει του ασθενούς. Προτείνει τη μέθοδο αυτή για να διαχωριστεί αν ο ασθενής πάσχει από επιληψία ή είναι δαιμονισμένος (10).

Εμφανές είναι πως και ο Αραβικός κόσμος την εποχή αυτή αδυνατεί να ξεφύγει από τα πλαίσια της Ιπποκρατικής παράδοσης και τις προκαταλήψεις της εποχής. Η επαφή των Αράβων με την αρχαία ελληνική σκέψη και τον βυζαντινό κόσμο έδωσε μια ώθηση στην καλλιέργεια των γραμμάτων, ωστόσο το κύρος του Αρχαίου κόσμου παρέμενε ακόμα αξεπέραστο και η Αυθεντία του αναμφισβήτητη. Η επιρροή των θρησκευτικών προκαταλήψεων είναι σημαντική και εμφανίζεται στο έργο ακόμα και διακεκριμένων ιατρών της εποχής. Οι αντιλήψεις αυτές, κοινές στους τότε πολιτισμούς, θα ανατραπούν και θα ξεπεραστούν τελικά στη Δύση. Αυτή, αρχικά, θα γονιμοποιηθεί από τον αρχαίο ελληνικό πολιτισμό για να επιτύχει τελικά να τον ξεπεράσει και να οδηγήσει τον ανθρωπότητα σε μια νέα εποχή. Η γονιμοποίηση και η εξέλιξη των ιδεών αντικατοπτρίζεται ιδιαίτερα έντονα στις απόψεις και τη θεραπεία της επιληψίας, όπως θα φανεί παρακάτω, δικαιώνοντας τον αρχικό ισχυρισμό, ότι οι αντιλήψεις για τη νόσο αποτελούν το βαρόμετρο ενός πολιτισμού που ανακλά την επιστημονική και κοινωνική του πρόοδο.

Ευρωπαϊκός κόσμος

Η εξέλιξη των αντιλήψεων σχετικά με την επιληψία στο Δυτικό κόσμο μπορεί να διακριθεί χρονικά σε τρεις περιόδους: τους χρόνους του Μεσαίωνα και της Αναγέννησης, την εποχή του Διαφωτισμού και τέλος τους δύο τελευταίους αιώνες του σύγχρονου κόσμου. Κάθε εποχή χαρακτηρίζεται από την επικράτηση μιας κύριας αντίληψης για την επιληψία, ενώ οι επιρροές άλλων απόψεων κυμαίνονται με το πέρασμα του χρόνου. Σχηματικά, στο Μεσαίωνα επικρατούν συντριπτικά απόψεις για την επιληψία πλήρεις δεισιδαιμονιών και θρησκευτικών προκαταλήψεων, ενώ η επιρροή της Καθολικής Εκκλησίας είναι αδιαμφισβήτητη. Εκτός από δαιμονική κατάληψη, θεωρείται επίσης και ως σημείο υψηλής νοημοσύνης και προφητικής ικανότητας. Ο απλός κόσμος αναζητεί τη θεραπεία του μέσω Ιερών Λειψάνων, ενώ το πασίγνωστο *Malleus Mallificarum*, το βιβλίο που ασχολείται με τη μαγεία και την καταπολέμησή της, θεωρεί την επιληψία ως σημείο μαγείας, με τραγικό αποτέλεσμα το θάνατο πολλών επιληπτικών με την κατηγορία της μαγείας. Οι ιατροί των Μεσαιωνικών χρόνων ανατρέχουν κυρίως στον Γαληνό, για μια πιο επιστημονική προσέγγιση της νόσου, χωρίς ωστόσο να πρωτοτυπούν, ενώ οι θεραπείες που προτείνουν έχουν μια έντονη μαγικό-θρησκευτική χροιά. Η εποχή του Διαφωτισμού χαρακτηρίζεται από νέες αντιλήψεις, η επιληψία προσεγγίζεται ξανά ως μια νόσος με φυσικά αίτια, ωστόσο η έλλειψη ακόμα των κατάλληλων επιστημονικών εργαλείων και μεθόδων εμποδίζει την κατανόηση αυτής και οι επικρατούσες θεωρίες αποτελούν μια μείξη παλαιότερων, Ιπποκρατικών κυρίως, αντιλήψεων και των νεοεμφανιζόμενων επιστημονικών θεωριών και γνώσεων. Τέλος, η κατανόηση και η θεραπεία της επιληψίας, γνώρισε και γνωρίζει τρομερή πρόοδο τα τελευταία 200 χρόνια, και κυρίως κατά τον 20ο αιώνα, με τις εντυπωσιακές επιστημονικές και

τεχνολογικές ανακαλύψεις της εποχής, που έδωσαν νέα ώθηση στην κατανόηση και τη θεραπεία της. Οι αιώνες αυτοί είναι και οι πρώτοι στην ιστορία της επιληψίας, όπου εμφανίζονται πραγματικά αποτελεσματικές θεραπείες για αυτήν, αλλάζοντας για πάντα τη μοίρα των πασχόντων, που παρέμενε ίδια για χιλιάδες χρόνια.

Μεσαίωνας και Αναγέννηση

Όπως αναφέρθηκε, ο Μεσαίωνας στη Δύση είναι μια σκοτεινή εποχή για τις επιστήμες και επομένως για την επιληψία. Κατά τα πρώιμα χρόνια του Μεσαίωνα, οι ιατροί της Δύσης αντλούν ακόμα από την αρχαιότητα. Ο Cassius Felix, ιατρός της Αφρικανικής Σχολής, αναπαράγει παλαιότερες απόψεις του Ελληνορωμαϊκού κόσμου για την ταξινόμηση της επιληψίας σε τρία είδη: ως προερχόμενη από τον εγκέφαλο, τον στόμαχο και τα κάτω άκρα του σώματος.

Οι επόμενοι σκοτεινοί αιώνες στη Δύση, με την τρομακτική υποχώρηση του πολιτισμού, δεν θα αφήσουν ουσιαστικά περιθώρια για μια επιστημονική προσέγγιση της νόσου και οι θρησκευτικές δοξασίες θα επικρατήσουν. Μόνο πολύ αργότερα, θα αρχίζουν να εμφανίζονται στη Δύση ιατροί με ευρύτερο κύρος, που θα ξαναμιλήσουν για τη νόσο, αναπαράγοντας αρχικά τις αρχαίες απόψεις, αναμειγμένες με τις προλήψεις του Μεσαίωνα, σταδιακά όμως αναζητώντας μια νέα προσέγγιση για την ερμηνεία της νόσου.

Έτσι, χαρακτηριστικά, ο Arnold από τη Villanova (1240-1311) στο βιβλίο του *De Epilepsia* θα συσχετίσει την επιληψία με διάφορους αστερισμούς και κυρίως με τη Σελήνη. Ωστόσο, σε άλλο έργο του, στο *Brevarium*, χρησιμοποιεί την Ιπποκρατική θεώρηση περί χυμών για να ερμηνεύσει τη νόσο, ενώ οι διάφορες θεραπείες που προτείνει αποτελούν ένα συνδυασμό ιπποκρατικών θεραπειών και μαγικών αντιλήψεων. Αντιστοίχως, ο Bernard του Gordon, την ίδια περίπου εποχή προτείνει ως θεραπεία την ανάγνωση από ιερείς αποσπασμάτων του Ευαγγελίου, σχετικών με δαιμονική κατάληψη, και προτείνει στους ασθενείς του να φέρουν πάνω τους, ως φυλαχτά, τέτοια αποσπάσματα. Άλλοι σημαντικοί ιατροί της εποχής, όπως ο John του Gaddesden, ο Giovanni Michele Savonarola της Πάντοβα, και ο Matthaëus Platearius, ιατρός της σχολής του Σαλέρνο, παραμένουν στα πλαίσια της κληρονομιάς του Γαληνού, αναπαράγοντας την ταξινόμησή του για τη νόσο, με διάφορες παραλλαγές και υιοθετώντας την Ιπποκρατική αντίληψη περί χυμών, προκειμένου να ερμηνεύσουν τα αίτια της (10).

Η εποχή της Αναγέννησης χαρακτηρίζεται από την αναζωπύρωση του ερευνητικού πνεύματος και του επιστημονικού ενδιαφέροντος. Η επιληψία, ως το βαρόμετρο της επιστημονικής γνώσης, δείχνει την ευαισθησία της σε αυτή την αλλαγή νοοτροπίας. Αποτελεί ένα μόνιμο ενδιαφέρον θέμα των ιατρών της εποχής αυτής και πάρα πολλοί σημαντικοί ιατροί και ερευνητές επιχειρούν να την κατανοήσουν εκ νέου απομακρυνόμενοι σταδιακά από τις παλαιότερες προλήψεις και δεισιδαιμονίες.

Διάφοροι γιατροί την περίοδο αυτοί αρχίζουν να διαφοροποιούνται από τις απόψεις του Γαληνού, ενώ άλλοι, όπως ο Andreas Caesalpinus, Ιταλός φυσικός φιλόσοφος (1519-1603), προβληματίζονται για τον τρόπο διαχωρισμού μιας αληθούς επιληπτικής κρίσης από μια δαιμονική κατάληψη. Ο Παράκελσος (Philip von Hohenheim, 1493-1541) επιχειρεί να ερμηνεύσει την επιληψία μέσα από τη δική του θεωρία σχετικά με την ανθρώπινη φύση και την κατασκευή του σώματος, διαφοροποιούμενος έτσι σημαντικά από τις για χιλιετίες επικρατούσες Ιπποκρατικές θεωρίες. Την ίδια εποχή, άλλοι ιατροί, μεταξύ αυτών και ο γνωστός μαθητής του Vesalius, Levinus Lemnius, τονίζουν τα φυσικά αίτια της επιληψίας και παροτρύνουν τους ανθρώπους της εποχής τους να μην τρομάζουν από τους επιληπτικούς ασθενείς και να μην τους αποφεύγουν. Λίγο αργότερα, ο ιατρός του Καρόλου Γ' της Γαλλίας, Charles Le Pois (1563-1636) κάνει τη ρηξικέλευθη παρατήρηση πως η επιληψία προέρχεται αποκλειστικά από το κεφάλι (και όχι από άλλα όργανα, όπως ήθελε η έως τότε αντίληψη που πήγαζε από τις απόψεις του Γαληνού) και γίνεται αρχικά αισθητή σε ένα μέρος του σώματος πριν γενικευθεί και ο ασθενής χάσει τις αισθήσεις του.

Στην προσπάθειά τους να κατανοήσουν με φυσικά αίτια τη νόσο, άλλοι γιατροί προτείνουν άλλες θεωρίες. Ιατροί, όπως οι Γάλλοι Joannes Ambianus Fernelius (1497 – 1558) και Joseph Du Chesne, ο Δανός Volcher Coiter (1534–1600) και ο Βρετανός Francis Glisson (1597-1677) υποστηρίζουν πως η νόσος προκαλείται από δηλητηριώδεις ατμούς που προσβάλλουν τον εγκέφαλο, απορρίπτοντας την παλαιότερη μεσαιωνική αντίληψη περί μεταδοτικότητας της νόσου. Στα ίδια πλαίσια ο Jean Taxil, ιατρός από το Arles, στο δίτομο έργο του αναφέρει πως η αποτυχία ανεύρεσης σημαντικής ποσότητας υγρασίας στις κοιλίες, όπως ήθελαν οι παλαιότερες αντιλήψεις, σε νεκροτομές ασθενών με επιληψία, τον οδηγεί στο συμπέρασμα πως η νόσος οφείλεται σε δηλητηριώδεις ουσίες που προσβάλλουν τον εγκέφαλο. Από την άλλη, ο Ελβετός ιατρός Johann Jacob Werfer (1620–1695) απορρίπτει τη θεωρία των δηλητηριωδών ατμών και, εν αντιθέσει, υποστηρίζει πως οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν μια προσπάθεια του εγκεφάλου να απαλλαγεί από την παρουσία αυτών και, επομένως, αποτελεί μια φυσιολογική αντίδραση.

Η παραγωγή θεωριών δεν σταματάει εκεί. Ο Δανός ιατρός Franciscus Sylvius (1614-1672) αποδίδει την νόσο στις ζωϊκές δυνάμεις που είναι απαραίτητες για τις κινητικές και αισθητικές λειτουργίες, ενώ ο Thomas Willis (1621–1675) υιοθετεί την ύπαρξη ενός *συνδέσμου σπασμών* (*spasmodic copula*), ο οποίος όταν περνάει από το αίμα σε έναν ευαίσθητο εγκέφαλο προκαλεί την έκρηξη των ζωικών δυνάμεων του εγκεφάλου και την πρόκληση σπασμών.

Τέλος, διάφοροι ερευνητές περιγράφουν περιστατικά επιληψίας και τα νεκροτομικά τους ευρήματα, τροφοδοτώντας τις επιστημονικές έριδες για τα αίτια της νόσου. Μεταξύ αυτών να αναφέρουμε την παρατήρηση του Joannes Rhodius (1587-1659) για την ύπαρξη ενός σαρκώδους όγκου στην κοιλία του εγκεφάλου ενός επιληπτικού ασθενή, ο οποίος προκαλούσε πίεση στο περιβάλλον παρέγχυμα. Επίσης, ο Felix Plater (1536–1617) περιγράφει έναν νεαρό ασθενή, ο οποίος εμφάνισε αρχικά

κεφαλαλγία, αϋπνία και γνωσιακή έκπτωση για να αναπτύξει τελικά συχνές επιληπτικές κρίσεις πριν καταλήξει. Η νεκροτομή ανέδειξε την παρουσία ενός όγκου στο πρόσθιο τμήμα του εγκεφάλου.

Ωστόσο, δεν είναι μόνο οι νεκροτομές που επανεμφανίζονται στην ιστορία της ιατρικής, ρίχνοντας φως στα αίτια της νόσου. Οι πειραματικές μέθοδοι αρχίζουν να εφαρμόζονται στις νεοεμφανιζόμενες επιστήμες και φυσικά η ιατρική δεν μπορεί να αποτελεί εξαίρεση. Στα πλαίσια αυτά, ο Charles Drelincourt (1633-1694) είναι ο πρώτος που κατάφερε να προκαλέσει επιληπτικούς σπασμούς πειραματικά, εισάγοντας μια βελόνα στην τέταρτη κοιλία του εγκεφάλου ενός σκύλου (10).

18ος – 19ος αιώνας και Σύγχρονη Εποχή

Ο 18ος και ο 19ος αιώνας σηματοδοτούν την αποδέσμευση από τις θεωρίες του παρελθόντος και την είσοδο σε μια επιστημονικότερη προσέγγιση της νόσου. Αποτελούν τον προθάλαμο της σύγχρονης εποχής με την αλματώδη τεχνολογική πρόοδο και την ραγδαία εξέλιξη της κατανόησης μας για την νόσο. Οι επιστήμονες της εποχής αυτής, αποδεσμεύονται από τις παλαιότερες αντιλήψεις και καλλιεργούν νέες θεωρίες, βασισμένες στα έως τότε γνωστά ευρήματα, καθώς και σε πειραματικές επαληθεύσεις των θεωριών που αναπτύσσονται. Σημαντικό ρόλο στην εξέλιξη της γνώσης έπαιξε η ίδρυση νοσοκομείων σύγχρονης μορφής, αρχικά στην Γαλλία και κατόπιν σε όλη τη Δυτική Ευρώπη, κάτι που επέτρεψε τη συστηματική καταγραφή και παρακολούθηση επιληπτικών ασθενών και την εξαγωγή λεπτομερών συμπερασμάτων που προερχόταν από τέτοιες μακροχρόνιες παρατηρήσεις μεγάλου πλήθους ασθενών. Χαρακτηριστικό της εποχής αυτής, που φανερώνει και την αποκάθαρση της επιστήμης γενικότερα από παλαιότερες δοξασίες, είναι πως η νόσος αντιμετωπίζεται πλέον αμιγώς επιστημονικά και εκλείπουν εντελώς παλαιότερες δεισιδαιμονικές προσεγγίσεις, ενώ οι ασθενείς αντιμετωπίζονται αποκλειστικά ως αυτό που πραγματικά είναι, δηλαδή ως πάσχοντες συνάνθρωποι.

Τον 18ο αιώνα, ο διάσημος Δανός Herman Boerhaave (1668-1738) και οι μαθητές του θέτουν τις βάσεις για μια αμιγώς επιστημονική κατανόηση της επιληψίας, αν και υιοθετούν ακόμα την πανάρχαια ταξινόμηση του Γαληνού. Ιατροί της Γαλλικής Σχολής, που τον επόμενο αιώνα θα διαδραματίσει προεξάρχοντα ρόλο, θα προτείνουν ως μηχανισμό πρόκλησης των κρίσεων τις συναισθηματικές καταστάσεις και την επίδραση αυτών στην καρδιακή λειτουργία και, μέσω αυτής, στην παροχή αίματος στον εγκέφαλο. Αντίστοιχα, Βρετανοί ιατροί, όπως ο Thomas Beddoes (1760–1808) και ο William Cullen (1712–1790), δημοσιεύουν εκτενείς παρατηρήσεις σχετικά με τη νόσο, προλειαίνοντας το έδαφος για τις κατοπινές εξελίξεις. Τέλος, αξίζει να αναφερθούν οι παρατηρήσεις του Ιταλού Felice Gaspar Ferdinand Fontana (1730–1803), ο οποίος πειραματιζόταν με ηλεκτρικό ερεθισμό του εγκεφαλικού φλοιού και παρατήρησε πως σπασμοί μπορούν να προκληθούν από πίεση του εγκεφάλου και όχι της σκληράς μήνιγγας, όπως εσφαλμένα θεωρούνταν ως τότε (10).

Ο 19ος αιώνας αναγάγει τη Νευρολογία σε ξεχωριστή επιστήμη και η ίδρυση του πρώτου νοσοκομείου στη Γαλλία, το 1857, δίνει νέα ώθηση στη μελέτη της νόσου. Ιατροί, όπως ο Jean-Étienne Dominique Esquirol (1772–1840), ο Antoine Baron de Portal (1742–1832) και ο Théodore Herpin (1799–1865), δημοσίευσαν τις εκτενείς παρατηρήσεις τους από μεγάλες σειρές ασθενών και νεκροτομικών ευρημάτων, προτείνοντας κατηγοριοποιήσεις και μηχανισμούς της νόσου. Άλλοι ιατροί, όπως ο Francois-Emmanuel Foderé (1764–1835) και ο Bénédict Augustin Morel (1809–1879) ασχολούνται με τις συμπεριφορικές και ψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου, όπως η επιληπτική μανία και τα χαρακτηριστικά της «επιληπτικής» προσωπικότητας. Στην ίδια κατεύθυνση ο Jules Falret (1824–1902) κατατάσσει τις ψυχικές διαταραχές σε τρεις κατηγορίες: όσες σχετίζονται άμεσα με την κρίση, όσες απαντώνται στα μεσοκριστικά διαστήματα (επιληπτικός χαρακτήρας) και σε πιο μακροπρόθεσμες διαταραχές, όπως η επιληπτική παράνοια, ενώ ο ίδιος περιέγραψε αναλυτικά τις σύνθετες εστιακές κρίσεις και τους αυτοματισμούς.

Στην ίδια κατεύθυνση, η Βρετανική Σχολή ασχολήθηκε και αυτή με τις ψυχιατρικές εκδηλώσεις της νόσου και ιδιαίτερα της εστιακής επιληψίας, όρο που καθιέρωσε ο James Cowles Prichard (1786–1848). Οι αυξανόμενες γνώσεις ανατομίας και φυσιολογίας οδήγησαν σε νέες υποθέσεις για το μηχανισμό γένεσης της νόσου και την εμπλοκή του φλοιού σε αυτόν. Ο Richard Bright (1789–1858) συνδυάζοντας ανατομικά δεδομένα με κλινικές εκδηλώσεις κατέληξε στο ρόλο του φλοιού του εγκεφάλου στη γέννηση των κρίσεων, ενώ ο Robert Bentley Todd (1809–1860) μέσω πειραματικών παρατηρήσεων σημείωσε τη σημασία των εγκεφαλικών ημισφαιρίων στην εμφάνιση των σπασμών, ενώ περιέγραψε και την πάρεση ή παράλυση άκρου μετά από κρίση, γνωστή και σήμερα ως πάρεση ή παράλυση Todd. Διάφοροι σπουδαίοι ιατροί της Βρετανικής Σχολής, όπως ο John Simon (1816–1904), ο John Russell Reynolds (1828–1896) και ο Samuel Wilks (1824–1911) με τις παρατηρήσεις τους επικεντρώνουν την προσοχή στο φλοιό και την φαιά ουσία του εγκεφάλου ως τόπο γέννησης των επιληπτικών κρίσεων, ενώ άλλοι ιατροί περιγράφουν λεπτομερώς κάθε κλινική εκδήλωση της νόσου. Χαρακτηριστικά, ο William Richard Gowers (1845–1915) περιγράφει 3000 περιστατικά επιληψίας, καλύπτοντας μέσα στο έργο του όλες τις πιθανές κλινικές εκδηλώσεις της νόσου. Σε παρόμοια πλαίσια κινήθηκαν και ιατροί και ερευνητές στη Δανία και τη Γερμανία, συνδυάζοντας κλινικά, ανατομικά και ερευνητικά δεδομένα για να τεκμηριώσουν διάφορους μηχανισμούς πρόκλησης κρίσεων. Μεταξύ αυτών αξίζει να αναφέρουμε τους Karl Friedrich Burdach (1776–1847), Adolf Kussmaul (1822–1902), Wilhelm Griesinger (1817–1868) και τον Δανό Jacobus Schroeder van der Kolk (1797–1862). Καθόλου τυχαία, την ίδια εποχή νέες θεραπείες προτείνονται για την νόσο, στηριγμένες σε ερευνητικά δεδομένα, ενώ κάνει την εμφάνισή του, το 1857, η πρώτη πραγματικά αντιεπιληπτική ουσία, το βρωμιούχο κάλιο, που εισηγήθηκε ο Edward Sieveking της Βρετανικής Σχολής, ενώ ο John Russel Reynolds συνιστούσε μεταξύ άλλων την εισπνοή χλωροφορμίου για έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Την ίδια εποχή χρησιμοποιείται και η χειρουργική θεραπεία με τρυπανισμό, με γνωστότερο εκπρόσωπο τον Paul Broca (1824–1880).

Η εποχή αυτή τελειώνει με μια μεγάλη φυσιολογία της επιληψίας, που έθεσε τις βάσεις για την κατοπινή εξέλιξή της, τον John Hughlings Jackson (1835–1911). Ο Jackson βάσισε τις παρατηρήσεις του σε κλινικά και ανατομικά δεδομένα. Συνέλαβε και πρότεινε την άποψη πως οι επιληπτικές κρίσεις γεννιούνται πρωτίστως στις έλικες και, δευτερευόντως, στο ραβδωτό σώμα από κάποια εντοπισμένη στην περιοχή βλάβη που αλλάζει τη φυσιολογία της, ενώ ορισμένοι παράγοντες προκαλούν την ενεργοποίηση της βλάβης και την πυροδότηση της επιληπτικής κρίσης. Οι απόψεις του Jackson, που στηρίχθηκαν, όπως αναφέρθηκε σε δεδομένα από κλινικές και ανατομικές παρατηρήσεις, επαληθεύθηκαν και πειραματικά την ίδια εποχή από τους Gustav Theodor Fritsch (1837–1927) και Eduard Hitzig (1839–1907), οι οποίοι περιγράφουν την πρόκληση επιληπτικών κρίσεων μέσω ηλεκτρικού ερεθισμού του φλοιού του εγκεφάλου σκύλων (13). Ο Jackson πρότεινε τρία επίπεδα οργάνωσης του νευρικού συστήματος και κατηγοριοποίησε τις κρίσεις και τα συμπτώματα που σχετίζονται με αυτές αναλόγως του επιπέδου που γεννούνται και ακολούθως εξαπλώνονται. Διατύπωσε την ιδέα πως η εκφόρτιση των περιοχών οδηγεί σε απώλεια της λειτουργικότητάς τους, πράγμα που ερμηνεύει τις παρατηρούμενες δυσλειτουργίες. Έθεσε έτσι σαφώς το θεωρητικό υπόβαθρο για τη σύγχρονη ερμηνεία και κατανόηση των επιληπτικών κρίσεων (10).

Ο 20ος αιώνας, με την ραγδαία τεχνολογική πρόοδο που σημειώνεται κατά τη διάρκειά του, θα δώσει στους επιστήμονες νέα εργαλεία και μεθόδους για να ερευνήσουν τα αίτια και την αντιμετώπιση της νόσου. Η τελειοποίηση αυτών θα δώσει πολύτιμες πληροφορίες και νέες θεωρίες αναβαθμίζουν την μελέτη της επιληψίας σε ξεχωριστή επιστήμη που θα συνδυάζει τις γνώσεις που προκύπτουν από όλους τους τομείς της επιστήμης: από τη βιολογία και τη γενετική ως την πληροφορική και τη γεωλογία.

Αρχικά, ο διάσημος Ισπανός ιστολόγος Santiago Ramon y Cajal (1852–1934), μελετώντας τη μικροσκοπική δομή του νευρικού συστήματος, περιέγραψε επαρκώς τη δομή των νευρώνων και των νευρωνικών συνάψεων, ενώ, το 1914 ο Dale (1875–1968) περιέγραψε τον πρώτο νευροδιαβιβαστή, την ακετυλχολίνη, ανακαλύψεις που αποτέλεσαν ορόσημα στη μελέτη της νόσου (14). Την ίδια εποχή, θα πρέπει να αναφερθεί το έργο των William G. Lennox (1884–1960) και Stanley Cobb (1887–1968), που μελέτησαν τις επιδράσεις διαφόρων παραγόντων στη γέννηση των επιληπτικών κρίσεων (15). Μια έκρηξη ερευνητικών και πειραματικών δεδομένων και παρατηρήσεων οδήγησε σε ακόμα λεπτότερες ερμηνείες των μηχανισμών της νόσου. Την δεκαετία του 1940 οι H. Jasper (1906-1999) και J. Kershmann αποδεικνύουν ως έδρα των ψυχοκινητικών κρίσεων τους κροταφικούς λοβούς. Την ίδια εποχή ο Dawson καταγράφει για πρώτη φορά σωματοαισθητικά προκλητά δυναμικά μέσω ηλεκτροδίων τοποθετημένων στο κρανίο ασθενών (16), ενώ λίγο αργότερα ανακαλύπτεται το γ-αμινοβουτυρικό οξύ (GABA) (17).

Η εποχή μετά τα μέσα του αιώνα με την έκρηξη της τεχνολογικής προόδου έδωσε νέα μέσα και δυνατότητες για τη μελέτη της νόσου. Η χρήση βίντεο για την καταγραφή επιληπτικών κρίσεων έλυσε τα χέρια των ερευνητών στην μελέτη και ταξινόμηση των

επιληπτικών κρίσεων, καταλύοντας τους περιορισμούς που επέβαλλε το απρόβλεπτο της έναρξης και οι πολλές φορές ελάχιστη διάρκεια του φαινομένου (18). Η βελτίωση των μέσων έδωσε τη δυνατότητα για λεπτομερέστετες παρατηρήσεις σε μικροσκοπικό επίπεδο σχετικά με τις διεργασίες σε κυτταρικό επίπεδο (19, 20) και οδήγησε σε νέες καινοτόμες θεωρίες για την βλαπτική επίδραση της παρατεταμένης διέγερσης των νευρικών κυττάρων (excitotoxicity) (21, 22) και των φαινομένων της συναπτικής αναδιοργάνωσης και του sprouting (ανάπτυξη νέων νευρικών απολήξεων και δημιουργία νέων συνάψεων) (23, 24).

Η ερευνητική δραστηριότητα γύρω από την επιληψία, ιδιαίτερα στο δεύτερο μισό του 20ου αιώνα με την τελειοποίηση των τεχνικών μέσων, γνώρισε έντονη άνθηση και η βιβλιογραφία βρήκε επιστημονικών ανακαλύψεων και δημοσιεύσεων σχετικά με την επιληψία σε διάφορους τομείς, η λεπτομερής καταγραφή των οποίων ξεφεύγει από τους στόχους του παρόντος έργου. Εκ των ανακαλύψεων και των μέσων που άλλαξαν το τοπίο και τις μεθόδους διερεύνησης της επιληψίας αξίζει να αναφερθεί ιδιαίτερα το ηλεκτροεγκεφαλογράφημα, οι απεικονιστικές τεχνικές (δομικές και λειτουργικές) και οι εξελίξεις στην γενετική.

Οι πρώτες παρατηρήσεις και καταγραφές της ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων έγιναν στις αρχές του 20ου αιώνα. Αρχικά ο Pavel Yurevich Kaufman (1877–1951) παρατήρησε τις ηλεκτρικές αλλαγές που παρατηρούνται στον εγκέφαλο κατά τη διάρκεια πειραματικής πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων, ενώ την ίδια χρονιά ο Ουκρανός Vladimir Vladimirovich Pravdich-Neminsky (1879-1952) δημοσίευσε τις πρώτες ηλεκτροεγκεφαλογραφικές καταγραφές και προκλητά δυναμικά από θηλαστικό (σκύλο). Ο Napoleon Cybulski (1854–1919) δημοσιεύει το 1914 τις πρώτες φωτογραφίες ηλεκτροεγκεφαλογραφικής καταγραφής δυναμικών ενεργείας από σκύλο με εστιακή επιληψία (25). Τα επόμενα χρόνια η μελέτη και η χρήση της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας γενικεύεται. Εμβληματική και πρωτοπόρα μορφή της μελέτης του ΗΕΓ είναι ο Γερμανός Hans Berger (1873–1941), ο οποίος μπορεί να θεωρηθεί και ως ο πατέρας της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας. Είναι ο πρώτος που καταγράφει ανθρώπινο ηλεκτροεγκεφαλογράφημα και ονοματίζει τις πρώτες κυματομορφές. Δημοσιεύει παρατηρήσεις για μετακριτικές καταγραφές ΗΕΓ και είναι ο πρώτος που περιγράφει τις ρυθμικές εκφορτίσεις 3 Hz των αφαιρέσεων (26-28). Το έργο του θα επεκτείνουν και θα εμπλουτίσουν οι Frederic Andrews Gibbs και William Gordon Lennox με τις παρατηρήσεις τους για τη σχέση μεταξύ των ηλεκτροεγκεφαλογραφικών ευρημάτων και των επιληπτικών κρίσεων.

Στο δεύτερο μισό του αιώνα, εμβληματική μορφή της ηλεκτροεγκεφαλογραφίας, αλλά και της επιληπτολογίας γενικότερα, υπήρξε ο Pascal Gastaut (1915–1995). Είναι αυτός που ανακάλυψε αρχικά την ενεργοποίηση του ΗΕΓ μέσω φωτεινών ερεθισμάτων, ενώ το έργο του στην ηλεκτροεγκεφαλογραφία υπήρξε μνημειώδες με τον καθορισμό και την περιγραφή πέντε βασικών ηλεκτροεγκεφαλογραφικών κυματομορφών (κύματα λάμδα, ρυθμοί π και μ, ρολάνδιες αιχμές και οπίσθιος θήτα ρυθμός) (29, 30), την περιγραφή δύο συνδρόμων που φέρουν και το όνομά του (το

σύνδρομο Gastaut, μια φωτοευαίσθητη επιληψία και τη σοβαρή επιληπτική εγκεφαλοπάθεια της παιδικής ηλικίας, το σύνδρομο Lennox-Gastaut). Μελέτησε επίσης τις κρίσεις που προκαλούνται από φωτεινά ερεθίσματα, τις αντανάκλαστικές (startle) επιληψίες, το σύνδρομο HHE (Hemiconvulsions-Hemiplegia-Epilepsy) και την καλοήγη επιληψία της παιδικής ηλικίας με ινιακές εκφορτίσεις αιχμής-κύματος (25, 31, 32). Άλλοι ερευνητές αργότερα θα ερευνήσουν και θα τεκμηριώσουν τη σημασία των αιχμών και της μορφολογίας αιχμής-κύματος και τη σχέση της με τις επιληπτικές κρίσεις (33-36). Κλείνοντας την αναφορά στην εξέλιξη της ηλεκτροφυσιολογίας, θα πρέπει να αναφερθεί η εφεύρεση της τεχνικής *Patch-Clamp* από τους Neher και Sakmann (37), η οποία επέτρεψε τη μελέτη της λειτουργίας των διαύλων ιόντων, επιφέροντας επανάσταση στην έρευνα των μηχανισμών πρόκλησης κρίσεων. Η σπουδαιότητα της τεχνικής αυτής ήταν τέτοια, ώστε οι εφευρέτες της να τιμηθούν με βραβείο Nobel.

Η εξέλιξη των απεικονιστικών τεχνικών υπήρξε τεχνολογικό επίτευγμα του 20ου αιώνα και επέτρεψαν όχι μόνο την δομική απεικόνιση του εγκεφάλου, αλλά έδωσε και πλήθος λειτουργικών πληροφοριών. Στις αρχές του αιώνα, η πνευμοκοιλιογραφία και η πνευμοεγκεφαλογραφία επέτρεψε την πρώτη απεικόνιση του κεντρικού νευρικού συστήματος με χρήση ακτίνων Χ. Ωστόσο, πραγματική πρόοδος σημειώθηκε με τη εμφάνιση αρχικά της υπολογιστικής τομογραφίας το 1972, από τον Βρετανό Godfrey Hounsfield. Νεότερες τεχνικές επέτρεψαν την απεικόνιση του νευρικού συστήματος με πρωτοφανή λεπτομέρεια. Η μαγνητική τομογραφία και η λειτουργική μαγνητική τομογραφία (fMRI), το PET και το SPECT, η MR φασματοσκοπία και η μαγνητοεγκεφαλογραφία (MEG) αποτέλεσαν τεχνολογικά επιτεύγματα που άλλαξαν για πάντα τον τρόπο μελέτης της επιληψίας. Επίσης, ο συνδυασμός μεθόδων επέτρεψε τη λειτουργική μελέτη των νευρικών δικτύων με τρόπους αδύνατους στο παρελθόν. Χαρακτηριστικό παράδειγμα συνδυασμού μεθόδων είναι η διενέργεια fMRI με ταυτόχρονη ηλεκτροεγκεφαλογραφική καταγραφή (EEG-fMRI) που παρουσιάζει σπουδαίο κλινικό και ερευνητικό ενδιαφέρον.

Τέλος, η τρομακτική εξέλιξη ενός άλλου κλάδου των βιολογικών επιστημών, της γενετικής, άλλαξε ριζικά τον τρόπο που κατανοούμε και θεραπεύουμε την επιληψία. Αν και η σχέση μεταξύ επιληψίας και κληρονομικότητας είχε γίνει αντιληπτή από παλαιά, δεν ήταν παρά στις αρχές του 20ου αιώνα που ο Herman Bernhard Lundborg (1868-1943) τεκμηρίωσε την οικογενή μορφή μιας προοδευτικής μυοκλονικής επιληψίας που περιέγραψε ο Heinrich Unverricht το 1891 (25). Ωστόσο, μόλις το 1989 επιβεβαιώθηκε η σχέση ενός επιληπτικού συνδρόμου και του χρωμοσώματος 20 (38). Έκτοτε, διάφορα επιληπτικά σύνδρομα έχουν συνδεθεί με μεταλλάξεις, κυρίως γονιδίων που σχετίζονται με διαύλους ιόντων. Οι ανακαλύψεις αυτές είχαν και αναμένεται να έχουν σημαντική επίπτωση στον τρόπο μελέτης, διάγνωσης αλλά και θεραπείας της νόσου.

Αξίζει να αναφερθεί ότι ο 19ος και 20ος αιώνας γνώρισε και τα πρώτα φάρμακα με πραγματικά αντιεπιληπτική δράση. Η πρώτη αντιεπιληπτική ουσία που

ανακαλύφθηκε ήταν το βρωμιούχο κάλιο, που εισήχθη στην κλινική πράξη από τον Sir Charles Locock (1799–1875). Αργότερα, στις αρχές του 20ου αιώνα, στην εργαλειοθήκη των ιατρών προσετέθησαν τα βαρβιτουρικά και η φαινυτοΐνη, ενώ από τα μέσα του 20ου αιώνα και μετά παρατηρείται μια έκρηξη των διαθέσιμων φαρμακευτικών ουσιών. Νέες γενιές αντιεπιληπτικών ουσιών προστίθενται στη θεραπευτική φαρέτρα, με καλύτερο φαρμακοκινητικό προφίλ, ισχυρή αποτελεσματικότητα και λιγότερες παρενέργειες (39). Περισσότερα για την ιστορική εξέλιξη της φαρμακευτικής θεραπείας θα αναφερθούν σε άλλο κεφάλαιο.

Οι ίδιοι αυτοί αιώνες γνωρίζουν μια εκπληκτική πρόοδο και στις χειρουργικές τεχνικές. Σημαντικά ονόματα πρωτοπόρων του 19ου αιώνα υπήρξαν ο Sir Rickman John Godlee (1849-1925), ο Wilhelm Sommer (1852–1900), ο νομπελίστας Theodor Kocher (1841–1917) και ο πατέρας της σύγχρονης νευροχειρουργικής Harvey Cushing (1869–1939), που ασχολήθηκε με την μετατραυματική επιληψία. Αξίζει να αναφερθεί η εκτομή μιας μετατραυματικής ουλής από έναν 23χρονο ασθενή από τον Sir Victor Horsley (1857–1916) ήδη το 1886. Ο 20ος αιώνας ξεκινάει με την εισαγωγή της ημισφαιρεκτομής από τον Walter Edward Dandy (1886-1946) το 1923. Αργότερα εισήχθη η ιδέα της εκτομής της επιληπτογόνου ζώνης. Πρωτοπόρος σε αυτό υπήρξε ο Wilder Graves Penfield (1891-1976), ο οποίος οριοθετούσε την περιοχή εξαίρεσης προκαλώντας τοπική αναισθησία στον ασθενή και ερεθίζοντας με ηλεκτρόδια τον εγκεφαλικό φλοιό. Μετά τα μέσα του αιώνα εισήχθη η τεχνική της διατομής του μεσολοβίου από τους van Wagenen και Herren και η κροταφική λοβεκτομή από τον Percival Bailey (1892-1973). Οι επόμενες δεκαετίες γνώρισαν την τελειοποίηση των μεθόδων αυτών και με την εισαγωγή νέων τεχνολογικών μέσων επέτρεψαν την πραγματοποίηση εκλεκτικότερων και εξατομικευμένων επεμβάσεων. Λεπτότερες επεμβάσεις, όπως η εκλεκτική αμυγδαλοϊπποκαμπεκτομή, αλλά και οι δυνατότητες μικροχειρουργικής και gamma-knife βελτίωσαν τις δυνατότητες παρέμβασης και χειρουργικής θεραπείας ανθεκτικών μορφών επιληψίας (25).

Κατά τον 20ο αιώνα, πέραν της φαρμακευτικής και χειρουργικής θεραπείας, προτάθηκαν και άλλες μέθοδοι αντιμετώπισης της νόσου, όπως η κετογονική διαίτα που εισήχθη αρχικά από τους Γάλλους Guelpra και Marie το 1911, και ο ερεθισμός του πνευμονογαστρικού νεύρου μέσω μιας εμφυτεύσιμης προγραμματιζόμενης συσκευής που ερεθίζει με ηλεκτρικούς παλμούς το αριστερό πνευμονογαστρικό νεύρο (40). Η περαιτέρω εξέλιξη της τεχνολογίας υπόσχεται όλο και μικρότερες φορητές ή εμφυτεύσιμες συσκευές με τεχνολογίες πρώιμης αντίχνευσης ή ακόμα και πρόβλεψης επικείμενων επιληπτικών κρίσεων και δυνατότητα άμεσης θεραπείας ή ειδοποίησης του ασθενή. Αν και τέτοιες συσκευές βρίσκονται ακόμα σε ερευνητικό στάδιο, οι δυνατότητές τους θα επιφέρουν επανάσταση στην αντιμετώπιση των ανθεκτικών μορφών επιληψίας.

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η ιστορία της επιληψίας είναι εντυπωσιακή και στενά συνδεδεμένη με την ιστορία του ανθρώπινου πολιτισμού. Η εντυπωσιακή εκδήλωσή της και η χαρακτηριστικότερη εικόνα της προκαλεί τρόμο και δέος στην ανάδειξη παρατηρητή. Για τον λόγο αυτό η νόσος ήταν αδύνατο να περάσει απαρατήρητη, επιτρέποντας την ύπαρξη πανάρχαιων καταγραφών, ενώ η χαρακτηριστική της εικόνα επιτρέπει την εύκολη αναγνώρισή της στις καταγραφές αυτές.

Είναι ιδιαίτερα ενδιαφέρον το γεγονός ότι ο τρόπος με τον οποίον οι διάφορες κοινωνίες και πολιτισμοί στέκονται απέναντι στη νόσο σχετίζεται άμεσα με τον γενικότερο πνευματικό και επιστημονικό επίπεδο της κοινωνίας. Είναι τόσο ιδιαίτερη η σχέση αυτή, που θα μπορούσε κανείς να θεωρήσει τις απόψεις για τη νόσο ως ένα είδος πολιτισμικού βαρόμετρου. Οποτεδήποτε κάποιος πολιτισμός γνώρισε μια πολιτισμική και πνευματική πρόοδο, αποδεδειγμένα μερικώς ή πλήρως από προκαταλήψεις και δεισιδαιμονίες, αναγνωρίζει στη νόσο μια φυσική αρχή και αντιμετωπίζει τους πάσχοντες ως αυτό που πραγματικά είναι, δηλαδή ως ασθενείς. Αντίθετα, όποτε υπάρχει υποχώρηση στους τομείς αυτούς, η νόσος αντιμετωπίζεται δεισιδαιμονικά και η θέση των ασθενών επιδεινώνεται σοβαρά λόγω των κοινωνικών προκαταλήψεων.

Από τον 18ο αιώνα, με την επίδραση του Διαφωτισμού και την τρομερή έκρηξη των επιστημών, οι αντιλήψεις για την επιληψία γίνονται αμιγώς επιστημονικές και εγκαταλείπονται και οι τελευταίες προκαταλήψεις του παρελθόντος. Ο 19ος και κυρίως ο 20ος αιώνας, με τη γενικότερη επιστημονική και τεχνολογική έκρηξη που τους χαρακτηρίζει, οδηγούν την επιληπτολογία σε τέτοια άνθηση που δεν είχε γνωρίσει για χιλιετίες στο παρελθόν. Οι μηχανισμοί της νόσου διερευνώνται σε βάθος, νέες, όλο και πιο βελτιωμένες θεραπείες προτείνονται και εμφανίζονται διαρκώς και η ζωή των ασθενών με επιληψία βελτιώνεται ραγδαία σε λίγες μόνο δεκαετίες.

Η έλευση του 21ου αιώνα, με τις τρομακτικές εξελίξεις της τεχνολογίας και τις απίστευτες δυνατότητες που αυτές προσφέρουν, τόσο κλινικά όσο και ερευνητικά, υπόσχονται αλματώδη βελτίωση στις διαγνωστικές και θεραπευτικές πρακτικές. Οι απεικονιστικές μέθοδοι γίνονται όλο και τελειότερες, επιτρέποντας την απεικόνιση όλο και μικρότερων βλαβών, δομικών και λειτουργικών, και την όλο και πιο στοχευμένη χειρουργική αντιμετώπιση αυτών. Η έκρηξη της πληροφορικής γεννά ελπίδες για τη δυνατότητα υπολογιστικών μεθόδων πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων και έγκαιρης παρέμβασης πριν την εμφάνιση αυτών, με χρήση φορητών ή εμφυτεύσιμων συσκευών. Η εξέλιξη της γενετικής και της φαρμακολογίας δίνει ελπίδες για νεότερα φάρμακα, με στοχευμένη δράση, τα οποία θα έχουν ελάχιστες παρενέργειες και μέγιστη αποτελεσματικότητα. Τέλος, η διάχυση της γνώσης και της ενημέρωσης, σπάει και τις τελευταίες προκαταλήψεις και στερεότυπα, επιτρέπει τη δικτύωση και κοινωνική επαφή ασθενών με τη νόσο συμβάλλοντας στην κατάργηση

της απομόνωσής τους και οδηγεί σε άμεση βελτίωση της προσωπικής, κοινωνικής και επαγγελματικής ζωής τους, τομείς που πολλές φορές στο παρελθόν δημιουργούσαν περισσότερα προβλήματα στον πάσχοντα από ότι η ίδια η νόσος.

Η αδιάκοπη εξέλιξη της επιστήμης οδηγεί στη βελτίωση της ζωής των κοινωνιών. Η εξέλιξη αυτή είναι έργο χιλιάδων ανθρώπων μέσα στο πέρασμα των αιώνων. Ανθρώπων προερχόμενων από διαφορετικές εποχές, τόπους και πολιτισμούς. Όλοι τους, ωστόσο, αποτελούν μια αλυσίδα γνώσης και προσπάθειας βελτίωσης της ανθρώπινης μοίρας. Άλλοι συνέβαλλαν με έναν ελάχιστο κρίκο στην αλυσίδα αυτή, ενώ άλλων η συμβολή άλλαξε για πάντα τον τρόπο που αντιλαμβανόμαστε τα πράγματα. Αυτό προσπάθησε να καταδείξει η ιστορική αναφορά που επιχειρήθηκε στο κεφάλαιο αυτό. Το παρόν πόνημα φιλοδοξεί να αποτελέσει μια απειροελάχιστη ακόμα συμβολή στη μακρά αυτή αλυσίδα. Ελπίζω ότι θα τα καταφέρει. Άλλωστε, η τρομακτική έκρηξη της επιστημονικής γνώσης τον τελευταίο αιώνα δεν οφείλεται τόσο στην προσθήκη μεγάλων, ανατρεπτικών κρίκων γνώσης, αλλά σε χιλιάδες μικρούς που προστίθενται συνεχώς, δημιουργώντας μέσα σε ελάχιστο χρονικό διάστημα το σύγχρονο οικοδόμημα της επιστήμης, που υπερβαίνει οτιδήποτε παρόμοιο υπήρξε ποτέ στο παρελθόν και συνεχίζει να γεννά ελπίδες για ένα καλύτερο μέλλον για την ανθρωπότητα.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Reynolds EH, Wilson JV. Neurology and psychiatry in Babylon. *Brain : a journal of neurology*. 2014;137(Pt 9):2611-9. Epub 2014/07/20.
2. Reynolds EH, Kinnier Wilson JV. Psychoses of epilepsy in Babylon: the oldest account of the disorder. *Epilepsia*. 2008;49(9):1488-90. Epub 2008/05/16.
3. Magiorkinis E, Sidiropoulou K, Diamantis A. Hallmarks in the history of epilepsy: epilepsy in antiquity. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2010;17(1):103-8. Epub 2009/12/08.
4. Ashrafian H. Familial epilepsy in the pharaohs of ancient Egypt's eighteenth dynasty. *Epilepsy & behavior : E&B*. 2012;25(1):23-31. Epub 2012/09/18.
5. Pollak K. Die Heilkunde der Antike. Griechenland - Rom - Byzanz. *Die Medizin in Bibel und Talmud*. Αθήνα: ΔΗΜ. Ν. ΠΑΠΑΔΗΜΑ; 1969 2005.
6. Manyam BV. Epilepsy in ancient India. *Epilepsia*. 1992;33(3):473-5. Epub 1992/05/01.
7. Lai CW, Lai YH. History of epilepsy in Chinese traditional medicine. *Epilepsia*. 1991;32(3):299-302. Epub 1991/05/01.
8. Longrigg J. Epilepsy in ancient Greek medicine--the vital step. *Seizure*. 2000;9(1):12-21. Epub 2000/02/11.
9. Todman D. Epilepsy in the Graeco-Roman world: Hippocratic medicine and Asklepiian temple medicine compared. *Journal of the history of the neurosciences*. 2008;17(4):435-41. Epub 2008/11/04.
10. Diamantis A, Sidiropoulou K, Magiorkinis E. Epilepsy during the Middle Ages, the Renaissance and the Enlightenment. *Journal of neurology*. 2010;257(5):691-8. Epub 2009/12/29.
11. Economou NT, Lascaratos J. The Byzantine physicians on epilepsy. *Journal of the history of the neurosciences*. 2005;14(4):346-52. Epub 2005/12/13.
12. Lascaratos J, Zis PV. The epilepsy of Emperor Michael IV, Paphlagon (1034-1041 A.D.): accounts of Byzantine historians and physicians. *Epilepsia*. 2000;41(7):913-7. Epub 2000/07/18.
13. Fritsch G, Hitzig E. Electric excitability of the cerebrum (Über die elektrische Erregbarkeit des Grosshirns). *Epilepsy & behavior : E&B*. 2009;15(2):123-30. Epub 2009/05/22.
14. Dale HH. The action of certain esters and ethers of choline and their relation to muscarine. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 1914;6:147-90.
15. William GL, Stanley C. The relation of certain physicochemical processes to epileptiform seizures *American Journal of Psychiatry*. 1929;85(5):837-47.
16. Dawson GD. Investigations on a patient subject to myoclonic seizures after sensory stimulation. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 1947;10(4):141-62. Epub 1947/11/01.
17. Roberts E, Frankel S. gamma-Aminobutyric acid in brain: its formation from glutamic acid. *The Journal of biological chemistry*. 1950;187(1):55-63. Epub 1950/11/01.
18. Penry JK, Porter RJ, Dreifuss RE. Simultaneous recording of absence seizures with video tape and electroencephalography. A study of 374 seizures in 48 patients. *Brain : a journal of neurology*. 1975;98(3):427-40. Epub 1975/09/01.
19. Schwartzkroin PA, Prince DA. Cellular and field potential properties of epileptogenic hippocampal slices. *Brain research*. 1978;147(1):117-30. Epub 1978/05/19.
20. Wong RK, Prince DA. Afterpotential generation in hippocampal pyramidal cells. *Journal of neurophysiology*. 1981;45(1):86-97. Epub 1981/01/01.
21. Meldrum BS, Horton RW. Physiology of status epilepticus in primates. *Archives of neurology*. 1973;28(1):1-9. Epub 1973/01/01.
22. Meldrum BS, Vigouroux RA, Brierley JB. Systemic factors and epileptic brain damage. Prolonged seizures in paralyzed, artificially ventilated baboons. *Archives of neurology*. 1973;29(2):82-7. Epub 1973/08/01.
23. Sutula T, He XX, Cavazos J, et al. Synaptic reorganization in the hippocampus induced by abnormal functional activity. *Science*. 1988;239(4844):1147-50. Epub 1988/03/04.
24. Tauck DL, Nadler JV. Evidence of functional mossy fiber sprouting in hippocampal formation of kainic acid-treated rats. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1985;5(4):1016-22. Epub 1985/04/01.
25. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, et al. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy research and treatment*. 2014;2014:582039. Epub 2014/09/12.
26. Berger H. Über das Elektroenzephalogram des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1929;87:527-70.
27. Berger H. Über das Elektroenzephalogram des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1932;97:6-26.
28. Berger H. Über das Elektroenzephalogram des Menschen. *Arch Psychiatr Nervenkr*. 1933;100:301-20.

29. Naquet R. Henri Gastaut (1915-1995). *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1996;98(4):231-5. Epub 1996/04/01.
30. Naquet R. [Tribute to Henri Gastaut (1915-1995)]. *Neurophysiologie clinique = Clinical neurophysiology*. 1996;26(3):170-6. Epub 1996/01/01. *Hommage a Henri Gastaut (1915-1995)*.
31. Gastaut H, Gastaut Y. *Electroencephalographic and clinical study of anoxic convulsions in children; their location within the group of infantile convulsions and their differentiation from epilepsy*. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*. 1958;10(4):607-20. Epub 1958/11/01.
32. Gastaut H, Poirier F, Payan H, et al. *H.H.E. syndrome; hemic convulsions, hemiplegia, epilepsy*. *Epilepsia*. 1960;1:418-47. Epub 1960/06/01.
33. Matsumoto H, Marsan CA. *Cortical Cellular Phenomena in Experimental Epilepsy: Ictal Manifestations*. *Experimental neurology*. 1964;9:305-26. Epub 1964/04/01.
34. Matsumoto H, Marsan CA. *Cortical Cellular Phenomena in Experimental Epilepsy: Interictal Manifestations*. *Experimental neurology*. 1964;9:286-304. Epub 1964/04/01.
35. Prince DA. *The depolarization shift in "epileptic" neurons*. *Experimental neurology*. 1968;21(4):467-85. Epub 1968/08/01.
36. Prince DA. *Inhibition in "epileptic" neurons*. *Experimental neurology*. 1968;21(3):307-21. Epub 1968/07/01.
37. Neher E, Sakmann B, Steinbach JH. *The extracellular patch clamp: a method for resolving currents through individual open channels in biological membranes*. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 1978;375(2):219-28. Epub 1978/07/18.
38. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, et al. *Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20*. *Nature*. 1989;337(6208):647-8. Epub 1989/02/16.
39. Tajerbashi B, Friedrich C. *Zur Geschichte der Therapie der Epilepsie. Eine der ältesten bekannten Krankheiten*. *Pharmazie in unserer Zeit*. 2007;36(4):254-61.
40. Schachter SC, Saper CB. *Vagus nerve stimulation*. *Epilepsia*. 1998;39(7):677-86. Epub 1998/07/22.

Κεφάλαιο 2. Παθοφυσιολογία της επιληψίας



ΟΡΙΣΜΟΙ – ΤΑΞΙΝΟΜΗΣΗ

Σύμφωνα με τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (ΠΟΥ), η επιληψία ορίζεται ως μια χρόνια διαταραχή που χαρακτηρίζεται από υποτροπιάζουσες κρίσεις, οι οποίες μπορεί να ποικίλλουν από σύντομη διάσπαση της προσοχής ή μυϊκά τινάγματα έως σοβαρούς και παρατεταμένους σπασμούς. Οι κρίσεις αυτές προκαλούνται από αιφνίδιες, συνήθως σύντομες, υπερβολικές ηλεκτρικές εκφορτίσεις μιας ομάδας εγκεφαλικών κυττάρων (νευρώνων). Μία μεμονωμένη κρίση δεν επαρκεί για να τεθεί η διάγνωση της επιληψίας (έως και το 10% των ανθρώπων παγκοσμίως εμφανίζουν μια κρίση στη ζωή τους). Η διάγνωση γενικώς τίθεται, όταν υπάρχουν δύο ή περισσότερες επιληπτικές κρίσεις χωρίς προφανές αίτιο πρόκλησης αυτών. Η νόσος, γνωστή από πολύ παλιά, έχει περιβληθεί με φόβο, παρεξηγήσεις, διακρίσεις και κοινωνικό στιγματισμό για αιώνες. Ακόμα και σήμερα, ο στιγματισμός αυτός παραμένει σημαντικός σε αρκετές χώρες και μπορεί να προκαλεί προβλήματα σημαντικότερα και από αυτά που επιφέρει η νόσος καθ' εαυτή. (1)

Σύμφωνα με την International League Against Epilepsy (ILAE) ως επιληπτική κρίση ορίζεται η παροδική εμφάνιση σημείων και/ή συμπτωμάτων λόγω μη φυσιολογικής υπερβολικής ή συγχρονισμένης νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο, ενώ ως επιληψία ορίζεται η διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από εμμένουσα προδιάθεση για εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, καθώς και από τις νευροβιολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες της διαταραχής αυτής. Ωστόσο, πρόσφατα, προτάθηκε ένας πρακτικός, λειτουργικός ορισμός της επιληψίας, όπως παρουσιάζεται στον Πίνακα 1 (2). Η πολλαπλότητα των συνδρόμων και των καταστάσεων, η δυσχέρεια πρόβλεψης μελλοντικών κρίσεων και ενεργότητας της νόσου, καθώς και η ελλιπής ακόμα κατανόηση των μηχανισμών και της παθοφυσιολογίας της νόσου έχουν οδηγήσει σε αρκετές αναθεωρήσεις του ορισμού της. Παρ' όλα αυτά, ο τελευταίος αυτός ορισμός λαμβάνει υπόψη πολλές από τις κλινικές ιδιαιτερότητες και πρακτικές που σχετίζονται με την επιληψία. Ερωτήματα ωστόσο εξακολουθούν να παραμένουν ανοικτά και η απάντησή τους επαφίεται στα αποτελέσματα μελλοντικών ερευνητικών αποτελεσμάτων, που ενδεχομένως θα οδηγήσουν σε νέους ορισμούς για τη νόσο.

Αντιληπτό γίνεται πως εφόσον ο ορισμός της επιληψίας είναι τόσο δυσχερής, η ταξινόμηση των διαφόρων επιληπτικών συνδρόμων θα χαρακτηρίζεται από ακόμα μεγαλύτερες δυσχέρειες. Η πρώτη σύγχρονη προσπάθεια ταξινόμησης των επιλησιών γίνεται από την ILAE το 1970 (3). Θα ακολουθήσει η κλασική κατάταξη των επιλησιών και των επιληπτικών συνδρόμων που θα εμφανιστεί το 1985 και το 1989 (4, 5). Η ταξινόμηση αυτή θα επικρατήσει τα επόμενα χρόνια και θα αποτελέσει ένα πολύτιμο κλινικό, αλλά και ερευνητικό, εργαλείο. Η ραγδαία όμως εξέλιξη των γνώσεων στο χώρο της επιληπτολογίας άρχισε να φανερώνει της αδυναμίες του συγκεκριμένου συστήματος ταξινόμησης και έκανε ορατή, από τα τέλη της δεκαετίας του '90 την ανάγκη για ένα νέο σύστημα ταξινόμησης. Τελικά, οι προσπάθειες κατέληξαν σε έναν ελαφρώς διαφορετικό τρόπο ταξινόμησης, όπως φαίνεται στον Πίνακα 2 (6), και σε τροποποίηση της χρησιμοποιούμενης ορολογίας, όπως φαίνεται

στον Πίνακα 3 (7). Η νέα αυτή προσέγγιση συνάντησε αρκετές αντιδράσεις, καθώς χαρακτηρίζεται από αρκετές αδυναμίες και η συζήτηση παραμένει ακόμα ανοιχτή (5, 8, 9).

Πίνακας 1 Ορισμοί Επιληπτικών Κρίσεων και Επιληψίας κατά ΠΛΑΕ) (2)	
ΕΝΝΟΙΟΛΟΓΙΚΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ ΚΡΙΣΕΩΝ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ - 2005	<p>Μια επιληπτική κρίση είναι η παροδική εμφάνιση σημείων και/ή συμπτωμάτων λόγω μη φυσιολογικής υπερβολικής ή σύγχρονης νευρωνικής δραστηριότητας στον εγκέφαλο.</p> <p>Επιληψία είναι μια διαταραχή του εγκεφάλου που χαρακτηρίζεται από εμμένουσα προδιάθεση εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων και από τις νευροβιολογικές, γνωσιακές, ψυχολογικές και κοινωνικές συνέπειες της κατάστασης αυτής. Ο ορισμός της επιληψίας απαιτεί την εμφάνιση μίας τουλάχιστον επιληπτικής κρίσης.</p>
ΠΡΑΚΤΙΚΟΣ ΚΛΙΝΙΚΟΣ ΟΡΙΣΜΟΣ ΕΠΙΛΗΨΙΑΣ	<p>Επιληψία είναι μια νόσος του εγκεφάλου που ορίζεται, όταν ικανοποιείται μία εκ των παρακάτω συνθηκών</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Δύο τουλάχιστον απρόκλητες* (ή αντανακλαστικές) κρίσεις που συνέβησαν με διαφορά 24 ωρών μεταξύ τους. 2. Μια απρόκλητη (ή αντανακλαστική) κρίση και πιθανότητα επανεμφάνισης νέων κρίσεων στα 10 επόμενα χρόνια παρόμοιας με τον κίνδυνο επανεμφάνισης (τουλάχιστον 60%) του γενικού πληθυσμού μετά από δύο απρόκλητες κρίσεις. 3. Μία τουλάχιστον επιληπτική κρίση, που τα χαρακτηριστικά της οδηγούν στη διάγνωση συγκεκριμένου επιληπτικού συνδρόμου. <p>Η επιληψία θεωρείται <i>παρελθούσα</i> (“resolved”) για άτομα που είχαν κάποιο εξαρτώμενο από την ηλικία επιληπτικό σύνδρομο, έχουν περάσει πλέον την αντίστοιχη ηλικία και είναι ελεύθερα κρίσεων ή για άτομα που έχουν παραμείνει ελεύθερα κρίσεων για τα τελευταία 10 έτη, χωρίς να λαμβάνουν αντιεπιληπτική αγωγή για τουλάχιστον 5 έτη.</p>
	<p><i>*Ως προκλητές κρίσεις χαρακτηρίζονται αυτές που οφείλονται σε εξωγενή του εγκεφάλου αίτια, όπως ο πυρετός, οι λοιμώξεις, οι τραυματισμοί, η υποξία και η υπογλυκαιμία, οι αρρυθμίες και η συγκοπή, οι τοξίνες και τα φάρμακα.</i></p>

Πίνακας 2 Ταξινόμηση επιληπτικών κρίσεων ΙΛΑΕ (2010)			
ΓΕΝΙΚΕΥΜΕΝΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ		ΕΣΤΙΑΚΕΣ ΚΡΙΣΕΙΣ	
Τονικοκλονικές		Με κινητική συμμετοχή ή συμμετοχή από το αυτόνομο νευρικό σύστημα	
		Χωρίς διαταραχή του επιπέδου συνείδησης	
Αφαιρέσεις	Τυπικές	Με υποκειμενικά αισθητικά ή ψυχικά φαινόμενα μόνο	
	Άτυπες	Με διαταραχή του επιπέδου συνείδησης	
	Ειδικές αφαιρέσεις	Μυοκλονικές	Εξελισσόμενη σε γενικευμένη κρίση με αμφοτερό-πλευρους τονικοκλονικούς σπασμούς
		Μυοκλονίες βλεφάρων	
Κλονικές			
Τονικές			
Ατονικές			
Μυοκλονικές	Μυοκλονικές		
	Μυοκλονικές-ατονικές		
	Μυοκλονικές τονικές		
Άγνωστες			

Πίνακας 3 Προτεινόμενες τροποποιήσεις ταξινόμησης επιληπτικών κρίσεων (7)

ΠΑΛΑΙΟΤΕΡΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ	ΠΡΟΤΕΙΝΟΜΕΝΗ ΟΡΟΛΟΓΙΑ
Εστιακές και γενικευμένες	
<p>Κρίσεις</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εστιακές: αρχική ενεργοποίηση νευρώνων περιορισμένη σε τμήμα του ενός εγκεφαλικού ημισφαιρίου • Γενικευμένες: εξ αρχής συμμετοχή και των δύο ημισφαιρίων <p>Επιληψία</p> <ul style="list-style-type: none"> • Εστιακή: επιληψία με εστιακές κρίσεις • Γενικευμένη: επιληψία με γενικευμένες κρίσεις 	<ul style="list-style-type: none"> • Οι εστιακές κρίσεις θεωρείται ότι εκκινούν από κάποιο σημείο εντός δικτύων του ενός ημισφαιρίου • Οι γενικευμένες κρίσεις θεωρούνται ότι εκκινούν από κάποιο εντοπισμένο σημείο και ραγδαίως καταλαμβάνουν δίκτυα αμφοτερόπλευρα • Οι όροι αυτοί φαίνεται να εγκαταλείπονται καθώς πολλά σύνδρομα περιλαμβάνουν και τα δύο είδη κρίσεων, ωστόσο μπορεί να έχουν εφαρμογή σε ορισμένες περιπτώσεις
Αιτιολογία	
<p><i>Ιδιοπαθής:</i> Χωρίς υποκείμενο αίτιο με πιθανή κληρονομική προδιάθεση</p> <p><i>Συμπτωματική:</i> η επιληψία είναι συνέπεια γνωστής ή πιθανής διαταραχής του ΚΝΣ</p> <p><i>Κρυπτογενής:</i> η αιτία της επιληψίας είναι άγνωστη ή λανθάνουσα. Οι κρυπτογενείς επιληψίες θεωρούνται συμπτωματικές.</p>	<p><i>Γενετικές:</i> Υπάρχει γνωστή ή πιθανολογείται γενετική βάση στην πρόκληση της επιληψίας.</p> <p><i>Δομικές/μεταβολικές:</i> υπάρχει διακριτή δομική ή μεταβολική πάθηση ή νόσος (κληρονομική ή επίκτητη), που έχει αποδειχθεί ότι σχετίζεται με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης επιληψίας.</p> <p><i>Άγνωστη:</i> η φύση του υποκείμενου αιτίου είναι άγνωστη. Μπορεί να είναι γενετικής βάσης, που ακόμα δεν έχει αποδειχθεί ή να είναι αποτέλεσμα μιας μη αναγνωρισμένης ακόμα δομικής ή μεταβολικής διαταραχής</p>
Είδη εστιακών κρίσεων	
<p><i>Απλή εστιακή:</i> χωρίς διαταραχή της συνείδησης</p> <p><i>Σύνθετη εστιακή:</i> με διαταραχή της συνείδησης</p>	<p>Οι κρίσεις θα πρέπει να περιγράφονται λεπτομερώς και να αναφέρεται αν υπάρχει ή όχι διαταραχή του επιπέδου συνείδησης.</p>
Δομική οργάνωση των επιληπιών	
<p>Ιεραρχικά οργανωμένες ως εστιακές, γενικευμένες και ακαθόριστες. Εντός των ομάδων αυτών με βάση την αιτιολογία (ιδιοπαθείς, συμπτωματικές, κρυπτογενείς).</p>	<p>Δεν προτείνεται ιδιαίτερη οργάνωση. Συστήνεται ευέλικτη προσέγγιση αναλόγως των αναγκών.</p>

ΕΠΙΔΗΜΙΟΛΟΓΙΑ

Η επίπτωση της επιληψίας στις ανεπτυγμένες χώρες είναι περίπου 50 ανά 100.000 άτομα ανά έτος και ακολουθεί δικόρυφη κατανομή, με υψηλότερη επίπτωση στα βρέφη και τα ηλικιωμένα άτομα (10). Στα αναπτυσσόμενα κράτη, σύμφωνα με τον ΠΟΥ, η επίπτωση μπορεί να είναι ακόμα και διπλάσια, λόγω του αυξημένου κινδύνου πρόκλησης μόνιμης εγκεφαλικής βλάβης που μπορεί να προκαλέσει επιληψία. Σχεδόν το 80% των περιστατικών επιληψίας παγκοσμίως βρίσκονται σε αναπτυσσόμενες περιοχές (1). Η επίπτωση της επιληψίας στα παιδιά τείνει να μειώνεται τις τελευταίες δεκαετίες, πιθανώς λόγω καλύτερης ενημέρωσης των εγκύων και βελτίωσης των συστημάτων υγείας. Για τον ίδιο λόγο αυξάνεται η επίπτωση σε μεγαλύτερες ηλικίες, όπου περισσότερα άτομα επιβιώνουν από εκφυλιστικά και καταστροφικά συμβάντα του εγκεφάλου (11, 12).

Για την Ευρώπη δεδομένα υπάρχουν κυρίως για τις χώρες της Βόρειας και Δυτικής Ευρώπης, ενώ τα δεδομένα είναι ελλιπή για τις χώρες της Ανατολικής Ευρώπης και της Ανατολικής Μεσογείου. Στην Ευρώπη, ο επιπολασμός κυμαίνεται από 4,5-5 ανά 1000 άτομα παιδικής και εφηβικής ηλικίας, 6 ανά 1000 άτομα ηλικίας 20-64 ετών και 7 ανά 1000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Η επίπτωση ακολουθεί και στην Ευρώπη δικόρυφη κατανομή, με 70 νέα περιστατικά ανά 100.000 πληθυσμού παιδικής και εφηβικής ηλικίας, 30 νέα περιστατικά ανά 100.000 άτομα ηλικίας 20-64 ετών και 100 νέα περιστατικά ανά 100.000 άτομα ηλικίας άνω των 65 ετών. Αν και δεν υπάρχουν εκτενή επιδημιολογικά δεδομένα από την Ελλάδα, μια μελέτη που διεξήχθη στην Κέρκυρα κατέγραψε επιπολασμό 58,4 νέων περιστατικών ανά 100.000 πληθυσμού και επίπτωση 32,6 μη προκλητών κρίσεων ανά 100.000 πληθυσμού. (13)

Η αιτιολογία διαφέρει αναλόγως της ηλικίας και της περιοχής. Ενώ οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) και οι όγκοι μπορούν να εμφανιστούν σε οποιαδήποτε ηλικία, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια είναι συνηθέστερα σε πιο ηλικιωμένα άτομα. Οι παρασιτικές νόσοι είναι συχνότερες στις αναπτυσσόμενες περιοχές του κόσμου. Σημαντικό ρόλο παίζει και το γενετικό υπόστρωμα του ασθενούς, καθώς μπορεί να καθορίσει, μέσω περίπλοκων αλληλεπιδράσεων με περιβαλλοντικούς παράγοντες, την πιθανότητα εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων. Η μενδελιανή κληρονομικότητα, όπως στην περίπτωση της αυτοσωμικής επικρατούς επιληψίας του μετωπιαίου λοβού (Autosomal dominant frontal lobe epilepsy - ADFLE) είναι σπάνια.

Στην Ελλάδα, συχνότερη μη προϊούσας μορφής αιτία μη προκλητών κρίσεων είναι τα αγγειακά εγκεφαλικά συμβάντα, ακολουθούμενα από τις κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, ενώ η συχνότερη αιτία εμφάνισης επιληψίας με προοδευτική εξέλιξη είναι οι όγκοι του ΚΝΣ (13).

Το συνολικό κόστος της επιληψίας στην Ευρώπη των 25 κρατών μελών, της Ισλανδίας, της Νορβηγίας και της Ελβετίας υπολογίστηκε στα 15,5 δισεκατομμύρια ευρώ το 2004. Το έμμεσο κόστος υπολογίστηκε στα 8,6 δισεκατομμύρια ευρώ, ενώ

το άμεσο κόστος παροχής φροντίδας υγείας έφτασε τα 2,8 δισεκατομμύρια ευρώ, με το μεγαλύτερο μέρος να αφορά εξωτερικούς ασθενείς (1,3 δισεκατομμύρια ευρώ). Το άμεσο μη ιατρικό κόστος έφτασε τα 4,2 δισεκατομμύρια ευρώ, ενός το κόστος των αντιεπιληπτικών φαρμάκων άγγιξε τα 400 εκατομμύρια ευρώ. Κάθε περιστατικό κόστισε μεταξύ 2000-11000 ευρώ, ενώ σε κάθε Ευρωπαϊό κάτοικο η νόσος στοίχισε 33 ευρώ για το έτος αυτό (14).

Τα άτομα που πάσχουν από επιληψία έχουν δύο έως τρεις φορές υψηλότερο κίνδυνο πρόωρου θανάτου συγκριτικά με τον γενικό πληθυσμό (1). Οι συχνότερες αιτίες πρόωρου θανάτου είναι οι τραυματισμοί, το status epilepticus, η πνευμονία, ο αιφνίδιος θάνατος και η αυτοκτονία (15). Μεταξύ αυτών, ο αιφνίδιος απρόσμενος θάνατος (sudden unexpected death – SUDEP) αποτελεί ιδιαίτερη οντότητα που προκαλεί σημαντική θνητότητα στον πληθυσμό των επιληπτικών ασθενών. Υπολογίζεται ότι η επίπτωσή του κυμαίνεται από 0,09 ανά 1000 ασθενείς ανά έτος έως 9 ανά 1000 ασθενείς με φαρμακοανθεκτική επιληψία ανά έτος (16).

ΠΑΘΟΦΥΣΙΟΛΟΓΙΑ

Η επιληπτική δραστηριότητα προέρχεται από τη συγχρονισμένη δραστηριότητα των νευρώνων. Αν και παλαιότερα αυτό θεωρούνταν απότοκος της διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ ανασταλτικών και διεγερτικών νευρώνων, πλέον το φαινόμενο προσεγγίζεται διαφορετικά και θεωρείται πιο περίπλοκο. Η επικρατούσα στις μέρες μας αντίληψη θεωρεί την εγκεφαλική δραστηριότητα ως αποτέλεσμα της συνεργικής δράσης ανεξάρτητων νευρωνικών δικτύων. Εντός των δικτύων αυτών αναπτύσσονται ταλαντώσεις, που η διάδοσή τους εξαρτάται από ανασταλτικούς και διεγερτικούς νευρώνες, τη γενικότερη συναπτική λειτουργία και τις εγγενείς ιδιότητες των νευρώνων. Έτσι, μια επιληπτική κρίση μπορεί να οφείλεται σε μεγαλύτερη διασπορά της ταλάντωσης και στη στρατολόγηση περισσότερων νευρωνικών δικτύων (17).

Καθώς η επιληψία δεν είναι μία ενιαία νόσος, αλλά ένα σύνολο συνδρόμων, η παθοφυσιολογία που γεννά τις επιληπτικές κρίσεις και καθιστά έναν εγκέφαλο επιληπτικό, δηλαδή επιρρεπή στην εμφάνιση απρόκλητων επιληπτικών κρίσεων, διαφέρει κάθε φορά. Ένας αρχικός τρόπος προσέγγισης των αιτιών της νόσου είναι η κατάταξη των επιληψιών σε συμπτωματικές και ιδιοπαθείς. Η πρώτη κατηγορία αφορά επιληψίες στις οποίες έχει ανιχνευθεί ένα δομικό ή μεταβολικό, συγγενές ή επίκτητο αίτιο. Τέτοιους είδους επιληψίες έχουν τις περισσότερες φορές εστιακή σημειολογία και έναρξη που σχετίζεται με την υποκείμενη αλλοίωση. Η κλινική τους εικόνα και η βαρύτητά τους ποικίλει. Μπορούν ωστόσο να εμφανίζουν δευτεροπαθή γενίκευση. Παραδείγματα τέτοιου είδους επιληψιών είναι οι επιληψίες που προκαλούνται από καταστάσεις, όπως οι όγκοι και τα εγκεφαλικά επεισόδια, η σκλήρυνση του ιπποκάμπου, η οζώδης σκλήρυνση, οι επιληψίες που σχετίζονται με παρουσία αυτοαντισωμάτων κλπ. Η δεύτερη κατηγορία (ιδιοπαθής) αφορά επιληψίες στις οποίες δεν αναγνωρίζεται μια ιδιοσυγκρασιακή προδιάθεση του εγκεφάλου ως

προς την εμφάνιση επιληπτικών σπασμών. Στις περιπτώσεις αυτές υπάρχει ή πιθανολογείται η παρουσία κάποιας γενετικής προδιάθεσης που μπορεί να σχετίζεται με τους ιοντικούς διαύλους ή ακόμα και με τη γενικότερη οργάνωση των νευρωνικών δικτύων.

Η κατηγοριοποίηση αυτή είναι ωστόσο ασαφής και περισσότερο κλινική. Για την κατανόηση των γνωστών μηχανισμών που γεννούν τις επιληψίες μπορούμε να υιοθετήσουμε μια άλλη διάκριση. Μπορούμε να μελετήσουμε τους μηχανισμούς αυτούς, ξεκινώντας αρχικά από το *μοριακό επίπεδο* (που περιστρέφεται κυρίως γύρω από τη λειτουργία των διαύλων ιόντων, μελετώντας τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς και τη γονιδιακή έκφραση, την λειτουργικότητα, την παρουσία αυτοαντισωμάτων κλπ), προχωρώντας στο *κυτταρικό επίπεδο* (που μελετάει την κυτταρική αρχιτεκτονική και τις δομικές διαταραχές του εγκεφάλου) και καταλήγοντας στο *επίπεδο οργάνωσης δικτύων*, το οποίο ασχολείται με τη λειτουργία και την αλληλεπίδραση των διαφόρων νευρωνικών δικτύων σε ευρύτερη κλίμακα. Οι διάφοροι μηχανισμοί που μελετώνται σε κάθε επίπεδο δεν είναι φυσικά ανεξάρτητοι μεταξύ τους, αλλά αλληλεπιδρούν και αλληλοκαθορίζονται. Η ταξινόμησή τους αυτή είναι ωστόσο σημαντική για την καλύτερη προσέγγιση και κατανόησή τους, αλλά ακόμα και για την δημιουργία στρατηγικών ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων, ιδιαίτερα στη φαρμακοανθεκτική επιληψία, σε διάφορα επίπεδα. Παρακάτω, θα επιχειρηθεί μια σύντομη και συνοπτική παρουσία των διαφόρων μηχανισμών πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων σύμφωνα με την κατάταξη αυτή.

I. ΜΟΡΙΑΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

A) ΔΙΑΥΛΟΙ ΙΟΝΤΩΝ ΚΑΙ ΔΙΑΥΛΟΠΑΘΕΙΕΣ

Οι διάυλοι ιόντων παίζουν σημαντικό ρόλο στον καθορισμό των δυναμικών ηρεμίας και ενεργείας των νευρώνων. Ορισμένοι από τους διαύλους αυτούς χαρακτηρίζονται από κάποιον μηχανισμό *πύλης*, ο οποίος ανοίγει ή κλείνει με βάση ερεθίσματα από το περιβάλλον του κυττάρου. Τα ερεθίσματα αυτά μπορεί να είναι οι αλλαγές του δυναμικού της μεμβράνης (τασσο-εξαρτώμενοι διάυλοι) ή η σύνδεση κάποιου παράγοντα (πρόσδεμα) σε υποδοχέα του διαύλου, προερχόμενου είτε από το εξωτερικό (νευροδιαβιβαστής) είτε από το εσωτερικό του κυττάρου. Οι διάυλοι αυτοί παίζουν σημαντικό ρόλο στη διαμόρφωση του δυναμικού ενεργείας. Άλλοι διάυλοι δεν διαθέτουν τέτοια πύλη και παραμένουν συνεχώς ανοιχτοί, ανεξαρτήτως των ερεθισμάτων του περιβάλλοντος, επιτρέποντας τη συνεχή ροή ιόντων. Οι διάυλοι αυτοί καθορίζουν πρωτίστως το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης.

1. Τασσοεξαρτώμενοι διάυλοι

Τασσο-εξαρτώμενοι διάυλοι καλίου

Οι διάυλοι καλίου αποτελούν μια μεγάλη οικογένεια πρωτεϊνών. Αποτελούνται από την κεντρική α-υπομονάδα, που περιλαμβάνει έναν ή δύο πόρους, διαμέσου των

οποίων διακινούνται τα ιόντα καλίου, καθώς και από τη κυτταροπλασματική β-υπομονάδα που ρυθμίζει τη λειτουργία του διαύλου με πιο έμμεσους τρόπους. Οι διάυλοι των οποίων η α-υπομονάδα φέρει έναν πόρο μπορούν να διαχωριστούν σε διαύλους των οποίων η α-υπομονάδα χαρακτηρίζεται από 6 διαμεμβρανικές περιοχές και σε αυτούς με 2 διαμεμβρανικές περιοχές. Η υπεροικογένεια των διαύλων με 6 διαμεμβρανικές περιοχές διακρίνεται περαιτέρω στους τασεο-εξαρτώμενους διαύλους (K_v), στους διαύλους $KCNQ$, στους EAG-like διαύλους και σε τρία είδη διαύλων καλίου ενεργοποιούμενα από το ασβέστιο (BK, IK και SK). Η υπεροικογένεια των διαύλων καλίου με δύο διαμεμβρανικές περιοχές αποτελεί τους inward-rectifying διαύλους καλίου. Τέλος, οι διάυλοι καλίου με δύο πόρους αποτελούν διαφορετική ομάδα που συμβάλει στη δημιουργία του δυναμικού ηρεμίας της μεμβράνης. Κάθε διάυλος αποτελείται από ομο- ή ετεροδιμερή 4 α-υπομονάδων (18). Οι διάφορες κατηγορίες διαύλων καλίου συμμετέχουν σε διαφορετικές φάσεις δημιουργίας του δυναμικού ενεργείας και του δυναμικού ηρεμίας (Πιν. 4). Είναι, επομένως, λογικό η διαταραχή της λειτουργίας τους να σχετίζεται με την εμφάνιση επιληπτικών συνδρόμων.

Πράγματι, μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τους τασεο-εξαρτώμενους διαύλους καλίου $KCNQ2$ και $KCNQ3$ έχουν περιγραφεί και συσχετισθεί με τους καλοήθεις οικογενείς νεογνικούς σπασμούς (benign familial neonatal convulsions – BFNC) (19), καθώς και τη ρολάνδειο επιληψία (20). Οι διάυλοι αυτοί συμμετέχουν στον έλεγχο της διάρκειας του δυναμικού ενεργείας και της αντίδρασης στα συναπτικά ερεθίσματα [32]. Συναφείς με τις μεταλλάξεις γονιδίων που επηρεάζουν τη λειτουργία των διαύλων είναι και οι μεταλλάξεις, που έχουν ανιχνευθεί στο γονίδιο LG1, που κωδικοποιεί μια υπομονάδα του συμπλέγματος του $KCNA_1$ διαύλου καλίου. Οι μεταλλάξεις του γονιδίου αυτού έχουν συσχετισθεί με την οικογενή κροταφική επιληψία που χαρακτηρίζεται από την παρουσία αύρας με ακουστικά στοιχεία πριν την εγκατάσταση σύνθετων εστιακών κρίσεων και ενίοτε δευτεροπαθούς γενέκευσης (21, 22). Ως ρόλος της LG1 έχει προταθεί η επιβράδυνση της απενεργοποίησης των διαύλων K^+ . Η ταχύτερη απενεργοποίηση του διαύλου οδηγεί σε παράταση των δυναμικών ενεργείας (23).

Στα πλαίσια των διαυλοπαθειών αξίζει να αναφερθεί η εμφάνιση κρίσεων στα πλαίσια αυτοάνοσων διαυλοπαθειών. Συγκεκριμένα, η παρουσία αντισωμάτων κατά των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων καλίου (VGKAC), που έχει περιγραφεί σε περιστατικά μεταιχμιακής (limbic) εγκεφαλίτιδας, παρανεοπλασματικής ή μη αιτιολογίας, σχετίζεται με τη συχνότητα των κρίσεων, καθώς ο περιορισμός τους σε φυσιολογικά όρια μέσω ανοσοτροποποιητικής αγωγής επιφέρει μείωση αυτών (24). Παρόμοια αντισώματα έχουν ανιχνευθεί και σε ασθενείς με επιληψία κροταφικού λοβού, με καλή ανταπόκριση αυτής στην ανοσοτροποποιητική αγωγή (25).

Η συμμετοχή των διαύλων καλίου έχει παρατηρηθεί όχι μόνο στη εμφάνιση των επιληπτικών κρίσεων, αλλά ενδεχομένως και στην διαδικασία της επιληπτογένεσης, καθώς οι έκφρασή τους ενδέχεται να τροποποιείται από τις επιληπτικές κρίσεις (28).

Η διεργασία αυτές έχει παρατηρηθεί ότι συντελούνται είτε στο επίπεδο της αλλαγής της έκφρασης των γονιδίων είτε και μετά από αυτό (29).

Πίνακας 4 Διάλυλοι καλίου (18)	
Κατηγορία	Υποομάδες
Ενεργοποιούμενοι από το ασβέστιο	BK SK IK
Inwardly rectifying	Συνδεδόμενοι με G-protein Ρυθμιζόμενοι μέσω ATP
Διπλού πόρου (26, 27)	TWIK TREK TASK THIK TALK TRESK
Τασεοεξαρτώμενοι	$K_v\alpha 1-12$

Τασεοεξαρτώμενοι διάλυλοι νατρίου

Οι διάλυλοι νατρίου εμφανίζουν αρκετά κοινά στοιχεία με τους διαύλους καλίου. Αποτελούνται από μια α -υπομονάδα, που αποτελεί το βασικό λειτουργικό στοιχείο του διαύλου και η οποία μπορεί να συνδέεται με β -υπομονάδες. Η α -υπομονάδα αποτελείται από 4 διαδοχικές περιοχές (I-IV), η κάθε μία εκ των οποίων περιλαμβάνει 6 διαμεμβρανικά τμήματα (S1-S6). Το τμήμα S4 είναι ευαίσθητο στις αλλαγές της διαμεμβρανικής τάσης και είναι αυτό που καθορίζει το άνοιγμα ή το κλείσιμο του διαύλου, ο πόρος του οποίου σχηματίζεται από τα τμήματα S5 και S6 των 4 περιοχών. Η οικογένεια των διαύλων νατρίου περιλαμβάνει 10 διαφορετικές ισομορφές, που συμβολίζονται ως Na_v 1.1-1.9 και Na_x . Εκ των ισομορφών αυτών, οι πέντε (Na_v 1.1-1.3, Na_v 1.5 και Na_v 1.6) απαντώνται στο ΚΝΣ. Οι διάλυλοι νατρίου στο ΚΝΣ συνδέονται με δύο β -υπομονάδες ($\beta 1$ και $\beta 2$) που επηρεάζουν τις παραμέτρους λειτουργίας του διαύλου. Η λειτουργικότητα του διαύλου καθορίζεται επίσης και από το επίπεδο φωσφορυλίωσής του.

Η λειτουργία των διαύλων νατρίου χαρακτηρίζεται από τρεις καταστάσεις: την κλειστή, την ανοιχτή και την απενεργοποιημένη. Στην κλειστή φάση, κατά το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης, ο διάυλος δεν είναι διαπερατός από ιόντα νατρίου. Καθώς το δυναμικό ηρεμίας αυξάνει, οι διάλυλοι νατρίου ανοίγουν, επιτρέποντας την εισροή ιόντων νατρίου και οδηγώντας στην εμφάνιση του δυναμικού ενεργείας. Όταν το δυναμικό ενεργείας ανέλθει αρκετά, οι διάλυλοι απενεργοποιούνται. Καθώς η μεμβράνη επαναπολώνεται και εν τέλει υπερπολώνεται, ο διάυλος μεταπίπτει από την απενεργοποιημένη στην κλειστή κατάσταση και είναι έτοιμος για έναν επόμενο γύρο ενεργοποίησης (30, 31).

Διάφορα επιληπτικά σύνδρομα έχουν συσχετισθεί με την παρουσία μεταλλάξεων των γονιδίων των α και β υπομονάδων του διαύλου νατρίου. Μεταξύ αυτών

συγκαταλέγονται η γενικευμένη επιληψία με εμπύρετες κρίσεις plus (GEFS+), η σοβαρή μυοκλονική επιληψία των βρεφών (severe myoclonic epilepsy of infancy – SMEI ή σύνδρομο Dravet) και οι καλοήθεις νεογνικές-βρεφικές επιληπτικές κρίσεις (benign familial neonatal-infantile seizures – BFNIS) (32, 33). Μεταλλάξεις της α_1 υπομονάδας του διαύλου έχουν συσχετισθεί τόσο με GEFS+ όσο και με το βαρύτερο σύνδρομο Dravet. Η επίδραση κάποιων μεταλλάξεων που μελετήθηκαν στην λειτουργικότητα του διαύλου φαίνεται να ασκείται μέσω της παράτασης του χρόνου απενεργοποίησης του διαύλου, προκαλώντας παράταση του δυναμικού ενεργείας της μεμβράνης (34, 35). Η τελική φαινοτυπική έκφραση της μετάλλαξης και η βαρύτητα της κλινικής εικόνας καθορίζεται τόσο μέσω της αλληλεπίδρασης με άλλα τροποποιητικά γονίδια όσο και μέσω της βαρύτητας της μετάλλαξης στην τελικώς παραχθείσα πρωτεΐνη. Φαίνεται πως οι μεταλλάξεις που προκαλούν το σύνδρομο Dravet οδηγούν σε «ακρωτηριασμένους» διαύλους ή διαύλους με ελάχιστη ως μηδενική λειτουργικότητα, σε αντίθεση με τις μεταλλάξεις που προκαλούν GEFS+ (36).

Μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν τις β -υπομονάδες έχουν επίσης περιγραφεί στην GEFS+ και προκαλούν και αυτές παράταση του χρόνου απενεργοποίησης του διαύλου (37). Ενδιαφέρον έχει μια πρόσφατη παρατήρηση της σχέσης του συνδρόμου Dravet με μια μετάλλαξη της β_1 υπομονάδας. Η υπολειπόμενη αυτή μετάλλαξη ωστόσο προκαλεί μηδενική παρουσία του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη, παρά τη φυσιολογική του κυτταρική έκφραση, προκαλώντας ουσιαστικά εξάλειψη της λειτουργικότητάς του και το βαρύ κλινικό σύνδρομο Dravet (38). Μεταλλάξεις του γονιδίου της β_1 υπομονάδας (*SCN1B*) έχουν παρατηρηθεί και σε πυρετικούς σπασμούς plus και αφαιρετική επιληψία (39), καθώς και σε επιληψία του κροταφικού λοβού (40). Τέλος, μεταλλάξεις της α_2 υπομονάδας (*SCN2A*) έχουν κυρίως παρατηρηθεί σε οικογένειες με BFNIS (41, 42).

Από τα παραπάνω προκύπτει ότι επιληπτικός φαινότυπος ασθενών με μεταλλάξεις της α_1 ή α_2 υπομονάδας παρατηρείται τόσο σε αυτές που ενισχύουν τη λειτουργικότητα του διαύλου (μέσω διαφόρων μηχανισμών, όπως η ταχύτερη επαναφορά του διαύλου από την απενεργοποιημένη μορφή, η ενεργοποίηση του διαύλου σε αρνητικότερα δυναμικά κλπ) όσο και σε αυτές που τον καθιστούν ανενεργό. Διάφορα πειραματικά μοντέλα έχουν προσπαθήσει να διαφωτίσουν τον τρόπο με τον οποίο η απενεργοποίηση του διαύλου οδηγεί σε αυξημένη διεγερσιμότητα. Τα μοντέλα αυτά δείχνουν πως η λειτουργικότητα των διαύλων Na^+ στις περιπτώσεις αυτές επηρεάζεται περισσότερο στους διάμεσους ανασταλτικούς νευρώνες και λιγότερο στα μεγάλα πυραμιδικά διεγερτικά κύτταρα, γεγονός που μπορεί να οφείλεται στην διαφορετική ικανότητα αντικατάστασης των δυσλειτουργικών υπομονάδων από άλλες στα διάφορα είδη νευρικών κυττάρων (43, 44). Παρομοίως, η απώλεια λειτουργικότητας της ρυθμιστικής υπομονάδας β_1 φαίνεται να οδηγεί σε αυξημένη και μη σωστά ελεγχόμενη λειτουργία του διαύλου Na^+ (45).

Τασεο-εξαρτώμενοι διάυλοι ασβεστίου

Οι τασεο-εξαρτώμενοι διάυλοι ασβεστίου μοιάζουν με τους τασεο-εξαρτώμενους διαύλους νατρίου. Αποτελούνται και αυτοί από μια α-υπομονάδα, που αποτελεί το κυρίως λειτουργικό τμήμα του διαύλου και τις συνοδές υπομονάδες που ρυθμίζουν τη λειτουργικότητα της α-υπομονάδας (υπομονάδες $\alpha_2\delta$, β_{1-4} και γ). Η α-υπομονάδα αποτελείται από 4 περιοχές (I-IV), κάθε μία εκ των οποίων απαρτίζεται από 6 τμήματα (S1-S6) που περιέχουν τόσο τον τασεο-ευαίσθητη περιοχή όσο και τις περιοχές δημιουργίας του πόρου του διαύλου, κατ' αναλογία με τους τασεο-εξαρτώμενους διαύλους νατρίου. Για τους διαύλους ασβεστίου, ο πόρος ωστόσο είναι επιλεκτικός ως προς τα ιόντα ασβεστίου. Στους ανθρώπους έχουν αναγνωρισθεί 10 διαφορετικές α_1 υπομονάδες (46). Η $\alpha_2\delta$ υπομονάδα αποτελείται από ένα σύμπλεγμα δύο υπομονάδων (α_2 και δ) που κωδικοποιούνται από το ίδιο γονίδιο. Τέσσερα γονίδια έχουν αναγνωρισθεί (*CACNA2D1-4*). Η ενδοκυττάρια β υπομονάδα (*CACNB1-4*) και η γ -υπομονάδα (*CACNG1-8*) αποτελούν επίσης δορυφόρες υπομονάδες της κεντρικής α-υπομονάδας σε διάφορους συνδυασμούς, ρυθμίζοντας τις λειτουργικές ιδιότητές της.

Μπορούν να διακριθούν τρία είδη διαύλων ασβεστίου αναλόγως της λειτουργικότητάς και του ιοντικού ρεύματος που παράγουν. Η οικογένεια α-υπομονάδων Cav1 αποτελούν τους L-type διαύλους, οι οποίοι εκφράζονται κυρίως μετασυναπτικά και σχετίζονται με παρατεταμένη εισροή ιόντων ασβεστίου μετά την εκπόλωση του κυττάρου, διατηρώντας έτσι το κύτταρο σε παρατεταμένη εκπόλωση (47, 48). Η οικογένεια Cav2 αποτελείται από τους διαύλους N-type, R-type και P/Q-type. Οι διάυλοι αυτοί εκφράζονται κυρίως προσυναπτικώς και σχετίζονται με την εισροή ιόντων ασβεστίου που απαιτείται για την απελευθέρωση των νευροδιαβιβαστών (49). Τέλος, η οικογένεια α-υπομονάδων Cav3 αποτελούν τους διαύλους T-type, που ενεργοποιούνται σε δυναμικά υπερπόλωσης και ακολούθως απενεργοποιούνται ταχέως (46).

Σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος των T-type διαύλων ασβεστίου στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων, όπως προκύπτει από πειραματικά και κλινικά δεδομένα (50). Πολυμορφισμοί του γονιδίου που κωδικοποιεί τον διάυλο αυτόν έχουν παρατηρηθεί σε διάφορες σύνδρομα γενικευμένης επιληψίας (51, 52), καθώς και στις αφαιρέσεις της παιδικής ηλικίας (53, 54). Από τους υπόλοιπους διαύλους ασβεστίου, επιληπτικές κρίσεις έχουν παρατηρηθεί σε διαυλοπάθειες που σχετίζονται με τους διαύλους P/Q-type. Έχουν περιγραφεί γενικευμένες και σύνθετες εστιακές κρίσεις σε ασθενείς με οικογενή ημιπληγική ημικρανία (55), γενικευμένη επιληψία σε έναν ασθενή με ετερόζυγη μετάλλαξη του *CACNA1A* (56) και σύνθετο φαινότυπο και σε ορισμένους ασθενείς με αφαιρέσεις που συνυπήρχαν με αταξία (57). Σε όλες τις περιπτώσεις αυτές, οι επιληπτικές κρίσεις συνυπήρχαν στα πλαίσια ενός συνθετότερου φαινοτύπου μαζί με άλλη νευρολογική συμπτωματολογία. Μεταλλάξεις στις συνοδές υπομονάδες, που να σχετίζονται με επιληπτικό φαινότυπο είναι σπανιότητες. Έχει περιγραφεί επί παραδείγματι μετάλλαξη στον γονίδιο *CACNB4*, που κωδικοποιεί την β_4 υπομονάδα σε έναν ασθενή με νεανική μυοκλονική επιληψία (58).

Το αποτέλεσμα των μεταλλάξεων στην λειτουργικότητα του διαύλου παραμένουν υπό μελέτη. Τα ευρήματα συνηγορούν πως οι μεταλλάξεις προκαλούν αύξηση της λειτουργικότητας του διαύλου (59). Διάφοροι μηχανισμοί έχουν παρατηρηθεί, όπως αλλαγές στην απαιτούμενη τάση ενεργοποίησης και απενεργοποίησης και το ρυθμό ανάκαμψης του διαύλων από την ανενεργή κατάσταση. Οι αλλαγές αυτές της λειτουργικότητας των διαύλων οδηγούν σε αυξημένη πυροδότηση των κυττάρων και παρατεταμένη εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης (54). Έχουν επίσης περιγραφεί και αυξήσεις στην έκφραση του διαύλου στην επιφάνεια της κυτταρικής μεμβράνης, έχοντας ως αποτέλεσμα την αύξηση της δραστηριότητας αυτών (60).

Τασεοεξαρτώμενοι δίαυλοι χλωρίου

Η οικογένεια των διαύλων χλωρίου περιλαμβάνει εννέα μέλη στον άνθρωπο (CIC1-7 και CIC-Ka και Kb). Οι πρωτεΐνες των διαύλων χλωρίου σχηματίζουν διμερή στην κυτταρική μεμβράνη, με κάθε υπομονάδα να αποτελείται από 18 διαμεμβρανικές έλικες. Η κάθε υπομονάδα συνδέει ανιόντα ανεξάρτητα από την άλλη, δημιουργώντας έτσι δύο διακριτά ενεργά κέντρα μεταφοράς (61). Στο κεντρικό νευρικό σύστημα εκφράζεται κυρίως ο CIC2, ιδιαίτερα στους νευρώνες που αναστέλλονται από το GABA (62, 63). Μεταλλάξεις στο γονίδιο αυτό έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση αφαιρέσεων της παιδικής ηλικίας, νεανικής αφαιρετικής επιληψίας και νεανικής μυοκλονικής επιληψίας, καθώς και επιληψίας με τονικοκλονικές κρίσεις κατά την αφύπνιση (64, 65). Η διαταραχή της λειτουργίας του διαύλου επηρεάζει την ενδοκυττάρια συγκέντρωση ιόντων χλωρίου, μειώνοντας ή και αντιστρέφοντας την φυσιολογικά υπερπολωτική δράση του GABA στον μετασυναπτικό νευρώνα, οδηγώντας τα κύτταρα σε κατάσταση ευερεθιστότητας (28). Έχει επίσης προταθεί, ως μηχανισμός η μείωση της συγγένειας σύνδεσης ATP στον υποδοχέα. Η αντικατάστασή του με AMP προκαλεί ταχύτερη ενεργοποίηση και απενεργοποίηση του διαύλου, αν και παραμένει ασαφής ο μηχανισμός που οδηγεί τελικά στην εμφάνιση επιληψίας (66). Ωστόσο, ο ρόλος των μεταλλάξεων στην εμφάνιση επιληψίας έχει αμφισβητηθεί από άλλους ερευνητές (67), και ο ρόλος των διαύλων αυτών ενδέχεται να είναι συμπληρωματικός, αυξάνοντας μαζί με άλλους μηχανισμούς την επιρρέπεια εμφάνισης ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας. Πρόσφατα, μια νέα μετάλλαξη του διαύλου CIC-1, που εκφράζεται κυρίως στους μύες, παρατηρήθηκε σε ασθενείς με ιδιοπαθή επιληψία, ενώ έκφραση του γονιδίου αυτού διαπιστώθηκε και στο ΚΝΣ (68), παρέχοντας έτσι μια αμφισβητήσιμη ακόμα εμπλοκή του διαύλου αυτού στις ιδιοπαθείς επιληψίες.

2. Δίαυλοι εξαρτώμενοι από πρόσδεμα (ligand-gated channels)

Οι εξαρτώμενοι από πρόσδεμα δίαυλοι που εμπλέκονται στην επιληψία ανήκουν σε διάφορες ομάδες, με διαφορετική δομή και μηχανισμό ενεργοποίησης. Η κατηγορία των ιοντοτρόπων διαύλων χαρακτηρίζεται από άμεση σχέση με την διακίνηση ιόντων διαμέσου της μεμβράνης, ενώ οι μεταβολοτρόποι δίαυλοι δρουν βραδύτερα, μέσω

του συστήματος δευτερογενούς αγγελιοφόρου. Η ομάδα των cys-loop υποδοχέων καλείται έτσι λόγω της στερεοτακτικής τους δομής. Οι υποδοχείς αυτοί έχουν παρόμοια δομή, είναι πενταμερείς, με κάθε υπομονάδα να αποτελείται από 4 διαμεμβρανικές έλικες και μπορούν περαιτέρω να διαιρεθούν σε διαύλους κατιόντων (νικοτινικοί ακετυλοχολίνης) και διαύλους ανιόντων ($GABA_A$ και γλυκίνης). Οι ιοντοτρόποι υποδοχείς γλουταμικού αποτελούν τετραμερείς δομές και διαθέτουν τέσσερα σημεία πρόσδεσης του γλουταμικού. Όταν τα δύο εξ αυτών συνδεθούν με το γλουταμικό, ο διάυλος ανοίγει επιτρέποντας τη ροή κατιόντων διαμέσου αυτού. Διακρίνονται τρεις κατηγορίες υποδοχέων γλουταμικού: AMPA, NMDA και οι Καϊνικοί (69). Στην ομάδα των μεταβολοτρόπων υποδοχέων που σχετίζονται με την επιληψία ανήκουν οι $GABA_B$ υποδοχείς.

Δίαυλοι κατιόντων

α) *Δίαυλοι ακετυλοχολίνης.* Οι διάυλοι ακετυλοχολίνης (nAChR) είναι διάυλοι κατιόντων που ενεργοποιούνται με την πρόσδεση ενός μορίου ακετυλοχολίνης. Ο διάυλος αυτός αποτελεί ένα πενταμερές, που συντίθεται από α και β υπομονάδες σε διάφορους συνδυασμούς. Στον άνθρωπο 12 διαφορετικές υπομονάδες α (α_2 έως α_{10}) και β (β_2 ως β_4) συνδέονται σε διαφορετικές αναλογίες, σχηματίζοντας πενταμερή. Στο κεντρικό νευρικό σύστημα απαντώνται συχνότερα οι ισομορφές $(\alpha_4)_3(\beta_2)_2$, $(\alpha_4)_2(\beta_2)_3$ και $(\alpha_7)_5$. Η σύνδεση του προσδέματος οδηγεί σε διάνοιξη του πόρου, ο οποίος επιτρέπει να κινούνται μέσω αυτού θετικά ιόντα νατρίου (προς τα έσω) και καλίου (προς τα έξω), με καθαρή ροή θετικού φορτίου προς το εσωτερικό του κυττάρου. Ορισμένες ισομορφές, κυρίως η ομομερής μορφή $(\alpha_7)_5$, επιτρέπουν την εισροή και ιόντων ασβεστίου (70, 71). Η εισροή θετικών ιόντων οδηγεί σε εκπόλωση της κυτταρικής μεμβράνης και ενεργοποίηση των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων.

Μεταλλάξεις των υπομονάδων του nAChR έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση της αυτοσωμικής επικρατούς νυχτερινής επιληψίας του μετωπιαίου λοβού (autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy – ADNFLE), που χαρακτηρίζεται από νυχτερινές κρίσεις κατά τη διάρκεια του non-REM ύπνου (72). Μεταλλάξεις έχουν περιγραφεί στο γονίδιο της α_4 υπομονάδας (73-76), καθώς και στο γονίδιο της β_2 υπομονάδας (77, 78), οι οποίες προκαλούν αύξηση της ευαισθησίας του υποδοχέα στην ακετυλοχολίνη και πιθανώς στη διαπερατότητα του υποδοχέα στο ασβέστιο. Η αυξημένη ευαισθησία του υποδοχέα μπορεί να προκαλεί διαταραχή σε οδούς, όπως η θαλαμοφλοιική οδός (79), ενώ η διαταραχή στη διαπερατότητα του ασβεστίου μπορεί να συνδέεται με παρατεταμένη αποδέσμευση γλουταμικού και επομένως παρατεταμένη διέγερση του μετασυναπτικού νευρώνα (80). Η αυξημένη διέγερση των νευρώνων αυτών προκαλεί ισχυρότερη ανασταλτική επίδραση στους πυραμιδικούς νευρώνες των στιβάδων II και III του φλοιού. Αυτό ενδέχεται να οδηγήσει σε συγχρονισμό της φυσιολογικά ασύγχρονης λειτουργίας των νευρώνων αυτών, κατά τη φάση της ανάκτησης, μετά την έντονη $GABA$ εργική αναστολή τους, που προκάλεσαν οι νευρώνες που φέρουν μεταλλάξεις στους διαύλους ακετυλοχολίνης (81). Μεταλλάξεις του γονιδίου της α_4 υπομονάδας έχουν συσχετισθεί και με την

εμφάνιση πυρετικών σπασμών σε παιδιά (82), όχι όμως οι πολυμορφισμοί της β_2 υπομονάδας (83).

β) Δίαυλοι γλουταμικού. Οι ενεργοποιούμενοι από το γλουταμικό διάυλοι ιόντων διακρίνονται σε τρία είδη: τους NMDA, τους AMPA και τους υποδοχείς του καϊνικού. Οι υποδοχείς NMDA αποτελούν τετραμερή, συντιθέμενα από την υπομονάδα NR1 και τις υπομονάδες NR2A – NR2D. Η τετραμερής σύνθεση καθορίζει τις ιδιότητες και την αγωγιμότητα του υποδοχέα. Ο υποδοχέας NMDA απαιτεί ταυτόχρονη σύνδεση γλυκίνης και γλουταμικού, καθώς και μια αρχική εκπόλωση από τους υποδοχείς AMPA, η οποία απομακρύνει τα ιόντα μαγνησίου, που συνδεδεμένα με τον NMDA υποδοχέα εμποδίζουν την διάνοιξή του. Η διάνοιξη του διαύλου επιτρέπει την εισροή κατιόντων στο κύτταρο, δηλαδή ιόντων νατρίου και ασβεστίου, οδηγώντας τόσο στην εκπόλωση της μεμβράνης, όσο και στην ενεργοποίηση διαφόρων ενδογενών οδών. Τετραμερής, παρομοίως, είναι και η δομή των AMPA υποδοχέων που συντίθενται από τέσσερις ομόλογες πρωτεΐνες (GluR1-4 ή GluRA-D). Η παρουσία της υπομονάδας GluR2 συνδέεται με μειωμένη αγωγιμότητα του διαύλου στα ιόντα ασβεστίου. Οι υποδοχείς AMPA φωσφορυλιώνονται από κινάσες, ορισμένες εκ των οποίων ενεργοποιούνται από την εισροή ιόντων ασβεστίου που προκαλείται από τους διαύλους NMDA, γεγονός που οδηγεί σε υπερδραστηριότητα της γλουταμινεργικής οδού και ευόδωση της επιληπτικής δραστηριότητας. Τέλος, οι υποδοχείς καϊνικού αποτελούν επίσης τετραμερείς δομές, που μπορούν να συντεθούν από τις υπομονάδες GluR5-7 και τις KA1 και KA2. Οι υπομονάδες GluR5-7 μπορούν να συνθέσουν ομομερείς δομές, ενώ οι υπομονάδες KA1 και KA2 συνθέτουν απαραίτητα ετερομερείς δομές και άγουν κυρίως ιόντα νατρίου (84).

Αν και προς το παρόν, δεν υπάρχουν αναφορές στη βιβλιογραφία που να συσχετίζουν πολυμορφισμούς του υποδοχέων αυτών με εμφάνιση επιληψίας, ενδιαφέρον παρουσιάζει η σχέση της εγκεφαλίτιδας Rasmussen (μιας αυτοάνοσης εγκεφαλίτιδας που περιορίζεται στο ένα εγκεφαλικό ημισφαίριο και οδηγεί στην εμφάνιση ανθεκτικών επιληπτικών κρίσεων στην παιδική ηλικία) με την παρουσία αυτοαντισωμάτων κατά των υποδοχέων AMPA και ειδικότερα της υπομονάδας GluR3. Ο μηχανισμός πρόκλησης επιληπτικών κρίσεων επί της παρουσίας αυτών των αυτοαντισωμάτων δεν είναι σαφώς διευκρινισμένος.

Δίαυλοι ανιόντων ($GABA_A$)

Οι διάυλοι $GABA_A$ βρίσκονται στους μετασυναπτικούς νευρώνες του κεντρικού νευρικού συστήματος. Ανήκουν στην οικογένεια των cys-loop υποδοχέων, όπως και οι υποδοχείς ακετυλοχολίνης, Αποτελούνται από 5 υπομονάδες συγκροτημένες γύρω από ένα κεντρικό πόρο. Κάθε υπομονάδα αποτελείται από 4 διαμεμβρανικές περιοχές. Στον άνθρωπο έχουν χαρακτηριστεί 6 διαφορετικές α υπομονάδες ($GABRA1 - 6$), τρεις β ($GABRB1 - 3$), τρεις γ ($GABRG1 - 3$), μια δ ($GABRD$), μια ϵ ($GABRE$), μια π ($GABRP$) και μια θ ($GABRQ$). Οι $GABA_A$ υποδοχείς δημιουργούνται από συνδυασμούς, ενώ περιέχουν τόσο α όσο και β υπομονάδες, οι

οποίες δημιουργούν την περιοχή πρόσδεσης του GABA. Το συνηθέστερο πενταμερές στον άνθρωπο αποτελείται από δύο α , δύο β και μια γ υποομάδα ($\alpha_1\beta_2\gamma_2$) (85). Η πρόσδεση του GABA οδηγεί σε διάνοιξη του διαύλου και εισροή ιόντων Cl^- στο κύτταρο, οδηγώντας σε υπερπόλωση της μεμβράνης και καθιστώντας το κύτταρο δυσκολότερο να διεγερθεί από ένα επόμενο ερέθισμα.

Μεταλλάξεις υπομονάδων του διαύλου έχουν συσχετισθεί με διάφορες μορφές επιληψίας. Μεταλλάξεις της υπομονάδας α_1 έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση νεανικής μυοκλονικής επιληψίας και αφαιρέσεων της παιδικής ηλικίας. Με τις τελευταίες έχουν συσχετισθεί επίσης μεταλλάξεις της υπομονάδας β_3 και α_6 . Μεταλλάξεις της υπομονάδας γ_2 έχουν βρεθεί σε διάφορα επιληπτικά σύνδρομα με πυρετικούς σπασμούς, καθώς επίσης και στη νόσο Dravet. Τέλος, με επιληπτικά σύνδρομα έχουν συσχετισθεί και μεταλλάξεις των υπομονάδων α_4 , ϵ και π (86).

Οι μηχανισμοί με τους οποίους οι μεταλλάξεις εμπλέκονται στην εμφάνιση επιληψίας είναι ποικίλοι και αφορούν την κινητική, τη σύνθεση, την ενδοκυττάρια μεταφορά και την έκφραση στην κυτταρική μεμβράνη, καταλήγοντας σε μείωση της λειτουργικότητας του υποδοχέα. Κάποιοι πολυμορφισμοί ενδέχεται να διαταράσσουν την αλληλεπίδραση μεταξύ των υπομονάδων προκαλώντας αλλαγές στην κινητική και την ενδοκυττάρια μεταφορά του υποδοχέα (87). Άλλοι πολυμορφισμοί έχει δειχθεί ότι σχετίζονται με επιτάχυνση της απενεργοποίησης του υποδοχέα και ταχύτερη υποχώρηση της συναπτικής αλληλεπίδρασης στους προσβεβλημένους νευρώνες (88, 89). Τέλος, άλλες παρατηρήσεις συσχετίζουν μεταλλάξεις με παγίδευση των υποδοχέων στο ενδοπλασματικό δίκτυο (90), με μειωμένη ευαισθησία στο GABA και μειωμένη έκφραση των υποδοχέων στην κυτταρική μεμβράνη (91). Ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση πως ορισμένες μεταλλάξεις στην υπομονάδα γ_2 , που εμπλέκεται στην ενδοκυττάρια μεταφορά του υποδοχέα, καθιστούν αυτόν ευαίσθητο σε αύξηση της θερμοκρασίας, καταλήγοντας τελικά σε μειωμένη έκφραση του υποδοχέα στην κυτταρική μεμβράνη, καταδεικνύοντας έτσι έναν πιθανό μηχανισμό πρόκλησης εμπύρετων κρίσεων (92).

Οι υποδοχείς $GABA_B$ ανήκουν στους μεταβολοτρόπους υποδοχείς. Συνδέονται με πρωτεΐνες G, που οδηγούν σε μείωση της παραγωγής cAMP, κάτι που προκαλεί κλείσιμο των N και P/Q διαύλων ασβεστίου και άνοιγμα των διαύλων καλίου, επιφέροντας έτσι υπερπόλωση του κυττάρου. Διαταραχές της λειτουργίας αυτών των υποδοχέων έχουν συσχετισθεί με αφαιρέσεις, όπως θα αναφερθεί παρακάτω, καθώς και με διάφορες μορφές εστιακής επιληψία, όπως η επιληψία του κροταφικού λοβού (93) και οι ηχογενείς κρίσεις (94).

B) ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΜΕΤΑΒΟΛΙΣΜΟΥ

Ο εγκέφαλος αντιπροσωπεύει μικρό μόνο ποσοστό του συνολικού βάρους του σώματος, που δεν ξεπερνά το 2%. Ωστόσο, απορροφά το 15% της καρδιακής παροχής, η οποία είναι απαραίτητη για να καλύψει τις ιδιαίτερα αυξημένες

μεταβολικές ανάγκες του ενεργοβόρου αυτού ιστού, που φτάνουν το 20% της συνολικής σωματικής κατανάλωσης οξυγόνου και το 25% της συνολικής χρήσης γλυκόζης. Είναι επομένως προφανές, πως διαταραχές στην παροχή οξυγόνου και γλυκόζης στον εγκέφαλο, καθώς και της ικανότητας αξιοποίησης αυτών, οδηγούν γρήγορα στην εμφάνιση νευρολογικής συμπτωματολογίας και επιληπτικών κρίσεων. Ωστόσο, στις διαταραχές του μεταβολισμού μπορούν να ενταχθούν και εκείνες οι καταστάσεις, όπου κάποια ενζυμική ανεπάρκεια οδηγεί σε συσσώρευση/μη απέκκριση ή παραγωγή τοξικών προϊόντων, επιφέροντας διαταραχή της νευρικής λειτουργίας και όχι μόνον αυτής. Στις περισσότερες των παραπάνω περιπτώσεων, οι επιληπτικές κρίσεις αποτελούν μέρος ευρύτερων συνδρόμων, όπου συνυπάρχουν και άλλες νευρολογικές διαταραχές ή και διαταραχές στη λειτουργία και άλλων οργάνων.

Οι καταστάσεις αυτές θα αναφερθούν περιληπτικά στη συνέχεια και μπορούν να διαχωριστούν σε τρεις κατηγορίες: σε διαταραχές που σχετίζονται με την παροχή οξυγόνου και γλυκόζης στον εγκέφαλο, σε διαταραχές, που αφορούν την ικανότητα αξιοποίησης της γλυκόζης, και εδώ ανήκουν οι διάφορες μιτοχονδριοπάθειες, και τέλος σε διαταραχές του μεταβολισμού που οδηγούν σε συσσώρευση ή παραγωγή τοξικών μεταβολιτών, που διαταράσσουν την ομαλή λειτουργία των νευρικών κυττάρων.

1. Διαταραχές προσφοράς οξυγόνου και γλυκόζης

Είναι γνωστό ότι η υποξαιμία, είτε οφείλεται σε καρδιοαναπνευστική ανακοπή είτε σε άλλους παράγοντες, όπως η εισπνοή μονοξειδίου του άνθρακα, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και αν η προκληθείσα βλάβη, που εξαρτάται κυρίως από το χρόνο και το βαθμό έκθεσης στην υποξαιμία, είναι αρκετά σημαντική, μπορεί να οδηγήσει στην εμφάνιση επιληψίας, ακόμα και χρόνια μετά την αρχική προσβολή. Στα ίδια πλαίσια, επιληπτικές κρίσεις μπορεί να εμφανιστούν και στα πλαίσια υπογλυκαιμίας.

Υπογλυκαιμία, γονιδιακής αιτιολογίας, μπορεί να εμφανιστεί σε **ανεπάρκεια 1,6-διφωσφατάσης** της φρουκτόζης, του ενζύμου που συμμετέχει στη διαδικασία της γλυκογονογένεσης. Η ανεπάρκεια του ενζύμου αυτού συνδέεται με ταχεία εμφάνιση υπογλυκαιμίας, λόγω άμεσης εξάντλησης του γλυκογόνου.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η ανεπάρκεια της **πρωτεΐνης-μεταφορέα της γλυκόζης τύπου I (GLUT1)**, η οποία αποτελεί τον κύριο μεταφορέα της γλυκόζης διαμέσου του αιματοεγκεφαλικού φραγμού προς τον εγκέφαλο. Η ανεπάρκεια του μεταφορέα αυτού οδηγεί σε χαμηλά επίπεδα γλυκόζης στο ΕΝΥ με εμφάνιση, μεταξύ άλλων, και επιληπτικών κρίσεων (95). Χαρακτηριστικά, η χρήση της κετογόνου δίαιτας που εκτρέπει τον μεταβολισμό προς την παραγωγή κετόνων ως εναλλακτικής πηγής ενέργειας, συνδέεται με περιορισμό και καλύτερο έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων.

Άλλες, ενζυμικές διαταραχές, που εμπλέκονται στην αξιοποίηση της γλυκόζης για την παραγωγή ενέργειας από τα κύτταρα είναι:

Ανεπάρκεια του συμπλέγματος αφυδρογανάσης του πυροσταφυλικού (pyruvate dehydrogenase complex deficiency – PDCD): η διαταραχή αυτή αποτελεί μια φυλοσύνδετη διαταραχή, με συνηθέστερη μορφή την ανεπάρκεια του γονιδίου E1. Η ανεπάρκεια αυτή δεν επιτρέπει την μετατροπή του πυροσταφυλικού οξέος σε ακετυλο-συνένζυμο Α, το οποίο χρησιμοποιείται περαιτέρω για τις βιοχημικές διεργασίες της κυτταρικής αναπνοής. Αποτέλεσμα αυτού είναι η εμφάνιση γαλακτικής οξέωσης, δομικών και λειτουργικών ανωμαλιών του εγκεφάλου, καθώς και συνύπαρξη επιληπτικών κρίσεων από τη βρεφική ήδη ηλικία (96).

Ανεπάρκεια καρβοξυλάσης πυροσταφυλικού οξέος: Αποτελεί ένα ακόμα γενετικό μεταβολικό νόσημα. Μεταλλάξεις του γονιδίου *PC* μειώνουν την λειτουργικότητα της καρβοξυλάσης του πυροσταφυλικού, γεγονός που οδηγεί σε μειωμένη παραγωγή γλυκόζης στα μιτοχόνδρια και αύξηση του γαλακτικού οξέος (97).

Πολλαπλή ανεπάρκεια καρβοξυλάσης: Η μορφή αυτή διαταραχής του μεταβολισμού χαρακτηρίζεται από ανεπάρκεια διάφορων καρβοξυλικών ενζύμων. Η ανεπάρκεια της συνθετάσης της χολοκαρβοξυλάσης, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του γονιδίου *HLC5*, οδηγεί σε αδυναμία χρήσης της βιταμίνης βιοτίνης, που είναι απαραίτητη για τη λειτουργία διαφόρων ενζύμων. Παρομοίως, η ανεπάρκεια βιοτινιδάσης, του ενζύμου που απελευθερώνει τη βιοτίνη από τις προσλαμβανόμενες μέσω της διατροφής ή από τις ενδογενείς πρωτεΐνες, κατά τον καταβολισμό αυτών, οδηγεί σε παρόμοια συμπτωματολογία.

Διαταραχές οξειδωτικού μεταβολισμού λιπαρών οξέων. Επιληπτικές κρίσεις και άλλη νευρολογική σημειολογία εμφανίζεται και στις διαταραχές του οξειδωτικού μεταβολισμού των λιπαρών οξέων, μιας ομάδας παθήσεων που χαρακτηρίζεται από ανεπάρκειες των ενζύμων που εμπλέκονται στον καταβολισμό των λιπαρών οξέων, με αποτέλεσμα τόσο την ελαττωματική παραγωγή ενέργειας, όσο και την αποθησαύριση των λιπαρών οξέων σε διάφορα όργανα (κυρίως ήπαρ και καρδιά) με αποτέλεσμα τη δυσλειτουργία αυτών.

2. Μιτοχονδριακές παθήσεις

Η ομάδα αυτή νοσημάτων περιλαμβάνει διαφορετικές οντότητες, που χαρακτηρίζονται από διαταραχές στη λειτουργία πολλών οργάνων. Αυτές που σχετίζονται περισσότερο με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και επιληπτικών συνδρόμων είναι το σύνδρομο MERFF, που χαρακτηρίζεται από μεταλλάξεις του tRNA των μιτοχονδρίων και διαταραχή στη σύνθεση πρωτεϊνών από αυτά, ενώ κλινικά, μεταξύ άλλων, χαρακτηρίζεται από μια μορφή προοδευτικής μυοκλονικής επιληψίας. Το σύνδρομο MELAS (αρκτικόλεξο της κύριας συμπτωματολογίας του: μυοπάθεια, εγκεφαλοπάθεια, γαλακτική οξέωση και εγκεφαλικά επεισόδια) συνδέεται με επιληπτικές κρίσεις, ενώ σπανιότατα σύνδρομο που οφείλονται σε διαταραχές του μιτοχονδριακού tRNA είναι η γεφυροπαρεγκεφαλιδική υποπλασία, η πρωτοπαθής μικροκεφαλία, η κληρονομική σπαστική παραπληγία (98) και η νόσος Alpers-

Huttenlocher, που οφείλεται σε μεταλλάξεις του μιτοχονδριακού γονιδίου *POLG*, το οποίο κωδικοποιεί μια μιτοχονδριακή DNA πολυμεράση (99).

3. Διαταραχές του μεταβολισμού

Όπως αναφέρθηκε νωρίτερα, στην κατηγορία αυτή ανήκουν διαταραχές που σχετίζονται ευρύτερα με τον μεταβολισμό ουσιών. Το αποτέλεσμα των διαταραχών αυτών είναι η συσσώρευση ουσιών ή μεταβολιτών που επιδρούν είτε τοξικά είτε μέσω της συσσώρευσής του.

Στην πρώτη κατηγορία, της τοξικής δράσης ουσιών, ανήκουν διαταραχές όπως οι **οργανικές οξυαιμίες**, που οφείλονται σε διαταραχή του μεταβολισμού αμινοξέων, με αποτέλεσμα την συσσώρευσή τους στο αίμα και την τοξική τους επίδραση σε διάφορα συστήματα, μεταξύ των οποίων και το ΚΝΣ. Στις οργανικές οξυαιμίες ανήκουν η **μεθυλμαλονική**, η **προπιονική** και η **ισοβαλερική οξυαιμία**, καθώς και η **νόσος ούρων δίκην σιρόπης σφενδάμου** (maple syrup urine disease – MSUD). Στα ίδια πλαίσια ανήκει και η **διαταραχή του κύκλου της ουρίας**, ένα σύνολο έξι παθήσεων που οφείλονται σε διαταραχές των έξι αντίστοιχων ενζύμων που εμπλέκονται στην απομάκρυνση της αμμωνίας από το αίμα.

Στις διαταραχές του μεταβολισμού που σχετίζονται με τη συσσώρευση ουσιών στα κύτταρα, λόγω αδυναμίας μεταβολισμού αυτών ανήκουν και οι **νόσοι αποθήκευσης του γλυκογόνου**, μια ομάδα 11 διαφορετικών παθήσεων, οφειλόμενων σε διαταραχές 11 ενζύμων αντιστοίχως, που συμμετέχουν στον σχηματισμό και την αποθήκευση του γλυκογόνου.

Στην κατηγορία αυτών των παθήσεων που σχετίζονται με την εμφάνιση επιληπτικών συνδρόμων βρίσκουμε μια σειρά καταστάσεων που χαρακτηρίζουν τις προοδευτικές μυοκλονικές επιληψίες. Η **νόσος Lafora** οφείλεται σε μεταλλάξεις των γονιδίων *EPH2A* και *EPH2B*, που κωδικοποιούν αντίστοιχα τις πρωτεΐνες λαφορίνη και μαλίνη. Η ανεπάρκεια των πρωτεϊνών αυτών οδηγεί στην εμφάνιση των σωματίων Lafora, τα οποία αποτελούν αδιάλυτες συσσωρεύσεις γλυκογόνου. Δεν είναι σαφές αν η παρουσία των σωματίων αυτών αποτελεί ένα επιφανόμενο ή δρα τοξικά στα νευρικά κύτταρα, οδηγώντας τα σε απόπτωση. Οι **λιποφουσκινώσεις** είναι μια ομάδα τουλάχιστον 8 διαταραχών, οι οποίες χαρακτηρίζονται από συσσώρευση λιποφουσκίνης (συμπλεγμάτων λιπιδίων και πρωτεΐνης) σε διάφορους ιστούς. Η συσσώρευση αυτή λαμβάνει χώρα στα λυσοσώματα, τα οποία λόγω ενζυμικών ανεπαρειών, αδυνατούν να καταβολίσουν τις ουσίες αυτές. Παρομοίως, η **σιαλίδωση** αποτελεί μια ακόμα λυσοσωμιακή διαταραχή. Η έλλειψη του ενζύμου άλφα-N-ακετυλ νευραμινιδάσης (σιαλιδάσης), οδηγεί σε αδυναμία απομάκρυνσης ενός σακχάρου (του σιαλικού οξέος) από συμπλέγματα πρωτεϊνών-σακχάρου, με αποτέλεσμα τη συσσώρευσή τους σε διάφορους ιστούς.

Γ) ΝΕΥΡΟΔΙΑΒΙΒΑΣΤΕΣ ΚΑΙ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Ολοκληρώνοντας την αναφορά στα παθογενετικά αίτια της επιληψίας σε γονιδιακό και μοριακό επίπεδο και προτού γίνει αναφορά σε ανώτερου επιπέδου δομές (νευρωνικά δίκτυα και εγκεφαλικές δομές) θα παρατεθούν εν συντομία τα λιγοστά δεδομένα που υπάρχουν σχετικά με το ρόλο των νευροδιαβιβαστών στην εμφάνιση της επιληψίας.

Από τα περιορισμένα στοιχεία της βιβλιογραφίας που υπάρχουν για τους νευροδιαβιβαστές, μια αναφορά αξίζει πρωτίστως στο σύστημα του **GABA**. Το GABA (γ-αμινοβουτυρικό οξύ), μέσω της δράσης του στους αντίστοιχους υποδοχείς, αποτελεί το βασικό ανασταλτικό μηχανισμό του ΚΝΣ. Το GABA παράγεται από του γλουταμικό μέσω της αποκαρβοξυλάσης του γλουταμικού οξέος (GAD). Καθώς ο ρόλος του GABA είναι κυρίως ανασταλτικός, οδηγώντας σε υπερπόλωση των κυτταρικών μεμβρανών, τυχόν μειωμένη παραγωγή του αναμένεται να οδηγήσει σε αυξημένη δραστηριότητα των νευρικών δικτύων. Πολυμορφισμοί του γονιδίου *ME2*, που κωδικοποιεί ένα ένζυμο που εμπλέκεται στη σύνθεση του GABA, έχουν συνδεθεί με αύξηση του κινδύνου εμφάνισης ιδιοπαθούς γενικευμένης επιληψίας. Πειραματικά δεδομένα συσχετίζουν τη μειωμένη παραγωγή ή απελευθέρωση GABA σε πειραματόζωα με την εμφάνιση επιληψίας (100-102). Η παρουσία αντισωμάτων κατά του GAD (103, 104) ή η έλλειψη αυτού σε πειραματόζωα (105) έχει επίσης συνδεθεί με την εμφάνιση επιληψίας. Τέλος, ενδιαφέρον παρουσιάζει η παρατήρηση πως η νόσος Unverricht-Lundborg, μια μορφή προοδευτικής μυοκλονικής επιληψίας, σχετίζεται με μειωμένη πυκνότητα GABA-εργικών κυττάρων στον ιππόκαμπο πειραματοζώων (106).

Στη βιβλιογραφία υπάρχουν περιορισμένες αναφορές για το ρόλο των υπολοίπων νευροδιαβιβαστών στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Εδώ δεν θα επιχειρηθεί η λεπτομερής καταγραφή των περιορισμένων αυτών παρατηρήσεων, καθώς τα ευρήματα και η σημασία τους δεν έχει περαιτέρω τεκμηριωθεί επαρκώς.

II. ΚΥΤΤΑΡΙΚΟ ΕΠΙΠΕΔΟ

Ανεβαίνοντας ένα επίπεδο οργάνωσης, από το μοριακό στο κυτταρικό, θα αναφερθούν οι διαταραχές που αφορούν στην κυτταρική αρχιτεκτονική και στη δομή και οργάνωση του φλοιού. Τέτοιες διαταραχές μπορεί να οφείλονται σε γονιδιακά και αναπτυξιακά αίτια ή να είναι επίκτητες. Ωστόσο, ακόμα και όταν τα αίτια είναι αμιγώς γονιδιακά, όπως στην *οζώδη σκλήρυνση*, ο επιληπτικός φαινότυπος των ασθενών αυτών δεν αποτελεί άμεση απόρροια του γονιδιακού υποβάθρου, αλλά εκδηλώνεται λόγω της διαταραχής της δομής του φλοιού του εγκεφάλου. Στις καταστάσεις, που διαταράσσουν την κυτταρική αρχιτεκτονική, ανήκουν κυρίως η μεγάλη κατηγορία των αναπτυξιακών διαταραχών του πολλαπλασιασμού και της μετανάστευσης των νευρικών κυττάρων και της οργάνωσης στιβάδων του φλοιού, που θα παρουσιαστούν αναλυτικά, καθώς και άλλοι όγκοι και ογκόμορφες εξεργασίες

(πχ αγγειακές δυσπλασίες), που θα παρουσιαστούν περιληπτικά μόνο, καθώς η επιληπτογένεση στις διεργασίες αυτές είναι έμμεση και συμβαίνει δευτερογενώς στον περιβάλλοντα τη βλάβη ιστό.

A) ΑΝΑΠΤΥΞΙΑΚΕΣ ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ

Οι αναπτυξιακές διαταραχές της οργάνωσης του φλοιού του εγκεφάλου αποτελούν ένα ευρύ φάσμα παθήσεων έχουσες άμεση σχέση με την εμφάνιση επιληψίας, η οποία τις περισσότερες φορές είναι ιδιαίτερα ανθεκτική. Οι διαταραχές αυτές μπορεί να έχουν γονιδιακό υπόβαθρο ή να οφείλονται σε σφάλματα κατά την εμβρυϊκή ανάπτυξη. Καταλήγουν σε διαταραχή της αρχιτεκτονικής των στοιβάδων του φλοιού ή/και σε παρουσία ανώμαλων κυττάρων, καταστάσεις που ονομάζονται φλοιικές δυσπλασίες. Η κλινική τους εικόνα ποικίλλει, από απουσία νευρολογικής σημειολογίας έως βαριά καθυστέρηση της νευρολογικής εξέλιξης.

Το γενετικό υπόβαθρο των δυσπλασιών αυτών είναι ιδιαίτερα περίπλοκο και εκτενές. Σε μια πρόσφατη μελέτη (107), περισσότερα από 100 γονίδια συσχετίστηκαν με την εμφάνιση των δυσπλασιών αυτών. Ο κυτταρικός πολλαπλασιασμός, η νευρωνική μετανάστευση και η φλοιική οργάνωση είναι τα τρία στάδια που χρησιμοποιούνται για την ταξινόμηση των δυσπλασιών αυτών. Με βάση αυτά, το παρόν σύστημα (108) ταξινόμησης αναγνωρίζει τρεις ομάδες δυσπλασιών. Η ομάδα I περιλαμβάνει δυσπλασίες που οφείλονται σε ανώμαλο πολλαπλασιασμό ή απόπτωση νευρικών και γλοιακών κυττάρων. Η ομάδα II χαρακτηρίζεται από δυσπλασίες που σχετίζονται με τη νευρωνική μετανάστευση, ενώ η ομάδα III περιλαμβάνει διαταραχές που οφείλονται σε μη φυσιολογική ανάπτυξη και σχηματισμό του φλοιού. Καθώς όλο και περισσότερα δεδομένα γίνονται γνωστά για τους γονιδιακούς και μοριακούς μηχανισμούς, που εμπλέκονται στις διάφορες οδούς της ανάπτυξης του εγκεφάλου και με δεδομένο ότι σπάνια οι διαταραχές σε κάποιο από το παραπάνω τρία στάδια δεν αλληλεπιδρά και με τα υπόλοιπα, ενδιαφέρον παρουσιάζει η ομαδοποίηση των δυσπλασιών αυτών με βάση το παθοφυσιολογικό τους μηχανισμό (107, 109). Στα πλαίσια αυτά μπορούμε να διακρίνουμε τέσσερις ομάδες: i. μεγαλεγκεφαλία και εστιακές φλοιικές δυσπλασίες, ii. τουμπουλινοπάθειες και λειεγκεφαλίες, iii. σύνδρομα πολυμικρογυρίας και iv. σύνδρομα ετεροτοπίας.

Περιληπτικά, στην πρώτη ομάδα ανήκουν διαταραχές που ανήκουν τόσο στην ομάδα I της ισχύουσας ταξινόμησης και αφορούν διαταραχές του πολλαπλασιασμού των νευρικών και γλοιακών κυττάρων (μεγαλεγκεφαλία, ημιμεγαλεγκεφαλία και εστιακή φλοιική δυσπλασία τύπου IIa και IIb) όσο και στην ομάδα III, δηλαδή διαταραχές λόγω μη φυσιολογικής μετα-μεταναστευτικής ανάπτυξης του φλοιού (εστιακές φλοιικές δυσπλασίες τύπου I και III). Οι δυσπλαστικές αυτές διαταραχές είναι οι συχνότερες, που σχετίζονται με ανθεκτική επιληψία. Η ημιμεγαλεγκεφαλία χαρακτηρίζεται από μεγέθυνση του ενός ημισφαιρίου ή τμήματος αυτού, με φτωχή διαφοροποίηση μεταξύ φαιάς και λευκής ουσίας. Οι εστιακές φλοιικές δυσπλασίες θα

αναπτυχθούν εκτενέστερα στη συνέχεια, καθώς είναι οι καλύτερα μελετημένες, ιδιαίτερα συχνά σχετιζόμενες με επιληψία και η εξαίρεση των οποίων οδηγεί σε σημαντική βελτίωση των ασθενών.

Οι τουμπουλινοπάθειες (διαταραχές του κυτταρικού σκελετού) και οι λειεγκεφαλίες αποτελούν ένα ευρύ φάσμα παθήσεων, με παρόμοιο γονιδιακό φάσμα διαταραχών. Οι λειεγκεφαλίες αποτελούν ένα φάσμα διαταραχών, που μαζί με την παχυγυρία και τη δυσγυρία, ανήκουν στην ομάδα διαταραχών που αφορούν τη νευρωνική μετανάστευση. Οι λειεγκεφαλίες χαρακτηρίζονται από μειωμένη έως εντελώς απύσχα ελίκωση του φλοιού του εγκεφάλου. Ενίοτε υπάρχει και συνοδός μερική ή πλήρης αγενεσία του μεσολοβίου και υποπλασία της παρεγκεφαλίδας. Ιστολογικά, ο φλοιός είναι παχύτερος του φυσιολογικού, με διαταραχή της αρχιτεκτονικής του και ετεροτοπία νευρώνων εντός της λευκής ουσίας. Οι τουμπουλινοπάθειες χαρακτηρίζονται επίσης από ελλιπή στιβάδωση του φλοιού και ετεροτοπία νευρώνων. Διάφορα γονίδια έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση των διαταραχών αυτών, με συχνότερα τα *LISI* και *DCX*. Οι πάσχοντες εμφανίζουν βαριά κλινική εικόνα με σοβαρή καθυστέρηση της ανάπτυξης και ανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις, με βρεφικούς σπασμούς.

Οι διάφορες διαταραχές πολυμικρογυρίας χαρακτηρίζονται από την παρουσία πολλών μικρών επιφανειακών ελικώσεων, με ποικίλη κατανομή και έκταση και συνηθέστερη περιοχή εμφάνισης τους το φλοιό γύρω από τη σχισμή του Sylvius. Ιστοπαθολογικά, οι διαταραχές πολυμικρογυρίας έχουν επίσης ποικίλη εικόνα. Απεικονιστικά, ο εγκέφαλος των ασθενών αυτών εμφανίζει παχυσμένο φλοιό στις περιοχές των δυσπλασιών, λόγω των πολλαπλών επιφανειακών ελικώσεων. Οι διαταραχές αυτές ανήκουν στην τρίτη ομάδα δυσπλασιών, αυτών που εμφανίζονται κατά την μετα-μεταναστευτική οργάνωση του φλοιού. Η κλινική εικόνα μπορεί να διαφέρει, αναλόγως της εντόπισης και της έκτασης των δυσπλασιών αυτών. Οι περισσότερες δυσπλασίες, όπως αναφέρθηκε αφορούν το φλοιό γύρω από τη σχισμή του Sylvius και οι ασθενείς πάσχουν κυρίως από εστιακές κρίσεις, χωρίς να αποκλείονται άλλα είδη κρίσεων (110). Συνυπάρχουν και άλλες νευροαναπτυξιακές διαταραχές. Ενδιαφέρον παρουσιάζει η περιγραφή ενός συνδρόμου με συγγενή ημιπάρεση, μυόκλωνο, αφαιρέσεις και εστιακές κρίσεις με status epilepticus ή συνεχή δραστηριότητα αιχμής-κύματος στον ύπνο και ετερόπλευρη πολυμικρογυρία (111).

Τέλος, η ετεροτοπία χαρακτηρίζεται από την παρουσία φυσιολογικών νευρικών κυττάρων σε μη φυσιολογικές περιοχές. Η συχνότερη μορφή ετεροτοπίας είναι η περικουιλιακή οζώδης ετεροτοπία (ΠΟΕ), η οποία ανήκει στις διαταραχές της νευρωνικής μετανάστευσης. Οι περιοχές ετεροτοπίας εντοπίζονται συχνότερα γύρω από τις κοιλίες. Το συχνότερο αίτιο ΠΟΕ είναι μεταλλάξεις του φυλοσύνδετου γονιδίου *FLNA* (112), με φαινότυπο θηλυκών ατόμων με οριακή νοημοσύνη, επιληπτικές κρίσεις και διαταραχές από άλλα συστήματα, κυρίως καρδιαγγειακές διαταραχές. Τα αρρένα άτομα συνήθως δεν επιβιώνουν. Εκτός από το *FLNA*, μεταλλάξεις έχουν εντοπιστεί και στο *ARFGEF2*, και, σπανιότατα, σε άλλα γονίδια.

Τα δύο κύρια γονίδια σχετίζονται άμεσα με τη μετανάστευση των νευρικών κυττάρων.

Οι μηχανισμοί της επιληπτογένεσης στις δυσπλασίες αυτές είναι πολυσύνθετοι και όχι επαρκώς διασαφηνισμένοι στις περισσότερες εξ αυτών. Διάφοροι προτεινόμενοι μηχανισμοί στη βιβλιογραφία εμπλέκουν τη διαταραχή της παραγωγής και δράσης των νευροδιαβιβαστών και των υποδοχέων τους, την ανωριμότητα/διαταραχή της οργάνωσης των νευρωνικών δικτύων και την παρουσία ανώμαλων κυττάρων που συμβάλλουν στην εμφάνιση επιληπτικής δραστηριότητας. Οι καλύτερα μελετημένες δυσπλασίες είναι οι εστιακές φλοιικές δυσπλασίες, που αποτελούν και το συχνότερο αίτιο επιληψίας οφειλόμενης σε δυσπλασίες. Για τον λόγο αυτό ακολουθεί εκτενέστερη αναφορά στους μηχανισμούς επιληπτογένεσης στις δυσπλασίες αυτές.

Επιληπτογένεση στις εστιακές φλοιικές δυσπλασίες

Οι φλοιικές δυσπλασίες αποτελούν το συχνότερο αίτιο φαρμακοανθεκτικής επιληψίας στα παιδιά και το δεύτερο ή τρίτο συχνότερο αίτιο φαρμακοανθεκτικής επιληψίας σε ενήλικες. Η αιτιοπαθογένεια των δυσπλασιών αυτών περιλαμβάνει τόσο γονιδιακά όσο και επίκτητα αίτια, τα οποία δεν είναι πάντοτε σαφώς ξεκαθαρισμένα. Σημαντικός φαίνεται να είναι ο ρόλος της mTOR κυτταρικής οδού, που συμμετέχει στον σχηματισμό πολλών φλοιικών δυσπλασιών. Στα πλαίσια αυτά, ο ρόλος των γονιδίων *TSC1* και *TSC2* της οξώδους σκλήρυνσης έχει συσχετισθεί με την επίδρασή τους στην οδό αυτή (113, 114) ή στην PI3K/AKT οδό (115), που εμπλέκεται στη ρύθμιση του κυτταρικού κύκλου. Άλλοι ερευνητές αναφέρουν αλλοιώσεις των ρυθμιστικών μηχανισμών των αγγελιοφόρων οδών Wnt και Notch (116), που καθορίζουν την νευρωνική μετανάστευση. Επιπλέον, στην βιβλιογραφία αναδεικνύεται και ο ρόλος του HPV16, ο οποίος μπορεί να επηρεάσει την ανάπτυξη του φλοιού μέσω της mTOR οδού, στις τύπου Ib φλοιικές δυσπλασίες (117). Παθολογοανατομικά, οι φλοιϊκές δυσπλασίες χαρακτηρίζονται τόσο από την παρουσία ανωμαλιών της αρχιτεκτονικής του φλοιού (αποδιοργάνωση των κάθετων στηλών νευρικών κυττάρων του φλοιού και διαταραχές της στοιβαδωτής οργάνωσης του φλοιού) όσο και από κυτταρολογικές ανωμαλίες. Σε αυτές περιλαμβάνονται μεγάλα υπερτροφικά νευρικά κύτταρα, ανώριμοι ή δυσμορφικοί νευρώνες και τα λεγόμενα balloon cells, παθολογικά κύτταρα της κατά Taylor δυσπλασίας.

Η οργάνωση των εστιακών φλοιικών δυσπλασιών αναλυτικά παρουσιάζεται στον Πίνακα 5. Εν συντομία, οι τύπου I εστιακές φλοιικές δυσπλασίες χαρακτηρίζονται από ηπιότερη συμπτωματολογία, αφορούν περισσότερο στον κροταφικό λοβό και παρατηρούνται συχνότερα σε ενήλικες. Οι τύπου II φλοιικές δυσπλασίες χαρακτηρίζονται από βαρύτερη συμπτωματολογία, αφορούν περιοχές πέραν του κροταφικού λοβού και παρατηρούνται συχνότερα σε παιδιά. Τέλος οι φλοιικές δυσπλασίες τύπου III είναι κάποια από τις παραπάνω δυσπλασίες συνοδευόμενη από

άλλη βλάβη (σκλήρυνση ιπποκάμπου, όγκος, αγγειακή δυσπλασία ή επίκτητες βλάβες) (118).

Οι μηχανισμοί πρόκλησης επιληψίας σε άτομα που εμφανίζουν εστιακές φλοιικές δυσπλασίες δεν είναι επαρκώς διασαφηνισμένος. Τρεις κυρίως μηχανισμοί έχουν προταθεί: α) διαταραχές της συναπτικής λειτουργίας, β) δυσλειτουργία των γλοιακών και νευρικών κυττάρων και 3) αλλαγές στον περικυττάριο χώρο.

1) Διαταραχή της συναπτικής λειτουργίας και των συστημάτων νευροδιαβιβαστών-υποδοχέων

Η αύξηση της διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων που εντοπίζονται στις φλοιικές δυσπλασίες έχει συνδεθεί με την αλλαγή στη δράση των νευροδιαβιβαστών NMDA και AMPA. Συγκεκριμένα, έχει διαπιστωθεί αύξηση της έκφρασης των πρωτεϊνών των υπομονάδων 1 (NR1) και 2 (NR2B) του υποδοχέα NMDA στο σώμα και τους δενδρίτες δυσπλαστικών νευρώνων (119, 120). Ο συνδυασμός των υπομονάδων NR1 και NR2 έχειδειχθεί ότι οδηγεί στη δημιουργία υποδοχέων με ισχυρότερη δράση ως προς την παραγωγή δυναμικών κατά την ενεργοποίηση αυτών και, επομένως, η αυξημένη έκφρασή τους σε δυσπλαστικούς ιστούς οδηγεί ενδεχομένως σε υπερδιεγερσιμότητα των νευρικών κυττάρων που εκφράζουν τους συνδυασμούς αυτούς (121). Η παρουσία των NR2B υπομονάδων έχει συσχετισθεί με την εμφάνιση επιληπτικών δυναμικών *in vitro*, τα οποία καταστέλλονται με την χορήγηση αναστολέων των NR2B υποδοχέων σε δυσπλαστικούς, αλλά όχι σε φυσιολογικούς ιστούς (122). Η παρουσία των AMPA υποδοχέων σε εστιακές δυσπλασίες έχει συνδεθεί με αύξηση των GluR2/3 υπομονάδων, και γενικώς, με αύξηση των υποδοχέων διεγερτικών μεταβιβαστών (123), οδηγώντας σε υπερδιεγερσιμότητα τα νευρωνικά κυκλώματα στις φλοιικές δυσπλασίες.

Από τη άλλη πλευρά, η παρουσία GABA-εργικών νευρών που δρουν ανασταλτικά στην διεγερσιμότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων φαίνεται μειωμένη στις φλοιικές δυσπλασίες, όπως και η παρουσία του ενζύμου GAD, απαραίτητου για την παραγωγή GABA, σε ανοσοϊστοχημικές χρώσεις εξαιρεθέντων δυσπλαστικών ιστών (124). Η μειωμένη ανασταλτική δράση του GABA σε δυσπλαστικές περιοχές έχει επίσηςδειχτεί με τη μείωση της έκφρασης του mRNA των υπομονάδων α_1 , α_2 και β_1 του GABA_A υποδοχέα σε δυσπλαστικούς νευρώνες (119). Απόρροια της μειωμένης ανασταλτικής δραστηριότητας και της αυξημένης δραστηριότητας των συστημάτων των διεγερτικών νευροδιαβιβαστών είναι η αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρωνικών δικτύων σε δυσπλαστικούς ιστούς και η επιληπτογόνος δραστηριότητα αυτών. Χαρακτηριστικό είναι ότι η πυκνότητα και η αναλογία των διεγερτικών προς τις ανασταλτικές συνάψεις διαφέρει στους δυσπλαστικούς ιστούς συγκριτικά με τους περίξ αυτών υγιείς ιστούς (125).

Τέλος, άλλες παρατηρήσεις σχετικά με την επιληπτογένεση, αναφέρουν την έκφραση μεταφορέων που συναντώνται σε μη ώριμες μορφές του φλοιού (126). Η φλοιική αυτή ανωριμότητα και η διαφορετική έκφραση των πρωτεϊνών-μεταφορέων ιόντων,

ενδέχεται να συμμετέχει στην διαφορετική και αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρωνικών κυκλωμάτων των δυσπλαστικών ιστών.

2) Δυσλειτουργία γλοιακών και νευρικών κυττάρων

Ο ρόλος των γλοιακών κυττάρων είναι ιδιαίτερα σημαντικός στη ρύθμιση του μικροπεριβάλλοντος των νευρώνων, εξασφαλίζοντας τις σωστές συνθήκες για την ομαλή τους λειτουργία. Η διατάραξη της σωστής ρυθμιστικής τους λειτουργίας μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της διεγερσιμότητας των νευρικών κυττάρων και σε επιληπτικές εκφορτίσεις. Τέτοιες παρατηρήσεις έχουν γίνει σε δυσπλαστικές εγκεφαλικές περιοχές ασθενών με οξώδη σκλήρυνση, στις οποίες η μη αποτελεσματική απομάκρυνση του γλουταμικού και του καλίου από τα αστροκύτταρα ενδέχεται να συμβάλλει στην αυξημένη διεγερσιμότητα των νευρωνικών κυττάρων στις περιοχές αυτές (127).

Οι ανώριμες και δυσπλαστικές μορφές νευρικών κυττάρων μπορεί επίσης να συμβάλλουν στην αύξηση της επιληπτικής δραστηριότητας. Η παρουσία μεγάλων πυραμιδικών κυττάρων σε δυσπλαστικούς ιστούς συνδέεται με υπερδιεγερσιμότητα αυτών. Αν και οι ανώριμοι και δυσπλαστικοί νευρώνες δεν φαίνεται να συμμετέχουν σημαντικά, άλλα δυσπλαστικά κύτταρα, όπως τα balloon cells, ενδέχεται να συμμετέχουν με άλλους τρόπους στην επιληπτογένεση, κυρίως μέσω της αναδιαμόρφωσης των νευρωνικών δικτύων της περιοχής (128). Σχετικά πρόσφατα έχει σημειωθεί παρουσία μεγάλων κυτταρικών μορφών διάμεσων GABAεργικών νευρώνων (129), που χαρακτηρίζονται από αυξημένη διεγερσιμότητα και ρυθμό εκπόλωσης, καθώς και από αυτόματες εκπολώσεις της μεμβράνης. Αν και ο ρόλος τους παραμένει ασαφής, τα κύτταρα αυτά ενδέχεται να λειτουργούν ανασταλτικά στους μεγάλους πυραμιδικούς νευρώνες ή, αντιθέτως, να συμβάλλουν στο συγχρονισμό των νευρωνικών δικτύων και την διάδοση της επιληπτικής δραστηριότητας.

3) Αλλαγές στον περικυττάριο χώρο

Οι δυσπλαστικές περιοχές χαρακτηρίζονται από διαταραχή της κυτταρικής αρχιτεκτονικής με αυξημένη γλοίωση, διευρυσμένους διακυττάρους χώρους και αλλοιωμένη διάχυση των νευροδιαβιβαστών στον εξωκυττάριο χώρο (130, 131). Οι αλλοιώσεις αυτές, σε συνδυασμό με τις παραπάνω αναφερόμενες αλλαγές που παρατηρούνται στις φλοιικές δυσπλασίες ενδέχεται να συμβάλλουν στην τροποποιημένη λειτουργικότητα των νευρωνικών δικτύων των περιοχών αυτών.

Ιδιαίτερο ενδιαφέρον, λόγω της συχνότητας και της κλινικής τους σημασίας παρουσιάζει και μια άλλη κατηγορία δυσπλασίας, η **οξώδης σκλήρυνση**. Και η μορφή αυτή δυσπλασίας οφείλεται σε διαταραχές του κυτταρικού πολλαπλασιασμού και μοιράζεται κοινούς παθογενετικούς μηχανισμούς εμφάνισης και επιληπτογένεσης με τις υπόλοιπες εστιακές φλοιικές δυσπλασίες τύπου II. Πιο συγκεκριμένα, η οξώδης σκλήρυνση οφείλεται σε βλάβες των γονιδίων *TSC1* και *TSC2*. Τα γονίδια αυτά λειτουργούν ανασταλτικά στην ενεργοποίηση της οδού mTOR και η δυσλειτουργία

τους οδηγεί σε ενεργοποίηση αυτής και διαταραχή του ομαλού κυτταρικού πολλαπλασιασμού και της διαφοροποίησης (114). Αποτέλεσμα αυτών είναι η εμφάνιση των χαρακτηριστικών οζωδών σχηματισμών στο ΚΝΣ, που αποτελούνται από δυσμορφικούς νευρώνες και άλλα μεγάλα κύτταρα, τα οποία διαταράσσουν την αρχιτεκτονική και τα νευρωνικά δίκτυα της περιοχής. Οι ασθενείς πάσχουν από ανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις και βαθμό νοητικής υστέρησης.

Οι μηχανισμοί επιληπτογένεσης δεν διαφέρουν σημαντικά από αυτούς που αναφέρθηκαν για τις υπόλοιπες εστιακές φλοιικές δυσπλασίες. Στη βιβλιογραφία υπάρχουν αναφορές για διαταραχή στην ισορροπία διεγερτικών και ανασταλτικών νευροδιαβιβαστών. Συγκεκριμένα, έχει παρατηρηθεί αύξηση των υποδοχέων NMDA ή της δραστηριότητας των AMPA υποδοχέων και μείωση του GABA, των υποδοχέων του ή του ενζύμου GAD στα οζίδια ασθενών με οζώδη σκλήρυνση (132-134). Επιπλέον, η δυσλειτουργία των γλοιακών κυττάρων, και ιδιαίτερα των αστροκυττάρων, στην απομάκρυνση του γλουταμικού από τον περικυττάριο χώρο (135), λόγω της μειωμένης έκφρασης μεταφορέων του γλουταμικού και η διαταραχή στη ρύθμιση του εξωκυττάρου καλίου από τα ίδια κύτταρα (136) ενδέχεται να αποτελούν μηχανισμούς που συμμετέχουν στη διεργασία της επιληπτογένεσης. Τέλος, πειραματικά δεδομένα δείχνουν πως η έλλειψη του γονιδίου *TSC1* οδηγεί σε διαταραχή της ανάπτυξης και της οργάνωσης των νευρωνικών δικτύων.

Από τις δυσπλασίες αξίζει να αναφερθεί η σχέση που παρουσιάζουν οι **δυσεμβρυοπλαστικοί νευροεπιθηλιακοί όγκοι**, που ταξινομούνται ως Grade I όγκοι κατά ΠΟΥ, με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Παρόμοιοι μηχανισμοί επιληπτογένεσης με τις φλοιικές δυσπλασίες έχουν αναφερθεί και για τους όγκους αυτούς. Στη βιβλιογραφία αναφέρονται παρατηρήσεις τόσο για μειωμένη δραστηριότητα των GABA_A υποδοχέων (137), όσο και για αυξημένη δραστηριότητα του συστήματος νευρομεταβίβασης του γλουταμικού, με αύξηση της έκφρασης διαφόρων υπομονάδων των υποδοχέων του (138, 139).

Ολοκληρώνοντας, άλλες σημαντικές επιληπτογόνες βλάβες είναι τα υποθαλαμικά αμαρτώματα, οι διάφορες αγγειακές δυσπλασίες και οι όγκοι του ΚΝΣ. Τα **υποθαλαμικά αμαρτώματα** αποτελούν καλοήθεις όγκους, που αναπτύσσονται στον υποθάλαμο, στο έδαφος της τρίτης κοιλίας. Σχετίζονται με ένα ιδιαίτερο είδος κρίσεων, τις γελαστικές κρίσεις, καθώς και με συμπεριφορικές και ενδοκρινολογικές διαταραχές. Διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί για τη διαδικασία της επιληπτογένεσης. Ο τοπικός ερεθισμός που προκαλείται λόγω της πίεσης που δημιουργεί το αμάρτωμα και η μη φυσιολογική έκκριση νευροπεπτιδίων και ορμονών του υποθαλάμου και της υπόφυσης έχουν αναφερθεί μεταξύ αυτών. Ωστόσο, τα υποθαλαμικά αμαρτώματα είναι ενδογενώς επιληπτόγωνα, και επιληπτική δραστηριότητα έχει καταγραφεί από ηλεκτρόδια εντός του αμαρτώματος. Ένας μηχανισμός, που προσφάτως έχει προταθεί, αφορά την αλληλεπίδραση μεταξύ μικρών GABAεργικών διάμεσων νευρώνων, που αποτελούν το 90% των νευρώνων του αμαρτώματος, και των μεγάλων νευρώνων (10%) που εκφράζουν διεγερτικούς νευροδιαβιβαστές. Οι μικροί διάμεσοι νευρώνες ενεργοποιούνται ως βηματοδότες

απελευθερώνοντας GABA. Η παρουσία του GABA δρα ωστόσο διεγερτικά στους μεγάλους νευρώνες, λόγω της ανωριμότητάς τους. Το αποτέλεσμα είναι η μαζική ενεργοποίηση των διεγερτικών αυτών νευρώνων. Η παρουσία συνδέσεων χάσματος (gap junctions) μεταξύ των μικρών GABAεργικών νευρώνων συμβάλλει ενδεχομένως στον συγχρονισμό της όλης δραστηριότητας (140).

B) ΑΛΛΕΣ ΟΓΚΟΜΟΡΦΕΣ ΕΞΕΡΓΑΣΙΕΣ

Οι **όγκοι** και οι **αγγειακές δυσπλασίες** του ΚΝΣ μπορούν επίσης να προκαλέσουν επιληπτικές κρίσεις. Οι μηχανισμοί εδώ είναι διαφορετικοί και η διαδικασία της επιληπτογένεσης εντοπίζεται στον γύρω υγιή ιστό δευτεροπαθώς, λόγω των αλλοιώσεων που προκαλεί η παρουσία των βλαβών αυτών. Ως αιτιοπαθογενετικά αίτια έχουν αναφερθεί η ισχαιμία, η τοπική πίεση και παραμόρφωση των νευρωνικών κυκλωμάτων, η γλοιώση και η εναπόθεση σιδήρου λόγω της παρουσίας προϊόντων αίματος. Η εναπόθεση σιδήρου μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή της συνθέσεως της γλουταμίνης και της επαναρρόφησης του γλουταμικού οξέος (141, 142).

Πίνακας 5 Ταξινόμηση εστιακών φλοιικών δυσπλασιών κατά Blumcke et al (143)	
Τύπος	Χαρακτηριστικά
I	a – Εστιακή φλοιική δυσπλασία με ανώμαλη ακτινωτή φλοιική στιβάδωση (νευρωνική μετανάστευση) b - Εστιακή φλοιική δυσπλασία με ανώμαλη εφαπτομενική οργάνωση των 6 στιβάδων του φλοιού c - Εστιακή φλοιική δυσπλασία με ανώμαλη ακτινωτή και εφαπτομενική φλοιική στιβάδωση
II	a – Εστιακή φλοιική δυσπλασία με δυσμορφικούς νευρώνες b – Εστιακή φλοιική δυσπλασία με δυσμορφικούς νευρώνες και balloon cells
III	a – διαταραχή της αρχιτεκτονικής του φλοιού του κροταφικού λοβού με ατροφία ιπποκάμπου b - διαταραχή της αρχιτεκτονικής του φλοιού παρακείμενη σε γλοιακό ή γλοιονευρικό όγκο c - διαταραχή της αρχιτεκτονικής του φλοιού παρακείμενη σε αγγειακή δυσπλασία d - διαταραχή της αρχιτεκτονικής του φλοιού παρακείμενη σε άλλες βλάβες επίκτητες κατά την πρώιμη παιδική ηλικία, όπως τραύμα, ισχαιμία, εγκεφαλίτιδα

III. ΕΠΙΠΕΔΟ ΝΕΥΡΩΝΙΚΩΝ ΔΙΚΤΥΩΝ

Η κατανόηση της επιληπτογένεσης και των επιληπτικών κρίσεων δεν περιορίζεται μόνο σε μοριακό και κυτταρικό επίπεδο, αλλά επεκτείνεται και στο επίπεδο της οργάνωσης των νευρικών δικτύων. Η κατανόηση της δομής και της σημασίας των δικτύων αυτών μόλις πρόσφατα άρχισε να γίνεται κατανοητή λόγω της τεχνολογικής

εξέλιξης που επιτρέπει την μελέτη τους σε ασθενείς. Η σημασία τους ωστόσο είναι κομβική, καθώς το επίπεδο αυτό περιλαμβάνει τις αλλαγές που συμβαίνουν στα δύο προηγούμενα, αλλά επεκτείνεται πέραν αυτών ερμηνεύοντάς τα υπό το πρίσμα γενικευμένων δικτύων. Τα νευρωνικά δίκτυα αφορούν λειτουργικά και ανατομικά συνδεδεμένες περιοχές του εγκεφάλου, των οποίων η δραστηριότητα βρίσκεται σε στενή αλληλεπίδραση. Η σημασία τους είναι πρόδηλη, καθώς όλες οι εκδηλώσεις της ανθρώπινης συμπεριφοράς, φυσιολογικές αλλά και παθολογικές, όπως οι επιληπτικές κρίσεις, προκύπτουν μέσω των διεργασιών που λαμβάνουν χώρα σε αυτά τα νευρωνικά δίκτυα. Στην επιληψία, η έννοια του νευρωνικού δικτύου είναι σημαντική, καθώς οι επιληπτικές κρίσεις που γεννιούνται εντός του, επηρεάζονται από την κατάσταση του δικτύου για την διατήρηση και την διάδοσή τους. Κλινικά, η δομή ενός επιληπτικού νευρωνικού δικτύου εκφράζεται από τη στερεοτυπία των κρίσεων (τουλάχιστον στην αρχική φάση, προτού μια επιληπτική κρίση διαδοθεί σε άλλα δίκτυα ή γενικευθεί). Δύο είναι τα βασικότερα νευρωνικά δίκτυα που έχουν περιγραφεί ως προς την επιληψία: το θαλαμοφλοιικό δίκτυο και το έσω κροταφικό/μεταιχμιακό δίκτυο.

A) ΘΑΛΑΜΟΦΛΟΙΙΚΟ ΔΙΚΤΥΟ

Το θαλαμοφλοιικό δίκτυο είναι ιδιαίτερα μελετημένο ως προς την παραγωγή των γενικευμένων συμπλεγμάτων αιχμής-κύματος, που παρατηρούνται σε διάφορες μορφές γενικευμένης επιληψίας και ιδιαίτερα του χαρακτηριστικού συμπλέγματος αιχμής-κύματος συχνότητας 3 Hz των αφαιρέσεων.

Ανατομικά ο θάλαμος αποτελείται από τρεις βασικές περιοχές: την πρόσθια, την έσω και την έξω. Στην έξω πλευρά του θαλάμου εντοπίζεται μια λεπτή στιβάδα κυττάρων που αποτελούν τον δικτυωτό πυρήνα του θαλάμου. Και οι τρεις περιοχές του θαλάμου προβάλλουν στα πυραμιδικά κύτταρα της στοιβάδας V του φλοιού μέσω των θαλαμοφλοιικών συνάψεων. Αντίστοιχα, συνάψεις από τις περιοχές αυτές προβάλλουν ξανά προς το θάλαμο, δημιουργώντας τις φλοιοθαλαμικές οδούς. Και οι δυο αυτές οδοί είναι γλουταμινεργικές, επιδρώντας διεγερτικά στους στόχους τους. Μέρος των διεγερτικών αυτών οδών καταλήγει και στον δικτυωτό πυρήνα του θαλάμου. Ωστόσο, ο πυρήνας αυτός προβάλλει μόνο προς το θάλαμο και όχι προς τον φλοιό επιδρώντας ανασταλτικά με GABAεργικές συνάψεις. Οι νευρώνες του δικτυωτού πυρήνα του θαλάμου συνδέονται μεταξύ τους τόσο με GABAεργικές συνάψεις όσο και συνάψεις χάσματος.

Ένα ιδιαίτερο χαρακτηριστικό των νευρώνων του θαλάμου που παίζει σημαντικό ρόλο στην εμφάνιση των συμπλεγμάτων αιχμής κύματος είναι η παρουσία των τασεο-εξαρτώμενων διαύλων Ca^{+} τύπου T. Οι διάυλοι αυτοί έχουν τρεις καταστάσεις λειτουργίας. Σε δυναμικό ηρεμίας της κυτταρικής μεμβράνης οι διάυλοι αυτοί είναι ανενεργείς. Μετά από μια αρχική υπερπόλωση της μεμβράνης, οι διάυλοι μεταπίπτουν σε κλειστή κατάσταση, ενώ καθώς το δυναμικό της μεμβράνης

επιστρέφει σταδιακά προς το δυναμικό ηρεμίας, οι διάλυλοι αυτοί ανοίγουν επιτρέποντας τη σύντομη εισροή ιόντων ασβεστίου στο κύτταρο, γεγονός που οδηγεί σε ενεργοποίηση των διαύλων νατρίου και εκπόλωση του κυττάρου (144).

Μια από τις φυσιολογικές λειτουργίες του κυκλώματος αυτού παρατηρείται στον ύπνου και ευθύνεται για τις ηλεκτροεγκεφαλογραφικές ατράκτους, συχνότητας 9-10 Hz, που παρατηρούνται στα πρώτα στάδιά του. Κατά τη διάρκεια αυτών, μια συγχρονισμένη εκφόρτιση των θαλαμοφλοιικών νευρώνων προκαλεί διέγερση των νευρώνων του δικτυωτού πυρήνα του θαλάμου. Η συγχρονισμένη ενεργοποίηση των GABAεργικών αυτών κυττάρων προκαλεί ανασταλτικά δυναμικά στις συνάψεις τους με τους θαλαμοφλοιικούς νευρώνες. Η υπερπόλωση των νευρώνων αυτών φέρει τους διαύλους Ca^+ από την ανενεργό στην κλειστή κατάσταση. Καθώς το δυναμικό της μεμβράνης επανέρχεται προς την κατάσταση ηρεμίας, οι διάλυλοι ασβεστίου ενεργοποιούνται εκπολώνοντας τη μεμβράνη του κυττάρου και ενεργοποιώντας τους διαύλους Na^+ , οι οποίοι τελικά πυροδοτούν ένα νέο δυναμικό ενεργείας και επομένως έναν νέο κύκλο στο παραπάνω κύκλωμα. Η συχνότητα της ταλάντωσης του κυκλώματος εξαρτάται από την ταχύτητα που απαιτείται για να ολοκληρωθεί αυτός ο κύκλος (~ 100 ms). Η μεταβολή της συχνότητας του κυκλώματος από τα ~ 10 Hz στο χαρακτηριστικό ρυθμό των 3 Hz που παρατηρείται π.χ. στις αφαιρέσεις έχει μελετηθεί αρκετά και αποδίδεται στην παράταση του απαιτούμενου χρόνου για την ολοκλήρωση ενός πλήρους κύκλου μεταξύ των θαλαμοφλοιικών νευρώνων και των νευρώνων του δικτυωτού πυρήνα. Ανταγωνιστές των υποδοχέων GABA_A προκαλούν μαζική εκφόρτιση των κυττάρων του δικτυωτού πυρήνα, πιθανώς λόγω κατάργησης της αναστολής που ασκείται σε αυτούς. Η μαζική εκφόρτιση των κυττάρων αυτών προκαλεί ενεργοποίηση των GABA_B υποδοχέων (αφού οι GABA_A υποδοχείς παραμένουν αποκλεισμένοι), οι οποίοι είναι βραδύτεροι και παρατείνουν τη διάρκεια υπερπόλωσης των θαλαμοφλοιικών νευρώνων σε ~ 300 ms (145). Η παρατεταμένη αυτή υπερπόλωση καθυστερεί την ενεργοποίηση των διαύλων Ca και, τελικά, η λειτουργία του κυκλώματος επιβραδύνεται απαιτώντας συνολικά ~ 300 ms για να ολοκληρώσει έναν πλήρη κύκλο. Αυτό εκδηλώνεται ηλεκτροεγκεφαλογραφικά με την εμφάνιση ρυθμού 3 Hz. Επιπλέον, μελέτες με πειραματικά μοντέλα ζώων αφαιρετικής επιληψίας (GAERS) έδειξαν ότι η χορήγηση ανταγωνιστών GABA_B υποδοχέων οδήγησε σε μείωση της επιληπτικής δραστηριότητας, καταδεικνύοντας το ρόλο των υποδοχέων αυτών (146). Επιπλέον, το μοντέλο γενικευμένης επιληψίας με χρήση ενδομυικά χορηγούμενης πενικιλίνης (FGPE), οδηγεί σε αύξηση των δυναμικών ενεργείας των φλοιικών νευρώνων της φλοιοθαλαμικής οδού (147). Η αύξηση της δραστηριότητας των νευρώνων αυτών οδηγεί το κύκλωμα από τον φυσιολογικό ρυθμό των 10 Hz στην εμφάνιση του παθολογικού ρυθμού 3 Hz.

Οι παραπάνω μηχανισμοί υποδηλώνουν έναν εκ των πιθανών μηχανισμών εμφάνισης των χαρακτηριστικών μορφών αιχμής-κύματος 3 Hz στην γενικευμένη επιληψία. Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, στο κύκλωμα αυτό συμμετέχουν και τα πυραμιδικά κύτταρα της V στιβάδας του φλοιού, τα οποία μέσω φλοιοθαλαμικών οδών ασκούν διεγερτική επίδραση τόσο στα GABAεργικά κύτταρα του δικτυωτού πυρήνα όσο και

στα θαλαμοφλοιικά κύτταρα. Μια παθολογική αύξηση της δραστηριότητας των κυττάρων του φλοιού οδηγεί σε μαζική ενεργοποίηση των κυττάρων του δικτυωτού πυρήνα. Η μαζική και παρατεταμένη ανασταλτική δράση των νευρώνων αυτών στα θαλαμοφλοιικά κύτταρα διενεργείται μέσω ενεργοποίησης των GABA_B υποδοχέων (145), παρατείνοντας το χρόνο της ταλάντωσης στα ~300 ms και την μείωση της συχνότητας σε 3 Hz. Η ανάγκη ακεραιότητας του κυκλώματος και ύπαρξης των συνδέσεων μεταξύ φλοιού και θαλάμου για την εμφάνιση του ρυθμού αυτού έχει δειχθεί σε αρκετές μελέτες (148-150). Επιπλέον, ερευνητές αναφέρουν δεδομένα στα οποία η σύνδεση του θαλάμου με τεχνητό φλοιό (ένα κύκλωμα που ανιχνεύει εκφορτίσεις του θαλάμου και επιφέρει ένα ηλεκτρικό ερέθισμα στο θάλαμο κάθε φορά που ανιχνεύει δραστηριότητα, οδηγεί στην εμφάνιση φυσιολογικών ταλαντώσεων συχνότητας ~ 10 Hz. Ωστόσο, όταν ο τεχνητός φλοιός ρυθμίστηκε να παρέχει ερεθίσματα με αυξημένη συχνότητα, το κύκλωμα μετάπεσε στην εμφάνιση ταλαντώσεων συχνότητας 3-4 Hz (151) (152).

Τα παραπάνω δεδομένα και το προτεινόμενο νευρωνικό κύκλωμα καταδεικνύει τη σημασία των νευρωνικών κυκλωμάτων στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων και στο πώς παθολογική δραστηριότητα σε ένα τμήμα του κυκλώματος μπορεί να οδηγήσει σε τροποποίηση της λειτουργίας όλου του κυκλώματος, ενώ η εμπλοκή ενός συγκεκριμένου κυκλώματος ευθύνεται για τη στερεοτυπική μορφή των κρίσεων.

B) ΕΣΩ ΚΡΟΤΑΦΙΚΟ/ΜΕΤΑΙΧΜΙΑΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

Το μεταιχμιακό σύστημα περιλαμβάνει μια σειρά δομών στο βάθος των εγκεφαλικών ημισφαιρίων. Σε αυτό ανήκουν οι ιππόκαμποι, τα αμύγδαλα, η νήσος του Reil, ο ενδορρινικός φλοιός στην κάτω επιφάνεια των μετωπιαίων ημισφαιρίων, καθώς και περιοχές των κροταφικών και των κατώτερων μετωπιαίων λοβών. Εδώ ανήκουν επίσης η υπερμεσολόβιος, η υπομεσολόβιος και οι παραϊπποκάμπειες έλικες και περιοχές του θαλάμου, καθώς και οι σύνδεσμοι μεταξύ των δομών αυτών, όπως η ψαλίδα. Η ενιαία λειτουργία του δικτύου αυτού στην εμφάνιση της κροταφικής επιληψίας έχει δειχθεί σε διάφορες μελέτες, όπου έχει παρατηρηθεί ηλεκτροεγκεφαλογραφικά τόσο η εμφάνιση των κρίσεων σε διάφορα σημεία του δικτύου ακόμα και στον ίδιο ασθενή, όσο και με απεικονιστικές μεθόδους, όπως το PET (153, 154), το SPECT (155, 156) και νεότερες, όπως η EEG- fMRI (157).

Οι οδοί που εμπλέκονται στην επιληπτογένεση της κροταφικής επιληψίας είναι ιδιαίτερα σύνθετοι και πολύπλοκοι και διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί. Τα πολλαπλά κυκλώματα επανεισόδου της περιοχής, τόσο απαραίτητα για τις πολύπλοκες λειτουργίες των δικτύων του ιππόκαμπου, καθιστούν τις περιοχές αυτές ιδιαίτερα επιρρεπείς στην εμφάνιση επιληπτικής δραστηριότητας.

Ένα κύκλωμα που εμπλέκεται στη διεργασία της επιληπτογένεσης στην περιοχή αυτή και αρχίζει σταδιακά να γίνεται κατανοητό αφορά τη λειτουργία «πύλης» της οδοντωτής έλικας μεταξύ του ενδορρινίου φλοιού και της περιοχής CA3 του

ιπποκάμπου. Χωρίς να γίνει αναφορά σε ιδιαίτερες λεπτομέρειες, η φυσιολογική λειτουργία της πύλης αυτής είναι το φιλτράρισμα των εισερχόμενων ερεθισμάτων από τον ενδορρινίο φλοιό (158, 159). Επηρεάζει με τον τρόπο αυτό τις γνωσιακές λειτουργίες της μάθησης και της μνήμης και προστατεύει τα κύτταρα της περιοχής CA3 από βλάβες λόγω υπερβολικής διέγερσης. Έχει δειχθεί ότι η «πύλη» αυτή εμποδίζει τη διασπορά επιληπτικής δραστηριότητας από τον ενδορρινίο φλοιό προς την CA3 περιοχή του ιπποκάμπου (160). Ο τρόπος λειτουργίας της πύλης δεν είναι σαφής και πιθανώς αφορά τόσο ιδιότητες των νευρώνων (161) της περιοχής όσο και την ύπαρξη ισχυρής GABAεργικής καταστολής (162). Φαίνεται ότι κατά τη διάρκεια της επιληπτογένεσης της κροταφικής επιληψίας η λειτουργία της «πύλης» διαταράσσεται πιθανώς λόγω αλλαγών της ομοιόστασης του χλωρίου, μετατρέποντας την GABAεργική επίδραση σε διεγερτική, απώλειας GABAεργικών νευρώνων και αλλαγών των GABAεργικών υποδοχέων (163). Η απώλεια της λειτουργίας της πύλης πυροδοτεί μια πολύπλοκη διαδικασία επιληπτογένεσης και τροποποίησης της λειτουργίας του κυκλώματος αυτού.

Ενδιαφέρον παρουσιάζει η θεωρία της δευτεροπαθούς επιληπτογένεσης. Κατ' αυτήν, μια αρχική επιληπτογόνο εστία μπορεί να μετατρέψει μια απόμακρη περιοχή σε νέα, ανεξάρτητη επιληπτογόνο εστία μέσω της συχνής εισβολής επιληπτικής δραστηριότητας στην απομακρυσμένη περιοχή προερχόμενης από την αρχική επιληπτογόνο εστία (164). Το φαινόμενο αυτό παρατηρείται ιδιαίτερα στις δίκτυα του μεταιχμιακού συστήματος και του κροταφικού λοβού. Σε μοντέλα πειραματόζωων έχει δειχθεί η εμφάνιση μιας κατοπτρικής επιληπτικής εστίας δευτεροπαθώς της αρχικά δημιουργηθείσας εστίας. Οι παρατηρήσεις των ερευνητών αυτών καταλήγουν στο ότι η διαδικασία της δευτερογενούς επιληπτογένεσης ακολουθεί τρία στάδια. Αρχικά, κατά την *εξαρτημένη φάση*, οι επιληπτικές εκφορτίσεις στην δευτερογενή εστία είναι απολύτως συγχρονισμένες με αυτές της πρωταρχικής εστίας και η διακοπή της επικοινωνίας των δύο εστιών οδηγεί στην παύση των φαινομένων αυτών στη δευτερογενή εστία. Κατά την *ενδιάμεση φάση*, η δευτερογενής εστία εμφανίζει ανεξάρτητη δραστηριότητα από την πρωταρχική εστία, ωστόσο η διακοπή της επικοινωνίας των δύο εστιών οδηγεί σταδιακά σε παύση των επιληπτικών φαινομένων στη δευτερογενή εστία. Τέλος, στην *ανεξάρτητη φάση*, η δευτερογενής εστία παράγει ανεξάρτητη επιληπτική δραστηριότητα που δεν παύει με την διακοπή της επικοινωνίας των δύο εστιών (165). Στους ανθρώπους, υπάρχουν έμμεσες ενδείξεις της ύπαρξης της διαδικασίας αυτής (166-168). Ιδιαίτερο ενδιαφέρον στα πλαίσια αυτά παρουσιάζει η θεωρία της δευτερογενούς επιληπτογένεσης για την εμφάνιση γενικευμένης επιληψίας σε ασθενείς με υποθαλαμικά αμαρτώματα. Διάφοροι ερευνητές σημειώνουν την παρουσία ανεξάρτητης επιληπτικής δραστηριότητας μεταξύ του φλοιού και του αμαρτώματος, ενώ η δραστηριότητα αυτή στον φλοιό παρέμενε για ένα διάστημα μετά την χειρουργική εξαίρεση του αμαρτώματος για να υποχωρήσει τελικά πλήρως. Το φαινόμενο αυτό θα μπορούσε να αντιστοιχεί στο δεύτερο στάδιο της δευτερογενούς επιληπτογένεσης, δηλαδή στην ενδιάμεση φάση δημιουργίας μιας νέας επιληπτογόνου εστίας στον εγκεφαλικό φλοιό (169, 170).

Η κατανόηση της λειτουργίας των νευρωνικών δικτύων στην γέννηση της επιληψίας αναμένεται να διευρυνθεί, καθώς νέες τεχνολογικές δυνατότητες επιτρέπουν την αμεσότερη λειτουργική απεικόνιση και συνδεσμολογία των διαφόρων περιοχών του εγκεφάλου. Η έρευνα των δομών αυτών δεν θα επιτρέψει μόνο την καλύτερη κατανόηση της διεργασίας της επιληπτογένεσης, αλλά και την ανάπτυξη νέων θεραπευτικών δυνατοτήτων σε ανθεκτικές μορφές επιληψίας, που θα στοχεύουν εκλεκτικά τη δυσλειτουργία των δικτύων αυτών, διακόπτοντας παθολογικά κυκλώματα με χειρουργικές μεθόδους, με εν τω βάθει ερεθισμό ή άλλες τεχνικές.

IV. ΑΛΛΑ ΑΙΤΙΑ ΚΑΙ ΜΗΧΑΝΙΣΜΟΙ

Οι παραπάνω αναφερόμενοι μηχανισμοί αποτελούν τις σημαντικότερες και περισσότερο κατανοητές οδούς. Στα πλαίσια αυτά δεν έγινε αναφορά στις επίκτητες μορφές επιληψίας, οι οποίες προέρχονται από κάποιο καταστροφικό συμβάν που προσβάλλει κυρίως τον φλοιό των ημισφαιρίων. Τέτοια συμβάντα είναι οι κρανιοεγκεφαλικές κακώσεις, τα αγγειακά εγκεφαλικά επεισόδια (ισχαιμικά ή αιμορραγικά) και οι λοιμώξεις του κεντρικού νευρικού συστήματος. Οι μηχανισμοί εμφάνισης επιληπτικών κρίσεων και η διαδικασία της επιληπτογένεσης δεν διαφέρει ουσιαστικά από αυτούς που αναφέρθηκαν παραπάνω. Επιληπτικές κρίσεις στις περιπτώσεις αυτές μπορεί να εμφανιστούν κατά την οξεία φάση, λόγω μεταβολικών διαταραχών, διάσπασης του αιματοεγκεφαλικού φραγμού, παρουσίας ερεθιστικών ουσιών και απελευθέρωσης νευροδιαβιβαστών. Μακροπρόθεσμα, η επιληπτογένεση μπορεί να προχωρήσει μέσω της αναδιοργάνωσης των νευρωνικών κυκλωμάτων στις προσβληθείσες περιοχές, την ανισορροπία μεταξύ διεγερτικών και ανασταλικών νευροδιαβιβαστών, την καταστροφή νευρωνικών ομάδων και την αλλαγή στην έκφραση υποδοχέων και διαύλων στην κυτταρική μεμβράνη, μηχανισμοί που έχουν ήδη περιγραφεί.

Μια ιδιαίτερη κατηγορία επιληπτικών κρίσεων είναι οι λεγόμενες ανακλαστικές (reflex) επιληψίες. Η συχνότερη ομάδα στην κατηγορία αυτή αφορά τις επιληπτικές κρίσεις που προκαλούνται από **οπτικά ερεθίσματα**. Διάφοροι μηχανισμοί και οδοί έχουν συσχετισθεί με την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων από οπτικά ερεθίσματα. Το φωτοπαροξυσμικό φαινόμενο σχετίζεται πιθανώς με την οπτική οδό που διέρχεται από το έξω γονατώδες σώμα του θαλάμου (171) ή μπορεί να οφείλεται σε κύτταρα του οπτικού φλοιού που συγχρονίζονται λόγω ανεπάρκειας κατασταλτικών μηχανισμών. Ο συγχρονισμός αυτός ακολούθως επεκτείνεται σε κινητικές περιοχές προκαλώντας την εμφάνιση μυοκλονιών ή γενικευμένων κρίσεων (172). Άλλοι ερευνητές προτείνουν την ύπαρξη αυξημένης διεγερσιμότητας της ταινιωτής περιοχής του οπτικού φλοιού, στην οποία ένα κατάλληλο ερέθισμα μπορεί να προκαλέσει μια τοπική επιληπτική εκφόρτιση, η οποία ακολούθως θα διαδοθεί προκαλώντας μια γενικευμένη κρίση (173). Τέλος, η ύπαρξη κάποιας γενετικής προδιάθεσης είναι πολύ πιθανή, καθώς η φωτοευαισθησία είναι ιδιαίτερα συχνή σε γενικευμένες μορφές

επιληψίας, όπως η νεανική μυοκλονική επιληψία, οι οποίες χαρακτηρίζονται από παθολογικό γενετικό υπόστρωμα .

Η δεύτερη συχνότερη μορφή ανακλαστικής επιληψίας είναι οι λεγόμενες *επιληψίας εξ αιφνιδιασμού (startle epilepsies)*, κατά τις οποίες επιληπτικές κρίσεις προκαλούνται λόγω κάποιου αιφνιδιαστικού ερεθίσματος (συχνότερα ακουστικού). Τέτοιες επιληπτικές κρίσεις προϋποθέτουν την ύπαρξη εγκεφαλοπάθειας και ο μηχανισμός τους αφορά την ενεργοποίηση μιας επιληπτικής εστίας που βρίσκεται κοντά ή εντός του προκινητικού φλοιού, λόγω της αρχικής αντίδρασης που προκλήθηκε στο αιφνιδιαστικό ερέθισμα (174).

Τέλος, σπανιότατες μορφές ανακλαστικής επιληψίας είναι αυτές που προκαλούνται από *ανώτερες γνωσιακές λειτουργίες*, όπως από τη σκέψη, τους μαθηματικούς υπολογισμούς ή το σκάκι. Ο μηχανισμός τους ενδεχομένως αφορά τη διέγερση ενός ευαίσθητου τμήματος του φλοιού στους βρεγματικούς λοβούς και την επέκταση της διέγερσης αυτής περαιτέρω (175). Η *επιληψία εξ αναγνώσεως*, είναι σπανιότατη και χαρακτηρίζεται από σπασμούς των μασητήρων κατά την ανάγνωση. Ο μηχανισμός της είναι εν πολλοίς άγνωστος και ενδεχομένως αφορά μια υπερδιεγερσιμότητα του φλοιού του κροταφικού λοβού (176-178).

ΕΠΙΛΟΓΟΣ

Η διαδικασία της επιληπτογένεσης είναι ιδιαίτερα σύνθετη και ο διαχωρισμός των μηχανισμών όπως αναφέρθησαν πιο πάνω είναι καθαρά σχηματικός, καθώς σε κάθε περίπτωση ασθενούς, οι παρατηρούμενες μεταβολές επισυμβαίνουν σε όλα τα επίπεδα. Μια γονιδιακή μετάλλαξη ενός υποδοχέα μπορεί να προκαλέσει αναδιοργάνωση των νευρωνικών δικτύων, αλλά και αντίστροφα, μια δυσλειτουργία ενός νευρωνικού δικτύου μπορεί να προκαλέσει αλλαγές των κυτταρικών πληθυσμών και διαφορετική έκφραση υποδοχέων και άλλων πρωτεϊνών στα κύτταρα. Όλες αυτές οι σύνθετες διεργασίες αποτελούν τον καταρράκτη της επιληπτογένεσης, μιας διαδικασίας που μπορεί να παραμένει λανθάνουσα για έτη προτού εκδηλωθεί με επιληπτικές κρίσεις.

Ακόμα και το πολύπλοκο αυτό πλέγμα αλληλεπιδράσεων μεταξύ τόσων διαφορετικών δομικών επιπέδων και μηχανισμών δεν είναι ολοκληρωμένο, καθώς η επιληπτική δραστηριότητα του εγκεφάλου επηρεάζεται και από άλλους μηχανισμούς, οι οποίοι, αν και δεν δρουν ως επιληπτογόνα αίτια τροποποιούν ωστόσο την αντίδραση του εγκεφάλου και ευοδώνουν την εμφάνιση κρίσεων. Τέτοιοι παράγοντες, για παράδειγμα, είναι η στέρηση ύπνου, ο πυρετός και η έμμηνος ρύση με τις ορμονικές μεταβολές της. Ωστόσο, οι μηχανισμοί που εμπλέκονται στα φαινόμενα αυτά ξεφεύγουν από το στόχο της ενότητας αυτής που ήταν να παρουσιάσει τους άμεσους παθοφυσιολογικούς μηχανισμούς που εμπλέκονται στην εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Ελπίζω να τα κατάφερε ικανοποιητικά.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. WHO. [cited 2013 15/04/2013]; Available from: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/index.html>.
2. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014;55(4):475-82. Epub 2014/04/16.
3. Merlis JK. Proposal for an international classification of the epilepsies. *Epilepsia*. 1970;11(1):114-9. Epub 1970/03/01.
4. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1985;26(3):268-78. Epub 1985/05/01.
5. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for organization of epileptic seizures: a clinician's critical view and contribution. *Epilepsia*. 2011;52(12):2155-60. Epub 2011/10/19.
6. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia*. 2010;51(4):676-85. Epub 2010/03/04.
7. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia*. 2011;52(6):1058-62. Epub 2011/06/04.
8. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia*. 2010;51(4):720-2. Epub 2010/04/17.
9. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia*. 2010;51(4):717-8. Epub 2010/04/17.
10. Forsgren L, Beghi E, Oun A, et al. The epidemiology of epilepsy in Europe - a systematic review. *European journal of neurology : the official journal of the European Federation of Neurological Societies*. 2005;12(4):245-53. Epub 2005/04/05.
11. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Current opinion in neurology*. 2003;16(2):165-70. Epub 2003/03/20.
12. Everitt AD, Sander JW. Incidence of epilepsy is now higher in elderly people than children. *BMJ*. 1998;316(7133):780. Epub 1998/04/08.
13. Stranjalis G, Tsamandouraki K, Gazonis S, et al. Low occurrence of epileptic seizures and epilepsy in a defined area of Northwest Greece. *Seizure*. 2009;18(3):206-10. Epub 2008/11/18.
14. Pugliatti M, Beghi E, Forsgren L, et al. Estimating the cost of epilepsy in Europe: a review with economic modeling. *Epilepsia*. 2007;48(12):2224-33. Epub 2007/12/20.
15. Gaitatzis A, Sander JW. The mortality of epilepsy revisited. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2004;6(1):3-13. Epub 2004/04/13.
16. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet neurology*. 2008;7(11):1021-31. Epub 2008/09/23.
17. Duncan JS, Sander JW, Sisodiya SM, et al. Adult epilepsy. *Lancet*. 2006;367(9516):1087-100. Epub 2006/04/04.
18. Miller C. An overview of the potassium channel family. *Genome biology*. 2000;1(4):REVIEWS0004. Epub 2001/02/24.
19. Zimprich F, Ronen GM, Stogmann W, et al. Andreas Rett and benign familial neonatal convulsions revisited. *Neurology*. 2006;67(5):864-6. Epub 2006/09/13.
20. Neubauer BA, Waldegger S, Heinzinger J, et al. KCNQ2 and KCNQ3 mutations contribute to different idiopathic epilepsy syndromes. *Neurology*. 2008;71(3):177-83. Epub 2008/07/16.
21. Kalachikov S, Evgrafov O, Ross B, et al. Mutations in LGI1 cause autosomal-dominant partial epilepsy with auditory features. *Nature genetics*. 2002;30(3):335-41. Epub 2002/01/26.
22. Cendes F, Kobayashi E, Lopes-Cendes I. Familial temporal lobe epilepsy with auditory features. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 10:59-60. Epub 2005/12/20.
23. Schulte U, Thumfart JO, Klocker N, et al. The epilepsy-linked Lgi1 protein assembles into presynaptic Kv1 channels and inhibits inactivation by Kvbeta1. *Neuron*. 2006;49(5):697-706. Epub 2006/03/01.
24. Vincent A, Buckley C, Schott JM, et al. Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 3):701-12. Epub 2004/02/13.
25. Buckley C, Vincent A. Autoimmune channelopathies. *Nature clinical practice Neurology*. 2005;1(1):22-33. Epub 2006/08/26.
26. Enyedi P, Czirjak G. Molecular background of leak K⁺ currents: two-pore domain potassium channels. *Physiological reviews*. 2010;90(2):559-605. Epub 2010/04/16.

27. Lotshaw DP. Biophysical, pharmacological, and functional characteristics of cloned and native mammalian two-pore domain K⁺ channels. *Cell biochemistry and biophysics*. 2007;47(2):209-56. Epub 2007/07/27.
28. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: understanding the mechanisms of epilepsy - part 1. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2009;16(3):355-65. Epub 2009/01/07.
29. Bernard C, Anderson A, Becker A, et al. Acquired dendritic channelopathy in temporal lobe epilepsy. *Science*. 2004;305(5683):532-5. Epub 2004/07/27.
30. Marban E, Yamagishi T, Tomaselli GF. Structure and function of voltage-gated sodium channels. *The Journal of physiology*. 1998;508 (Pt 3):647-57. Epub 1998/06/20.
31. Catterall WA. From ionic currents to molecular mechanisms: the structure and function of voltage-gated sodium channels. *Neuron*. 2000;26(1):13-25. Epub 2000/05/08.
32. Gardiner M. Genetics of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:15-20. Epub 2005/11/24.
33. Lucarini N, Verrotti A, Napolioni V, et al. Genetic polymorphisms and idiopathic generalized epilepsies. *Pediatric neurology*. 2007;37(3):157-64. Epub 2007/09/04.
34. Dravet C. Severe myoclonic epilepsy in infants and its related syndromes. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 9:7. Epub 2001/01/13.
35. Lossin C, Rhodes TH, Desai RR, et al. Epilepsy-associated dysfunction in the voltage-gated neuronal sodium channel SCN1A. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2003;23(36):11289-95. Epub 2003/12/16.
36. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C, et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *Journal of medical genetics*. 2009;46(3):183-91. Epub 2008/10/22.
37. Wallace RH, Wang DW, Singh R, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na⁺-channel beta1 subunit gene SCN1B. *Nature genetics*. 1998;19(4):366-70. Epub 1998/08/11.
38. Patino GA, Claes LR, Lopez-Santiago LF, et al. A functional null mutation of SCN1B in a patient with Dravet syndrome. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2009;29(34):10764-78. Epub 2009/08/28.
39. Audenaert D, Claes L, Ceulemans B, et al. A deletion in SCN1B is associated with febrile seizures and early-onset absence epilepsy. *Neurology*. 2003;61(6):854-6. Epub 2003/09/25.
40. Scheffer IE, Harkin LA, Grinton BE, et al. Temporal lobe epilepsy and GEFS⁺ phenotypes associated with SCN1B mutations. *Brain : a journal of neurology*. 2007;130(Pt 1):100-9. Epub 2006/10/06.
41. Heron SE, Crossland KM, Andermann E, et al. Sodium-channel defects in benign familial neonatal-infantile seizures. *Lancet*. 2002;360(9336):851-2. Epub 2002/09/24.
42. Berkovic SF, Heron SE, Giordano L, et al. Benign familial neonatal-infantile seizures: characterization of a new sodium channelopathy. *Annals of neurology*. 2004;55(4):550-7. Epub 2004/03/30.
43. Yu FH, Mantegazza M, Westenbroek RE, et al. Reduced sodium current in GABAergic interneurons in a mouse model of severe myoclonic epilepsy in infancy. *Nature neuroscience*. 2006;9(9):1142-9. Epub 2006/08/22.
44. Ogiwara I, Miyamoto H, Morita N, et al. Nav1.1 localizes to axons of parvalbumin-positive inhibitory interneurons: a circuit basis for epileptic seizures in mice carrying an Scn1a gene mutation. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(22):5903-14. Epub 2007/06/01.
45. Meadows LS, Malhotra J, Loukas A, et al. Functional and biochemical analysis of a sodium channel beta1 subunit mutation responsible for generalized epilepsy with febrile seizures plus type 1. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(24):10699-709. Epub 2002/12/18.
46. Catterall WA. Structure and regulation of voltage-gated Ca²⁺ channels. *Annual review of cell and developmental biology*. 2000;16:521-55. Epub 2000/10/14.
47. Tanabe M, Gahwiler BH, Gerber U. L-Type Ca²⁺ channels mediate the slow Ca²⁺-dependent afterhyperpolarization current in rat CA3 pyramidal cells in vitro. *Journal of neurophysiology*. 1998;80(5):2268-73. Epub 1998/11/18.
48. Elliott EM, Malouf AT, Catterall WA. Role of calcium channel subtypes in calcium transients in hippocampal CA3 neurons. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(10):6433-44. Epub 1995/10/01.

49. Poncer JC, McKinney RA, Gahwiler BH, et al. Either N- or P-type calcium channels mediate GABA release at distinct hippocampal inhibitory synapses. *Neuron*. 1997;18(3):463-72. Epub 1997/03/01.
50. Gambardella A, Labate A. The role of calcium channel mutations in human epilepsy. *Progress in brain research*. 2014;213:87-96. Epub 2014/09/10.
51. Khosravani H, Bladen C, Parker DB, et al. Effects of Cav3.2 channel mutations linked to idiopathic generalized epilepsy. *Annals of neurology*. 2005;57(5):745-9. Epub 2005/04/27.
52. Heron SE, Khosravani H, Varela D, et al. Extended spectrum of idiopathic generalized epilepsies associated with CACNA1H functional variants. *Annals of neurology*. 2007;62(6):560-8. Epub 2007/08/19.
53. Chen Y, Lu J, Pan H, et al. Association between genetic variation of CACNA1H and childhood absence epilepsy. *Annals of neurology*. 2003;54(2):239-43. Epub 2003/08/02.
54. Vitko I, Chen Y, Arias JM, et al. Functional characterization and neuronal modeling of the effects of childhood absence epilepsy variants of CACNA1H, a T-type calcium channel. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2005;25(19):4844-55. Epub 2005/05/13.
55. Rajakulendran S, Kaski D, Hanna MG. Neuronal P/Q-type calcium channel dysfunction in inherited disorders of the CNS. *Nature reviews Neurology*. 2012;8(2):86-96. Epub 2012/01/18.
56. Jouvenceau A, Eunson LH, Spauschus A, et al. Human epilepsy associated with dysfunction of the brain P/Q-type calcium channel. *Lancet*. 2001;358(9284):801-7. Epub 2001/09/21.
57. Imbrici P, Jaffe SL, Eunson LH, et al. Dysfunction of the brain calcium channel CaV2.1 in absence epilepsy and episodic ataxia. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 12):2682-92. Epub 2004/10/16.
58. Escayg A, De Waard M, Lee DD, et al. Coding and noncoding variation of the human calcium-channel beta4-subunit gene CACNB4 in patients with idiopathic generalized epilepsy and episodic ataxia. *American journal of human genetics*. 2000;66(5):1531-9. Epub 2000/04/14.
59. Khosravani H, Altier C, Simms B, et al. Gating effects of mutations in the Cav3.2 T-type calcium channel associated with childhood absence epilepsy. *The Journal of biological chemistry*. 2004;279(11):9681-4. Epub 2004/01/20.
60. Vitko I, Bidaud I, Arias JM, et al. The I-II loop controls plasma membrane expression and gating of Ca(v)3.2 T-type Ca²⁺ channels: a paradigm for childhood absence epilepsy mutations. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(2):322-30. Epub 2007/01/12.
61. Stolting G, Fischer M, Fahlke C. CLC channel function and dysfunction in health and disease. *Frontiers in physiology*. 2014;5:378. Epub 2014/10/24.
62. Smith RL, Clayton GH, Wilcox CL, et al. Differential expression of an inwardly rectifying chloride conductance in rat brain neurons: a potential mechanism for cell-specific modulation of postsynaptic inhibition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 1995;15(5 Pt 2):4057-67. Epub 1995/05/01.
63. Staley K, Smith R, Schaack J, et al. Alteration of GABAA receptor function following gene transfer of the CLC-2 chloride channel. *Neuron*. 1996;17(3):543-51. Epub 1996/09/01.
64. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, et al. Mutations in CLCN2 encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nature genetics*. 2003;33(4):527-32. Epub 2003/03/04.
65. Kleefuss-Lie A, Friedl W, Cichon S, et al. CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nature genetics*. 2009;41(9):954-5. Epub 2009/08/28.
66. Scott JW, Hawley SA, Green KA, et al. CBS domains form energy-sensing modules whose binding of adenosine ligands is disrupted by disease mutations. *The Journal of clinical investigation*. 2004;113(2):274-84. Epub 2004/01/15.
67. Niemeyer MI, Cid LP, Sepulveda FV, et al. No evidence for a role of CLCN2 variants in idiopathic generalized epilepsy. *Nature genetics*. 2010;42(1):3. Epub 2009/12/29.
68. Chen TT, Klassen TL, Goldman AM, et al. Novel brain expression of CLC-1 chloride channels and enrichment of CLCN1 variants in epilepsy. *Neurology*. 2013;80(12):1078-85. Epub 2013/02/15.
69. Dingledine R, Borges K, Bowie D, et al. The glutamate receptor ion channels. *Pharmacological reviews*. 1999;51(1):7-61. Epub 1999/03/02.
70. Gotti C, Clementi F. Neuronal nicotinic receptors: from structure to pathology. *Progress in neurobiology*. 2004;74(6):363-96. Epub 2005/01/15.
71. Itier V, Bertrand D. Neuronal nicotinic receptors: from protein structure to function. *FEBS letters*. 2001;504(3):118-25. Epub 2001/09/05.

72. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. A distinctive clinical disorder. *Brain : a journal of neurology*. 1995;118 (Pt 1):61-73. Epub 1995/02/01.
73. Hirose S, Iwata H, Akiyoshi H, et al. A novel mutation of CHRNA4 responsible for autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology*. 1999;53(8):1749-53. Epub 1999/11/24.
74. McLellan A, Phillips HA, Rittey C, et al. Phenotypic comparison of two Scottish families with mutations in different genes causing autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2003;44(4):613-7. Epub 2003/04/19.
75. Saenz A, Galan J, Caloustian C, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy in a Spanish family with a Ser252Phe mutation in the CHRNA4 gene. *Archives of neurology*. 1999;56(8):1004-9. Epub 1999/08/17.
76. Steinlein OK, Magnusson A, Stoodt J, et al. An insertion mutation of the CHRNA4 gene in a family with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Human molecular genetics*. 1997;6(6):943-7. Epub 1997/06/01.
77. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, et al. The nicotinic receptor beta 2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nature genetics*. 2000;26(3):275-6. Epub 2000/11/04.
78. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, et al. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *American journal of human genetics*. 2001;68(1):225-31. Epub 2000/12/06.
79. Raggenbass M, Bertrand D. Nicotinic receptors in circuit excitability and epilepsy. *Journal of neurobiology*. 2002;53(4):580-9. Epub 2002/11/19.
80. Rodrigues-Pinguet N, Jia L, Li M, et al. Five ADNFLE mutations reduce the Ca²⁺ dependence of the mammalian alpha4beta2 acetylcholine response. *The Journal of physiology*. 2003;550(Pt 1):11-26. Epub 2003/05/20.
81. Klaassen A, Glykys J, Maguire J, et al. Seizures and enhanced cortical GABAergic inhibition in two mouse models of human autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2006;103(50):19152-7. Epub 2006/12/06.
82. Sahakian B, Jones G, Levy R, et al. The effects of nicotine on attention, information processing, and short-term memory in patients with dementia of the Alzheimer type. *The British journal of psychiatry : the journal of mental science*. 1989;154:797-800. Epub 1989/06/01.
83. Peng CT, Chou IC, Li CI, et al. Association of the nicotinic receptor beta 2 subunit and febrile seizures. *Pediatric neurology*. 2004;30(3):186-9. Epub 2004/03/23.
84. Lason W, Chlebicka M, Rejdak K. Research advances in basic mechanisms of seizures and antiepileptic drug action. *Pharmacological reports : PR*. 2013;65(4):787-801. Epub 2013/10/23.
85. Sigel E, Steinmann ME. Structure, function, and modulation of GABA(A) receptors. *The Journal of biological chemistry*. 2012;287(48):40224-31. Epub 2012/10/06.
86. Galanopoulou AS. Mutations affecting GABAergic signaling in seizures and epilepsy. *Pflugers Archiv : European journal of physiology*. 2010;460(2):505-23. Epub 2010/03/31.
87. Hales TG, Tang H, Bollan KA, et al. The epilepsy mutation, gamma2(R43Q) disrupts a highly conserved inter-subunit contact site, perturbing the biogenesis of GABAA receptors. *Molecular and cellular neurosciences*. 2005;29(1):120-7. Epub 2005/05/04.
88. Bianchi MT, Song L, Zhang H, et al. Two different mechanisms of disinhibition produced by GABAA receptor mutations linked to epilepsy in humans. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2002;22(13):5321-7. Epub 2002/07/05.
89. Eugene E, Depienne C, Baulac S, et al. GABA(A) receptor gamma 2 subunit mutations linked to human epileptic syndromes differentially affect phasic and tonic inhibition. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2007;27(51):14108-16. Epub 2007/12/21.
90. Harkin LA, Bowser DN, Dibbens LM, et al. Truncation of the GABA(A)-receptor gamma2 subunit in a family with generalized epilepsy with febrile seizures plus. *American journal of human genetics*. 2002;70(2):530-6. Epub 2001/12/19.
91. Krampfl K, Maljevic S, Cossette P, et al. Molecular analysis of the A322D mutation in the GABA receptor alpha-subunit causing juvenile myoclonic epilepsy. *The European journal of neuroscience*. 2005;22(1):10-20. Epub 2005/07/21.
92. Kang JQ, Shen W, Macdonald RL. Why does fever trigger febrile seizures? GABAA receptor gamma2 subunit mutations associated with idiopathic generalized epilepsies have temperature-dependent trafficking deficiencies. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2006;26(9):2590-7. Epub 2006/03/03.

93. Mangan PS, Lothman EW. Profound disturbances of pre- and postsynaptic GABAB-receptor-mediated processes in region CA1 in a chronic model of temporal lobe epilepsy. *Journal of neurophysiology*. 1996;76(2):1282-96. Epub 1996/08/01.
94. Vergnes M, Boehrer A, Simler S, et al. Opposite effects of GABAB receptor antagonists on absences and convulsive seizures. *European journal of pharmacology*. 1997;332(3):245-55. Epub 1997/08/13.
95. Klepper J, Voit T. Facilitated glucose transporter protein type 1 (GLUT1) deficiency syndrome: impaired glucose transport into brain-- a review. *European journal of pediatrics*. 2002;161(6):295-304. Epub 2002/05/25.
96. Prasad C, Rupar T, Prasad AN. Pyruvate dehydrogenase deficiency and epilepsy. *Brain & development*. 2011;33(10):856-65. Epub 2011/09/13.
97. De Meirleir L. Disorders of pyruvate metabolism. *Handbook of clinical neurology*. 2013;113:1667-73. Epub 2013/04/30.
98. Abbott JA, Francklyn CS, Robey-Bond SM. Transfer RNA and human disease. *Frontiers in genetics*. 2014;5:158. Epub 2014/06/12.
99. Stumpf JD, Saneto RP, Copeland WC. Clinical and molecular features of POLG-related mitochondrial disease. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*. 2013;5(4):a011395. Epub 2013/04/03.
100. Loscher W, Schwartz-Porsche D. Low levels of gamma-aminobutyric acid in cerebrospinal fluid of dogs with epilepsy. *Journal of neurochemistry*. 1986;46(4):1322-5. Epub 1986/04/01.
101. Loscher W, Schwark WS. Evidence for impaired GABAergic activity in the substantia nigra of amygdaloid kindled rats. *Brain research*. 1985;339(1):146-50. Epub 1985/07/22.
102. Soukupova M, Binaschi A, Falcicchia C, et al. Impairment of GABA release in the hippocampus at the time of the first spontaneous seizure in the pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Experimental neurology*. 2014;257:39-49. Epub 2014/04/29.
103. Vulliemoz S, Vanini G, Truffert A, et al. Epilepsy and cerebellar ataxia associated with anti-glutamic acid decarboxylase antibodies. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*. 2007;78(2):187-9. Epub 2007/01/19.
104. Brenner T, Sills GJ, Hart Y, et al. Prevalence of neurologic autoantibodies in cohorts of patients with new and established epilepsy. *Epilepsia*. 2013;54(6):1028-35. Epub 2013/03/08.
105. Kash SF, Johnson RS, Tecott LH, et al. Epilepsy in mice deficient in the 65-kDa isoform of glutamic acid decarboxylase. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 1997;94(25):14060-5. Epub 1998/02/12.
106. Franceschetti S, Sancini G, Buzzi A, et al. A pathogenetic hypothesis of Unverricht-Lundborg disease onset and progression. *Neurobiology of disease*. 2007;25(3):675-85. Epub 2006/12/26.
107. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet neurology*. 2014;13(7):710-26. Epub 2014/06/17.
108. Barkovich AJ, Guerrini R, Kuzniecky RI, et al. A developmental and genetic classification for malformations of cortical development: update 2012. *Brain : a journal of neurology*. 2012;135(Pt 5):1348-69. Epub 2012/03/20.
109. Kuzniecky R. Epilepsy and malformations of cortical development: new developments. *Current opinion in neurology*. 2015;28(2):151-7. Epub 2015/02/20.
110. Shain C, Ramgopal S, Fallil Z, et al. Polymicrogyria-associated epilepsy: a multicenter phenotypic study from the Epilepsy Phenome/Genome Project. *Epilepsia*. 2013;54(8):1368-75. Epub 2013/06/12.
111. Caraballo RH, Cersosimo RO, Fortini PS, et al. Congenital hemiparesis, unilateral polymicrogyria and epilepsy with or without status epilepticus during sleep: a study of 66 patients with long-term follow-up. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2013;15(4):417-27. Epub 2013/11/05.
112. Fox JW, Lamperti ED, Eksioğlu YZ, et al. Mutations in filamin 1 prevent migration of cerebral cortical neurons in human periventricular heterotopia. *Neuron*. 1998;21(6):1315-25. Epub 1999/01/12.
113. Becker AJ, Urbach H, Scheffler B, et al. Focal cortical dysplasia of Taylor's balloon cell type: mutational analysis of the TSC1 gene indicates a pathogenic relationship to tuberous sclerosis. *Annals of neurology*. 2002;52(1):29-37. Epub 2002/07/12.
114. Tee AR, Fingar DC, Manning BD, et al. Tuberous sclerosis complex-1 and -2 gene products function together to inhibit mammalian target of rapamycin (mTOR)-mediated downstream signaling. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*. 2002;99(21):13571-6. Epub 2002/09/25.

115. Jansen LA, Mirzaa GM, Ishak GE, et al. PI3K/AKT pathway mutations cause a spectrum of brain malformations from megalencephaly to focal cortical dysplasia. *Brain : a journal of neurology*. 2015. Epub 2015/02/28.
116. Cotter D, Honavar M, Lovestone S, et al. Disturbance of Notch-1 and Wnt signalling proteins in neuroglial balloon cells and abnormal large neurons in focal cortical dysplasia in human cortex. *Acta neuropathologica*. 1999;98(5):465-72. Epub 1999/12/14.
117. Chen J, Tsai V, Parker WE, et al. Detection of human papillomavirus in human focal cortical dysplasia type IIB. *Annals of neurology*. 2012;72(6):881-92. Epub 2013/01/03.
118. Kabat J, Krol P. Focal cortical dysplasia - review. *Polish journal of radiology / Polish Medical Society of Radiology*. 2012;77(2):35-43. Epub 2012/07/31.
119. Crino PB, Duhaime AC, Baltuch G, et al. Differential expression of glutamate and GABA-A receptor subunit mRNA in cortical dysplasia. *Neurology*. 2001;56(7):906-13. Epub 2001/04/11.
120. Ying Z, Babb TL, Comair YG, et al. Induced expression of NMDAR2 proteins and differential expression of NMDAR1 splice variants in dysplastic neurons of human epileptic neocortex. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 1998;57(1):47-62. Epub 1998/05/26.
121. Mikuni N, Babb TL, Ying Z, et al. NMDA-receptors 1 and 2A/B coassembly increased in human epileptic focal cortical dysplasia. *Epilepsia*. 1999;40(12):1683-7. Epub 1999/12/28.
122. Moddel G, Jacobson B, Ying Z, et al. The NMDA receptor NR2B subunit contributes to epileptogenesis in human cortical dysplasia. *Brain research*. 2005;1046(1-2):10-23. Epub 2005/05/14.
123. Babb TL, Ying Z, Hadam J, et al. Glutamate receptor mechanisms in human epileptic dysplastic cortex. *Epilepsy research*. 1998;32(1-2):24-33. Epub 1998/10/07.
124. Spreafico R, Tassi L, Colombo N, et al. Inhibitory circuits in human dysplastic tissue. *Epilepsia*. 2000;41 Suppl 6:S168-73. Epub 2000/09/22.
125. Alonso-Nanclares L, Garbelli R, Sola RG, et al. Microanatomy of the dysplastic neocortex from epileptic patients. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 1):158-73. Epub 2004/11/19.
126. Aronica E, Boer K, Redeker S, et al. Differential expression patterns of chloride transporters, Na⁺-K⁺-2Cl⁻-cotransporter and K⁺-Cl⁻-cotransporter, in epilepsy-associated malformations of cortical development. *Neuroscience*. 2007;145(1):185-96. Epub 2007/01/09.
127. Wong M, Crino PB. Tuberous sclerosis and epilepsy: role of astrocytes. *Glia*. 2012;60(8):1244-50. Epub 2012/03/23.
128. Cepeda C, Hurst RS, Flores-Hernandez J, et al. Morphological and electrophysiological characterization of abnormal cell types in pediatric cortical dysplasia. *Journal of neuroscience research*. 2003;72(4):472-86. Epub 2003/04/22.
129. Andre VM, Wu N, Yamazaki I, et al. Cytomegalic interneurons: a new abnormal cell type in severe pediatric cortical dysplasia. *Journal of neuropathology and experimental neurology*. 2007;66(6):491-504. Epub 2007/06/06.
130. Vargova L, Homola A, Cicanic M, et al. The diffusion parameters of the extracellular space are altered in focal cortical dysplasias. *Neuroscience letters*. 2011;499(1):19-23. Epub 2011/05/31.
131. Zamecnik J, Homola A, Cicanic M, et al. The extracellular matrix and diffusion barriers in focal cortical dysplasias. *The European journal of neuroscience*. 2012;36(1):2017-24. Epub 2012/04/28.
132. White R, Hua Y, Scheithauer B, et al. Selective alterations in glutamate and GABA receptor subunit mRNA expression in dysplastic neurons and giant cells of cortical tubers. *Annals of neurology*. 2001;49(1):67-78. Epub 2001/02/24.
133. Wang Y, Greenwood JS, Calcagnotto ME, et al. Neocortical hyperexcitability in a human case of tuberous sclerosis complex and mice lacking neuronal expression of TSC1. *Annals of neurology*. 2007;61(2):139-52. Epub 2007/02/07.
134. Talos DM, Kwiatkowski DJ, Cordero K, et al. Cell-specific alterations of glutamate receptor expression in tuberous sclerosis complex cortical tubers. *Annals of neurology*. 2008;63(4):454-65. Epub 2008/03/20.
135. Wong M, Ess KC, Uhlmann EJ, et al. Impaired glial glutamate transport in a mouse tuberous sclerosis epilepsy model. *Annals of neurology*. 2003;54(2):251-6. Epub 2003/08/02.
136. Jansen LA, Uhlmann EJ, Crino PB, et al. Epileptogenesis and reduced inward rectifier potassium current in tuberous sclerosis complex-1-deficient astrocytes. *Epilepsia*. 2005;46(12):1871-80. Epub 2006/01/06.
137. Richardson MP, Hammers A, Brooks DJ, et al. Benzodiazepine-GABA(A) receptor binding is very low in dysembryoplastic neuroepithelial tumor: a PET study. *Epilepsia*. 2001;42(10):1327-34. Epub 2001/12/12.

138. Lee MC, Kang JY, Seol MB, et al. Clinical features and epileptogenesis of dysembryoplastic neuroepithelial tumor. *Child's nervous system : ChNS : official journal of the International Society for Pediatric Neurosurgery*. 2006;22(12):1611-8. Epub 2006/09/01.
139. Aronica E, Yankaya B, Jansen GH, et al. Ionotropic and metabotropic glutamate receptor protein expression in glioneuronal tumours from patients with intractable epilepsy. *Neuropathology and applied neurobiology*. 2001;27(3):223-37. Epub 2001/08/08.
140. Wu J, Gao M, Shen JX, et al. Mechanisms of intrinsic epileptogenesis in human gelastic seizures with hypothalamic hamartoma. *CNS neuroscience & therapeutics*. 2015;21(2):104-11. Epub 2014/12/17.
141. Awad I, Jabbour P. Cerebral cavernous malformations and epilepsy. *Neurosurgical focus*. 2006;21(1):e7. Epub 2006/07/25.
142. Ueda Y, Doi T, Tokumaru J, et al. Collapse of extracellular glutamate regulation during epileptogenesis: down-regulation and functional failure of glutamate transporter function in rats with chronic seizures induced by kainic acid. *Journal of neurochemistry*. 2001;76(3):892-900. Epub 2001/02/07.
143. Blumcke I, Thom M, Aronica E, et al. The clinicopathologic spectrum of focal cortical dysplasias: a consensus classification proposed by an ad hoc Task Force of the ILAE Diagnostic Methods Commission. *Epilepsia*. 2011;52(1):158-74. Epub 2011/01/12.
144. McCormick DA, Contreras D. On the cellular and network bases of epileptic seizures. *Annual review of physiology*. 2001;63:815-46. Epub 2001/02/22.
145. Kim U, Sanchez-Vives MV, McCormick DA. Functional dynamics of GABAergic inhibition in the thalamus. *Science*. 1997;278(5335):130-4. Epub 1997/10/06.
146. Hosford DA, Clark S, Cao Z, et al. The role of GABAB receptor activation in absence seizures of lethargic (lh/lh) mice. *Science*. 1992;257(5068):398-401. Epub 1992/07/27.
147. Avoli M, Gloor P. Interaction of cortex and thalamus in spike and wave discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Experimental neurology*. 1982;76(1):196-217. Epub 1982/04/01.
148. Avoli M, Gloor P. The effects of transient functional depression of the thalamus on spindles and on bilateral synchronous epileptic discharges of feline generalized penicillin epilepsy. *Epilepsia*. 1981;22(4):443-52. Epub 1981/08/01.
149. Avoli M, Gloor P. Role of the thalamus in generalized penicillin epilepsy: observations on decorticated cats. *Experimental neurology*. 1982;77(2):386-402. Epub 1982/08/01.
150. Danober L, Deransart C, Depaulis A, et al. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Progress in neurobiology*. 1998;55(1):27-57. Epub 1998/05/29.
151. Blumenfeld H. Cellular and network mechanisms of spike-wave seizures. *Epilepsia*. 2005;46 Suppl 9:21-33. Epub 2005/11/24.
152. Badawy RA, Harvey AS, Macdonell RA. Cortical hyperexcitability and epileptogenesis: Understanding the mechanisms of epilepsy - part 2. *Journal of clinical neuroscience : official journal of the Neurosurgical Society of Australasia*. 2009;16(4):485-500. Epub 2009/02/24.
153. Bouillere V, Dupont S, Spelle L, et al. Insular cortex involvement in mesiotemporal lobe epilepsy: a positron emission tomography study. *Annals of neurology*. 2002;51(2):202-8. Epub 2002/02/09.
154. Spanaki MV, Kopylev L, DeCarli C, et al. Postoperative changes in cerebral metabolism in temporal lobe epilepsy. *Archives of neurology*. 2000;57(10):1447-52. Epub 2000/10/13.
155. Markand ON, Spencer SS, Anderson AR. SPECT in epilepsy. *Journal of neuroimaging : official journal of the American Society of Neuroimaging*. 1995;5 Suppl 1:S23-33. Epub 1995/07/01.
156. Zubal IG, Spencer SS, Imam K, et al. Difference images calculated from ictal and interictal technetium-99m-HMPAO SPECT scans of epilepsy. *Journal of nuclear medicine : official publication, Society of Nuclear Medicine*. 1995;36(4):684-9. Epub 1995/04/01.
157. Kobayashi E, Hawco CS, Grova C, et al. Widespread and intense BOLD changes during brief focal electrographic seizures. *Neurology*. 2006;66(7):1049-55. Epub 2006/04/12.
158. Lothman EW, Stringer JL, Bertram EH. The dentate gyrus as a control point for seizures in the hippocampus and beyond. *Epilepsy research Supplement*. 1992;7:301-13. Epub 1992/01/01.
159. Coulter DA, Carlson GC. Functional regulation of the dentate gyrus by GABA-mediated inhibition. *Progress in brain research*. 2007;163:235-43. Epub 2007/09/04.
160. Behr J, Lyson KJ, Mody I. Enhanced propagation of epileptiform activity through the kindled dentate gyrus. *Journal of neurophysiology*. 1998;79(4):1726-32. Epub 1998/05/30.
161. Krueppel R, Remy S, Beck H. Dendritic integration in hippocampal dentate granule cells. *Neuron*. 2011;71(3):512-28. Epub 2011/08/13.

162. Ewell LA, Jones MV. Frequency-tuned distribution of inhibition in the dentate gyrus. *The Journal of neuroscience : the official journal of the Society for Neuroscience*. 2010;30(38):12597-607. Epub 2010/09/24.
163. Goldberg EM, Coulter DA. Mechanisms of epileptogenesis: a convergence on neural circuit dysfunction. *Nature reviews Neuroscience*. 2013;14(5):337-49. Epub 2013/04/19.
164. Morrell F. Secondary epileptogenic lesions. *Epilepsia*. 1960;1:538-60. Epub 1960/06/01.
165. Morrell F. Varieties of human secondary epileptogenesis. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society*. 1989;6(3):227-75. Epub 1989/07/01.
166. Gilmore R, Morris H, 3rd, Van Ness PC, et al. Mirror focus: function of seizure frequency and influence on outcome after surgery. *Epilepsia*. 1994;35(2):258-63. Epub 1994/03/01.
167. McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, et al. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain : a journal of neurology*. 2004;127(Pt 9):2018-30. Epub 2004/06/25.
168. Lee KH, Park YD, King DW, et al. Prognostic implication of contralateral secondary electrographic seizures in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(11):1444-9. Epub 2000/11/15.
169. Harvey AS, Freeman JL, Berkovic SF, et al. Transcallosal resection of hypothalamic hamartomas in patients with intractable epilepsy. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2003;5(4):257-65. Epub 2004/02/21.
170. Freeman JL, Harvey AS, Rosenfeld JV, et al. Generalized epilepsy in hypothalamic hamartoma: evolution and postoperative resolution. *Neurology*. 2003;60(5):762-7. Epub 2003/03/12.
171. Harding GF, Fylan F. Two visual mechanisms of photosensitivity. *Epilepsia*. 1999;40(10):1446-51. Epub 1999/10/21.
172. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Tahan AR. Juvenile myoclonic epilepsy: a 5-year prospective study. *Epilepsia*. 1994;35(2):285-96. Epub 1994/03/01.
173. Binnie CD, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, de Korte R, et al. Visual display units and risk of seizures. *Lancet*. 1985;1(8435):991. Epub 1985/04/27.
174. Nolan MA, Otsubo H, Iida K, et al. Startle-induced seizures associated with infantile hemiplegia: implication of the supplementary motor area. *Epileptic disorders : international epilepsy journal with videotape*. 2005;7(1):49-52. Epub 2005/03/03.
175. Goossens LA, Andermann F, Andermann E, et al. Reflex seizures induced by calculation, card or board games, and spatial tasks: a review of 25 patients and delineation of the epileptic syndrome. *Neurology*. 1990;40(8):1171-6. Epub 1990/08/01.
176. Wolf P, Mayer T, Reker M. Reading epilepsy: report of five new cases and further considerations on the pathophysiology. *Seizure*. 1998;7(4):271-9. Epub 1998/09/11.
177. Ramani V. Reading epilepsy. *Advances in neurology*. 1998;75:241-62. Epub 1998/01/07.
178. Fumuro T, Matsumoto R, Shimotake A, et al. Network hyperexcitability in a patient with partial reading epilepsy: Converging evidence from magnetoencephalography, diffusion tractography, and functional magnetic resonance imaging. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology*. 2015;126(4):675-81. Epub 2014/10/02.

Κεφάλαιο 3. Θεραπεία της επιληψίας



ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Όπως αναφέρθηκε κατά την ιστορική αναδρομή της επιληψίας στο πρώτο κεφάλαιο, οι πραγματικά θεραπευτικές μέθοδοι της επιληψίας άρχισαν να κάνουν την εμφάνισή τους από τον 19ο και εξελίχθηκαν κυρίως τον 20ο αιώνα, ενώ η τρομερή πρόοδος που σημειώθηκε κατά το δεύτερο μισό του αιώνα αυτού, άνοιξε το δρόμο για νέες τεχνολογικές και φαρμακευτικές/γονιδιακές θεραπείες που αρχίζουν σταδιακά να υλοποιούνται στον 21ο αιώνα.

Πρωταρχική και βασική μέθοδος αντιμετώπισης της επιληψίας είναι η φαρμακευτική αγωγή. Συμπληρωματικά προς αυτή, μπορούν να χρησιμοποιηθούν μέθοδοι, όπως η διέγερση του πνευμονογαστρικού και η κετογόνος δίαιτα (στα παιδιά). Επιπλέον, σε ορισμένες περιπτώσεις, τελική θεραπεία αποτελεί η χειρουργική εξαίρεση της επιληπτογόνου περιοχής ή, σπανιότερα, άλλες χειρουργικές μέθοδοι (π.χ. διατομή μεσολοβίου). Συμπεριλαμβάνοντας στην έννοια της επιληψίας τις επιπτώσεις της ασθένειας στην ψυχική και κοινωνική ζωή του ατόμου, ως θεραπευτικά μέσα μπορούμε να συμπεριλάβουμε και τις διάφορες ψυχοκοινωνικές παρεμβάσεις και πολιτικές που στοχεύουν στην εξομάλυνση των επιπτώσεων της νόσου στην ψυχική και κοινωνική σφαίρα του ατόμου.

Στην πρώτη ενότητα του κεφαλαίου αυτού θα παρουσιάσουμε αρχικά τις διάφορες θεραπευτικές μεθόδους, επικεντρώνοντας περισσότερο στην φαρμακευτική αντιμετώπιση της επιληψίας, ενώ η δεύτερη ενότητα του θα ασχοληθεί ειδικότερα με τις ιδιότητες, την φαρμακοκινητική και την φαρμακογενομική του βαλπροϊκού οξέος, μιας ιδιαίτερα διαδεδομένης αντιεπιληπτικής ουσίας ευρέως φάσματος.

ΘΕΡΑΠΕΥΤΙΚΕΣ ΕΠΙΛΟΓΕΣ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Η εξέλιξη των τεχνολογικών μέσων επέτρεψε τον εμπλουτισμό της σύγχρονης θεραπευτικής φαρέτρας με διάφορα μέσα αντιμετώπισης της επιληψίας. Ήδη από τα μέσα του 19ου αιώνα, η ανακάλυψη της πρώτης πραγματικά αντιεπιληπτικής ουσίας άνοιξε μια νέα εποχή στην θεραπευτική αντιμετώπιση της νόσου. Ο 20ος αιώνας, και ιδιαίτερα το δεύτερο μισό αυτού, χαρακτηρίστηκε από μια έκρηξη στην εμφάνιση θεραπευτικών ουσιών με συνεχώς βελτιούμενο προφίλ σχετικά με την ασφάλεια και τις παρενέργειες αυτών.

Όπως αναφέρθηκε, η πρώτη πραγματικά αντιεπιληπτική ουσία που χρησιμοποιήθηκε ήταν το βρωμιούχο κάλιο. Η πρώτη αναφορά της αντιεπιληπτικής της δράσης έγινε τον Μάιο του 1857 από τον Sir Charles Locock, μαιευτήρα της Βασίλισσας Βικτωρίας, ο οποίος ανέφερε επιτυχή έλεγχο «υστερικών» (καταμήνιων) επιληπτικών κρίσεων με χρήση βρωμιούχου καλίου. Η ουσία αυτή χρησιμοποιήθηκε ως τις αρχές του επόμενου αιώνα, όταν το 1912 ο Alfred Hauptmann ανακάλυψε τις αντιεπιληπτικές ιδιότητες της φαινοβαρβιτάλης. Επόμενος σταθμός της πρώτης γενιάς αντιεπιληπτικών ουσιών ήταν η διαπίστωση της αποτελεσματικότητας της

φαινοτοΐνης στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων, που, αν και είχε παρασκευαστεί από το 1908, παρέμενε στην αφάνεια έως το 1937, λόγω της έλλειψης υπναγωγικών ιδιοτήτων. Η φαινοτοΐνη κυκλοφόρησε εμπορικά για πρώτη φορά το 1943. Την ίδια περίοδο κυκλοφόρησαν στην αγορά παράγωγα της οξαζολιδίνης (τριμεθαδιόνη), τα οποία χρησιμοποιήθηκαν για τη θεραπεία των αφαιρέσεων. Ο πειραματισμός για άλλες ουσίες με αντιεπιληπτική δράση οδήγησε στην ανακάλυψη ουσιών με διαφορετική χημική δομή από τις έως τότε γνωστές ουσίες (φαινοβαρβιτάλη, φαινοτοΐνη, οξαζολιδινοδιόνες). Το 1951 κυκλοφόρησε η πρώτη ουσία της κατηγορίας αυτής με το όνομα φαινουρόνη στις ΗΠΑ. Τον επόμενο χρόνο, κυκλοφόρησε στην Αγγλία η πριμιδόνη, η οποία προήλθε από την χημική επεξεργασία της φαινοβαρβιτάλης. Την ίδια δεκαετία κυκλοφόρησαν μια σειρά αντιεπιληπτικών ουσιών της οικογένειας των φαινυλσουκινιμιδίων με δράση κατά των αφαιρετικών κρίσεων. Αρχικά, το 1953, κυκλοφόρησε το Milontin και ακολούθως το 1957 η μεθοσουξιμίδη (Celontin). Τέλος, με τροποποίηση των αρχικών μορίων, κυκλοφόρησε το 1960 η αιθοσουξιμίδη (Zarontin).

Σημαντικός σταθμός της εξέλιξης των αντιεπιληπτικών ουσιών ήταν η παρασκευή της καρβαμαζεπίνης, η οποία προήλθε από την επεξεργασία της γνωστής χλωροπρομαζίνης, που χρησιμοποιούνταν στην θεραπεία διαφόρων ψυχώσεων. Η σύνθεσή της επετεύχθη το 1957 και κυκλοφόρησε το 1963 αρχικά στην Ελβετία και την Αγγλία ως Tegretol, για την αντιμετώπιση των γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων. Την ίδια περίπου εποχή διαπιστώθηκαν οι αντιεπιληπτικές ιδιότητες του βαλπροϊκού οξέος. Το βαλπροϊκό οξύ είχε συντεθεί πρώτη φορά το 1881 από τον Beverly Burton στις ΗΠΑ. Ωστόσο, η διαπίστωση των αντιεπιληπτικών του ιδιοτήτων έμελλε να γίνει αντιληπτή πολλές δεκαετίες αργότερα με απρόσμενο τρόπο. Συγκεκριμένα, το 1961 ο Pierre Eymard χρησιμοποίησε το βαλπροϊκό οξύ ως οργανικό διαλύτη διαφόρων δυσδιάλυτων στο νερό ουσιών που δοκίμαζε για τις αντιεπιληπτικές τους ιδιότητες. Η ανίχνευση αντιεπιληπτικών ιδιοτήτων σε όλες τις δοκιμαζόμενες ουσίες έστρεψε το ενδιαφέρον προς τον ίδιο τον διαλύτη, οπότε και διαπιστώθηκε η σημαντική αντιεπιληπτική δράση του βαλπροϊκού οξέος. Κυκλοφόρησε αρχικά στη Γαλλία το 1967 και από το 1970 στις υπόλοιπες Ευρωπαϊκές χώρες. Τη δεκαετία του 1960 εμφανίστηκαν επίσης οι βενζοδιαζεπίνες. Το 1963 εισήχθη από τον Leo Henryk Sternbach η διαζεπάμη στην αντιμετώπιση της οξείας φάσης των επιληπτικών κρίσεων.

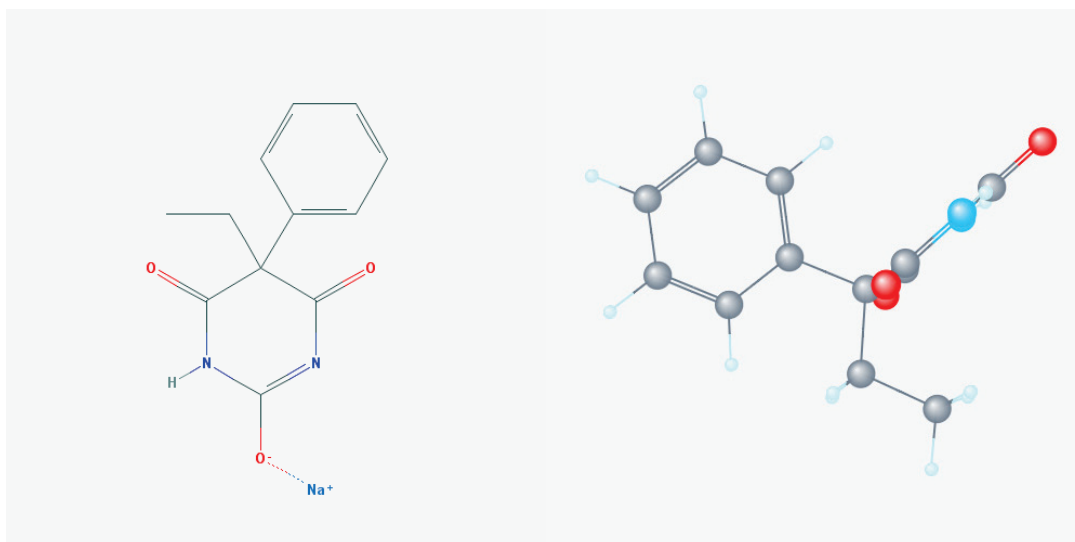
Η *δεύτερη γενιά* αντιεπιληπτικών ουσιών σηματοδοτήθηκε από την έλευση αρχικά της βιγκαμπατρίνης (1989), για να ακολουθήσει μια έκρηξη στην κυκλοφορία νεότερων αντιεπιληπτικών, όπως η λαμοτριγίνη και η οξκαρβαζεμπίνη το 1990, η γκαμπαπεντίνη και η φελβαμάτη το 1993, η τοπιραμάτη το 1995, η τιαγκαμπίνη το 1998, η ζονισαμίδη και η λεβετιρακετάμη το 2000. Τέλος, η *τρίτη γενιά* αντιεπιληπτικών φαρμάκων έγινε πραγματικότητα με την κυκλοφορία της στιριπεντόλης (2002) και ακολούθησαν η πρεγκαμπαλίνη και η ρουφίναμίδη (2004), η λακοσαμίδη (2008), η εσλικαρβαζεπίνη (2009) και πρόσφατα η perampnel.

Διάφορες ακόμα φαρμακευτικές ουσίες τρίτης γενιάς είναι σε ερευνητικό στάδιο (1, 2).

Η δράση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων ασκείται με διάφορους μηχανισμούς και πολλές φορές οι ακριβείς λεπτομέρειες δεν είναι γνωστές. Σημαντικότεροι μηχανισμοί φαίνεται ότι είναι η δράση στους διαύλους Na^+ , προκαλώντας παράταση της διάρκειας της ανενεργού περιόδου αυτών, η ελάττωση της προς τα έξω ροής ιόντων Ca^{2+} , η μείωση του γλουταμικού οξέος και η επίδραση στους διαύλους K^+ . Ορισμένα αντιεπιληπτικά φάρμακα ασκούν την αντιεπιληπτική τους δράση μέσω τους συστήματος του GABA. Μπορεί να δρουν στους υποδοχείς GABA, ενεργοποιώντας τους και αυξάνοντας την προς τα έξω ροή ιόντων Cl^- , υπερπολώνοντας έτσι την κυτταρική μεμβράνη, να αναστέλλουν τη δράση της GABA-τρανσαμινάσης, που διασπά το GABA, αυξάνοντας έτσι τη διαθεσιμότητά του στην συναπτική σχισμή ή να αναστέλλουν τον μεταφορέα του GABA (GAT-1), που επανααρροφά το GABA από τη συναπτική σχισμή προς το εσωτερικό του κυττάρου. Η λεβετιρακετάμη τέλος δρα με διαφορετικό μηχανισμό από τις άλλες ουσίες, αναστέλλοντας την λειτουργικότητα της πρωτεΐνης SV2A των συναπτικών κυστιδίων, εμποδίζοντας την απελευθέρωση διεγερτικών νευροδιαβιβαστών (3). Παρακάτω θα παρουσιάσουμε εν συντομία τις ιδιότητες των σημαντικότερων αντιεπιληπτικών ουσιών (4).

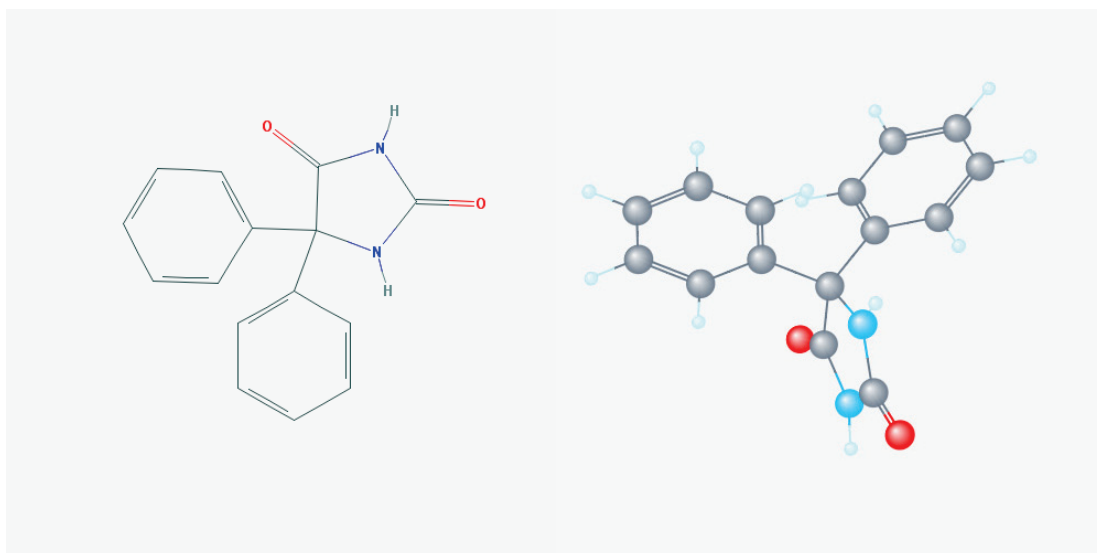
Αντιεπιληπτικές ουσίες 1ης γενιάς

Από τις παλαιότερες αντιεπιληπτικές ουσίες, η **φαινοβαρβιτάλη** (Εικ. 1), χρησιμοποιείται ως σήμερα, ιδιαίτερα σε ανθεκτικές μορφές επιληψίας. Η ουσία θεωρείται ότι δρα μέσω του GABA_A υποδοχέα και πιθανώς επιδρά στους διαύλους Na^+ , K^+ και Ca^{2+} . Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι της τάξης του 90% και η προσληφθείσα ουσία συνδέεται σε ποσοστό 50% με τις πρωτεΐνες του αίματος. Η μέγιστη συγκέντρωσή της στο αίμα επιτυγχάνεται σε 2-18 ώρες, ενώ ο χρόνος ημίσειας ζωής της κυμαίνεται στις 50-160 ώρες (μέση τιμή 96 ώρες). Η ουσία μεταβολίζεται κατά τα 2/3 στο ήπαρ μέσω των ενζύμων CYP2C9 και CYP2C19 του συστήματος CYP450 και ο παραγόμενος μεταβολίτης συνδέεται με γλυκουρονικό οξύ, μέσω των αντιδράσεων της Φάσης II του ηπατικού μεταβολισμού, και αποβάλλεται από τους νεφρούς. Το λοιπό 1/3 αποβάλλεται αμετάβλητο. Η φαινοβαρβιτάλη έχει ένα ευρύ φάσμα δράσης και χρησιμοποιείται για τον έλεγχο όλων των μορφών επιληπτικών κρίσεων.



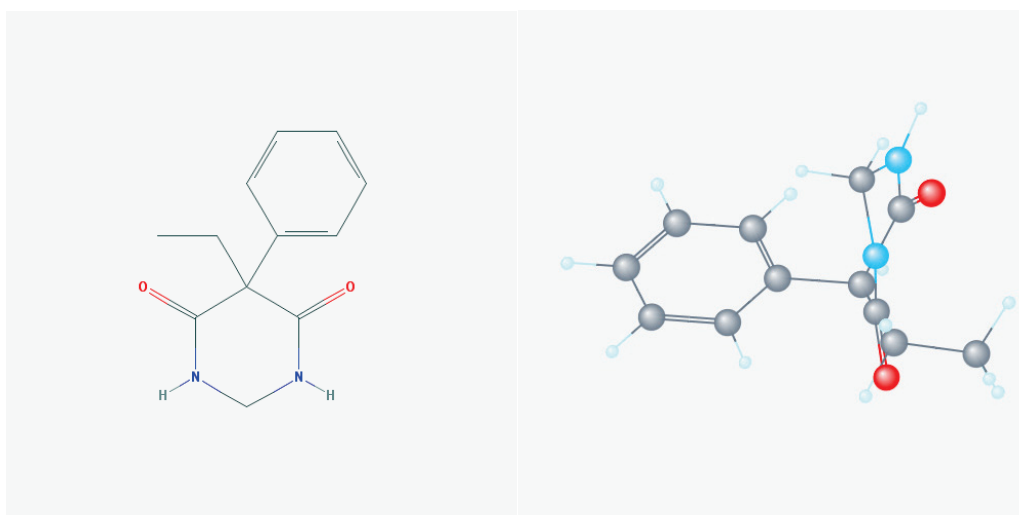
Εικόνα 1. Το μόριο της φαινοβαρβιτάλης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=4763, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4763> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **φαινυτοΐνη** (Εικ.2) αποτελεί επίσης μια αποτελεσματική αντιεπιληπτική ουσία που παραμένει για δεκαετίες σε χρήση ως το παλαιότερο, μετά τη φαινοβαρβιτάλη, αντιεπιληπτικό φάρμακο. Θεωρείται ότι δρα στους διαύλους Na^+ αυξάνοντας τη διάρκεια της ανενεργού φάσης τους. Η φαινυτοΐνη απορροφάται σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό και συνδέεται σε ποσοστό 90% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Η μέγιστη συγκέντρωσή της στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 3-12 ώρες, ενώ λόγω της εξαιρετικής λιποφιλίας της διέρχεται άμεσα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό επιτυγχάνοντας τάχιστα μέγιστη συγκέντρωση στον εγκέφαλο. Εμφανίζει πλήρη ηπατικό μεταβολισμό, καθώς μόνο 1% της ουσίας απεκκρίνεται αμετάβλητο στα ούρα. Στο ήπαρ υπόκειται σε αντιδράσεις της Φάσης I (CYP2C9 και CYP2C19) και Φάσης II (σύνδεση με γλυκουρονικό οξύ). Ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι κατά μέσο όρο 20 ώρες. Η φαινυτοΐνη χρησιμοποιείται στην θεραπεία των εστιακών και γενικευμένων κρίσεων, καθώς και στην αντιμετώπιση του status epilepticus. Αντενδείκνυται στη θεραπεία των αφαιρετικών, μυοκλονικών και ατονικών κρίσεων.



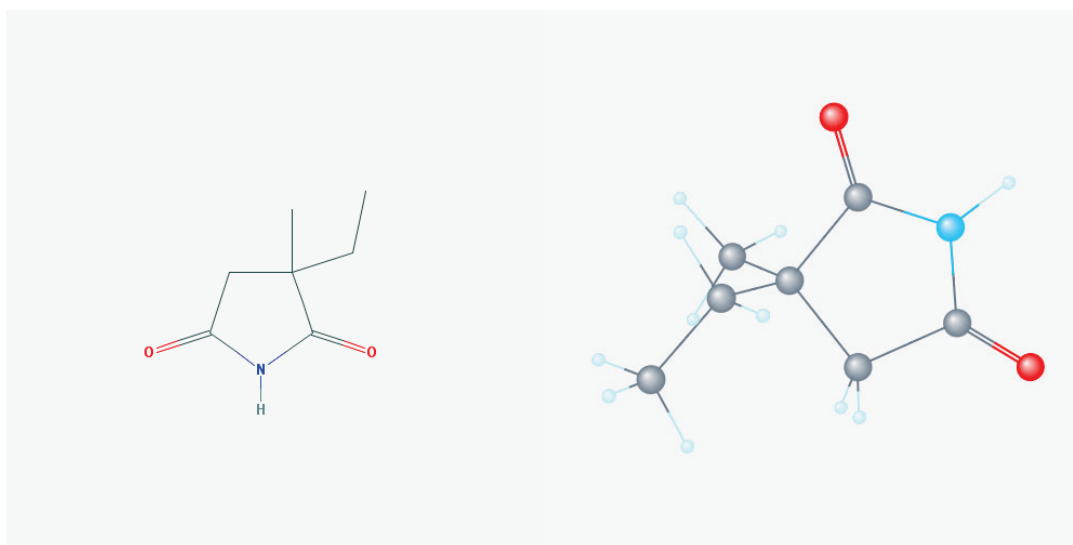
Εικόνα 2. Το μόριο της φαινυτοΐνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1775, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1775> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **πριμιδόνη** (Εικ. 3), που όπως αναφέρθηκε προήλθε από την επεξεργασία του μορίου της φαινοβαρβιτάλης, χρησιμοποιείται από το 1952. Απορροφάται σχεδόν πλήρως από το γαστρεντερικό σωλήνα εντός 3 ωρών. Συνδέεται σε μικρό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (20%) και μεταβολίζεται στον ήπαρ προς φαινοβαρβιτάλη. Ο μηχανισμός δράσης της δεν είναι σαφής, καθώς η αντιεπιληπτική της δράση ασκείται τόσο μέσω της αρχικής μορφής της ουσίας όσο και μέσω του παραγόμενου μεταβολίτη, της φαινοβαρβιτάλης. Ο χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται στις 5-15 ώρες. Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση εστιακών, γενικευμένων, μυοκλονικών και αφαιρετικών κρίσεων. Θεωρούνταν φάρμακο εκλογής στην αντιμετώπιση της νεανικής μυοκλονικής επιληψίας.



Εικόνα 3. Το μόριο της πριμιδόνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=4909, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4909> (accessed Sept. 22, 2015).

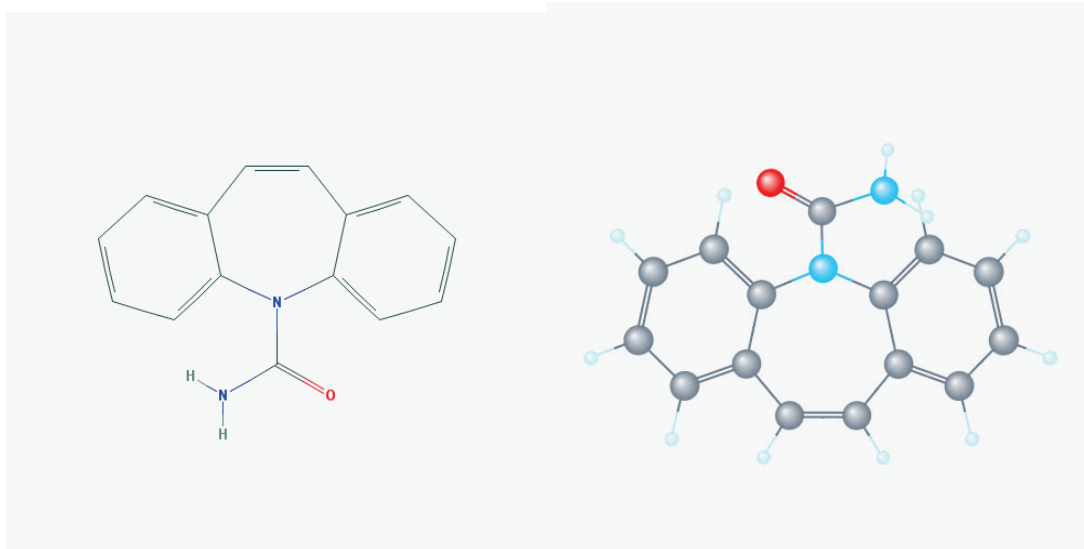
Η **αιθοσουξιμίδη** (Εικ. 4), φάρμακο των μέσων του 20ου αιώνα, δρα στους τασειο-εξαρτώμενους διαύλους Ca^{+2} , μειώνοντας ή αναστέλλοντας πλήρως την προς τα έξω ροή των ιόντων Ca^{+2} , μηχανισμός που θεωρείται υπεύθυνος για την εμφάνιση των αφαιρετικών κρίσεων και της χαρακτηριστικής τους ηλεκτροεγκεφαλογραφικής εικόνας αιχμής-κύματος 3 Hz. Η εκ του στόματος βιοδιαθεσιμότητα φτάνει το 100%, ενώ η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του αίματος είναι ελάχιστη (~2%). Η αιθοσουξιμίδη εμφανίζει πλήρη ηπατικό μεταβολισμό με χρόνο ημίσειας ζωής 50-60 ώρες (στα παιδιά είναι περίπου ο μισός). Η αιθοσουξιμίδη είναι φάρμακο εκλογής κατά των αφαιρέσεων και του αφαιρετικού status, ενώ δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε τονικοκλονικές κρίσεις.



Εικόνα 4. Το μόριο της αιθοσουξιμίδης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3291, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3291> (accessed Sept. 22, 2015).

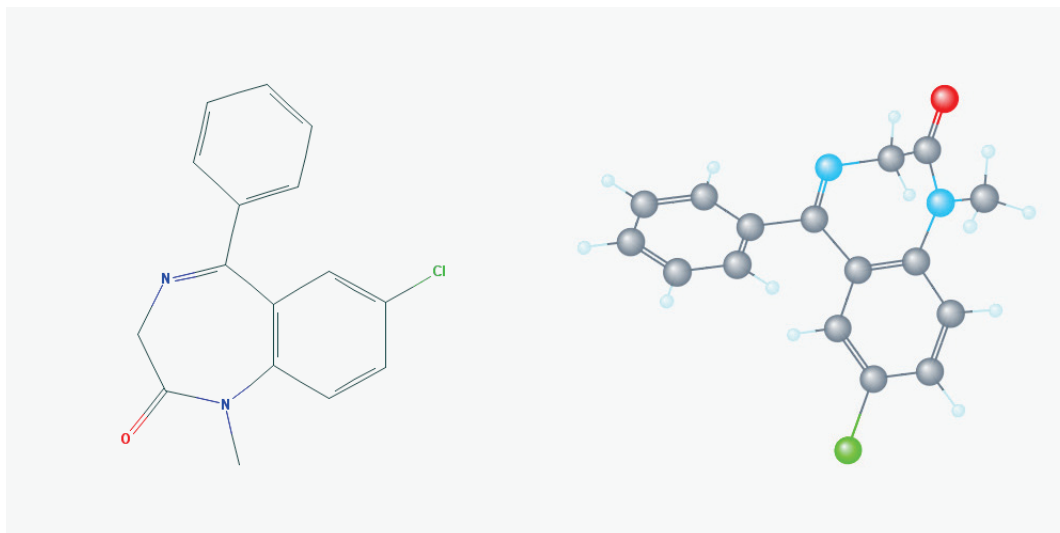
Η **καρβαμαζεπίνη** (Εικ. 5) δρα στους διαύλους Na^+ εμποδίζοντας την εμφάνιση δυναμικών ενεργείας, ελέγχοντας έτσι την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Η από του στόματος απορρόφηση είναι κυμαινόμενη και μη σταθερή ακόμα και στον ίδιο ασθενή και για τον λόγο αυτό ο χρόνος επίτευξης της μέγιστης συγκέντρωσης στο αίμα κυμαίνεται από 2 έως 24 ώρες. Η βιοδιαθεσιμότητά της είναι της τάξης του 80% και συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (~75%). Η καρβαμαζεπίνη εμφανίζει ηπατικό μεταβολισμό μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 (κυρίως CYP3A4 και CYP2C8). Ένας εκ των μεταβολιτών, το εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης, εμφανίζει αντιεπιληπτική δραστηριότητα, αλλά ευθύνεται επίσης και για την εμφάνιση παρενεργειών στους ασθενείς. Η ουσία αυτή μεταβολίζεται στα μικροσώματα από την εποξεική υδρολάση. Ο μεταβολισμός της καρβαμαζεπίνης χαρακτηρίζεται από σημαντικό φαινόμενο αυτεπαγωγής (η ουσία επάγει τα ένζυμα που την μεταβολίζουν). Για τον λόγο αυτό, ο χρόνος ημίσειας ζωής αρχικά είναι 30 ώρες, ωστόσο αργότερα ο χρόνος αυτός μειώνεται στις 12 ώρες. Η καρβαμαζεπίνη είναι φάρμακο εκλογής για την αντιμετώπιση εστιακών, αλλά και

γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων. Η χορήγησή της αντενδείκνυται σε ασθενείς με αφαιρετικές, μυοκλονικές και ατονικές κρίσεις.



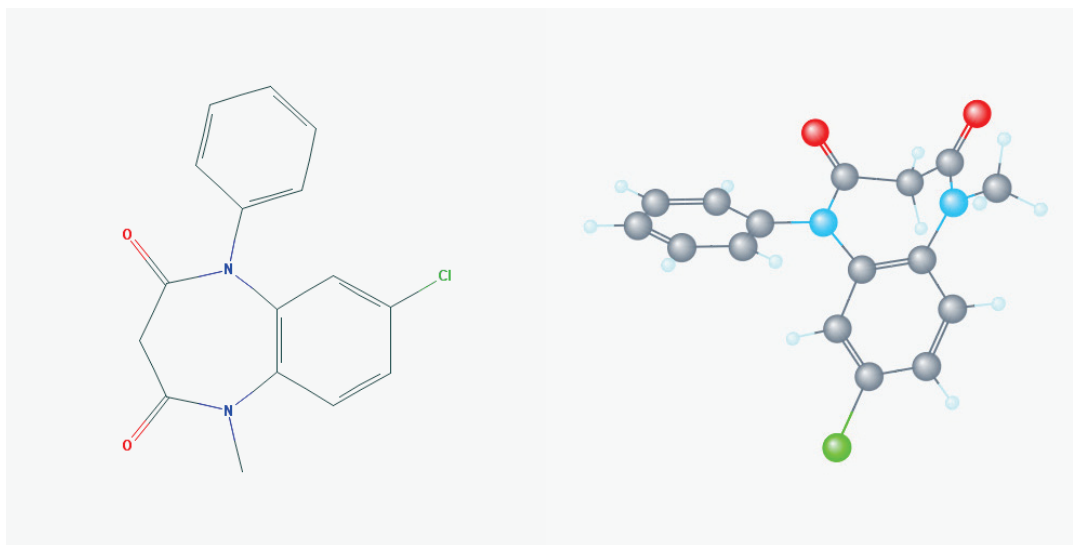
Εικόνα 5. Το μόριο της καρβαμαζεπίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2554, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2554> (accessed Sept. 22, 2015).

Στα αντιεπιληπτικά φάρμακα πρώτης γενιάς ανήκουν επίσης και οι βενζοδιαζεπίνες. Όλες οι βενζοδιαζεπίνες δρουν στους GABA υποδοχείς, αυξάνοντας την εισροή ιόντων Cl⁻ στο εσωτερικό του κυττάρου, οδηγώντας το σε υπερπόλωση. Η **διαζεπάμη** (Εικ. 6) χορηγούμενη από το στόμα επιτυγχάνει μέγιστη συγκέντρωση εντός 1 ώρας, ενώ ενδοφλεβίως, όπως χορηγείται συχνά στα πλαίσια οξείας αντιμετώπισης μιας επιληπτικής κρίσης, σε λιγότερο από 15 λεπτά. Οι λιπόφιλες ιδιότητές της, της επιτρέπουν να διαπερνά άμεσα τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και να ασκεί ταχέως την επίδρασή της στον κεντρικό νευρικό σύστημα. Εμφανίζει ηπατικό μεταβολισμό και οι μεταβολίτες της χαρακτηρίζονται από αντιεπιληπτικές ιδιότητες. Αυτοί ακολούθως συνδέονται με γλυκουρονικό οξύ και αποβάλλονται από τους νεφρούς. Η διαζεπάμη χρησιμοποιείται ενδοφλεβίως για την αντιμετώπιση μιας επιληπτικής κρίσης και από το ορθό για την αντιμετώπιση κρίσεων στα παιδιά.



Εικόνα 6. Το μόριο της διαζεπάμης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3016, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3016> (accessed Sept. 22, 2015).

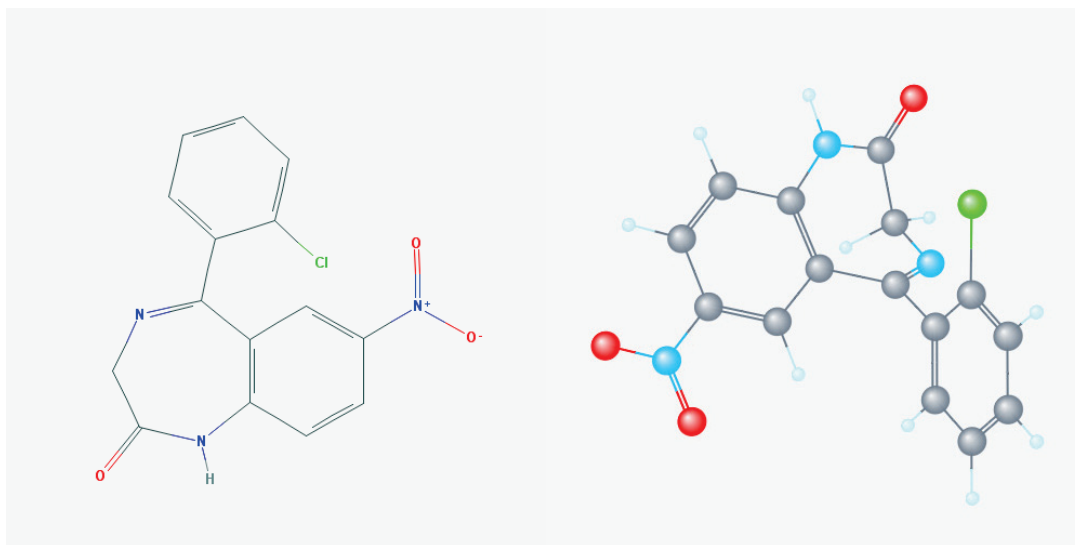
Η βιοδιαθεσιμότητα της **κλομπαζάμης** (Εικ. 7) στην από του στόματος χορήγηση αγγίζει το 100%. Συνδέεται σε σημαντικό βαθμό με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (~85%). Μεταβολίζεται στο ήπαρ με χρόνο ημίσειας ζωής 11-77 ώρες. Χρησιμοποιείται σε ανθεκτικά περιστατικά εστιακών ή γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων.



Εικόνα 7. Το μόριο της κλομπαζάμης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2789, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2789> (accessed Sept. 22, 2015).

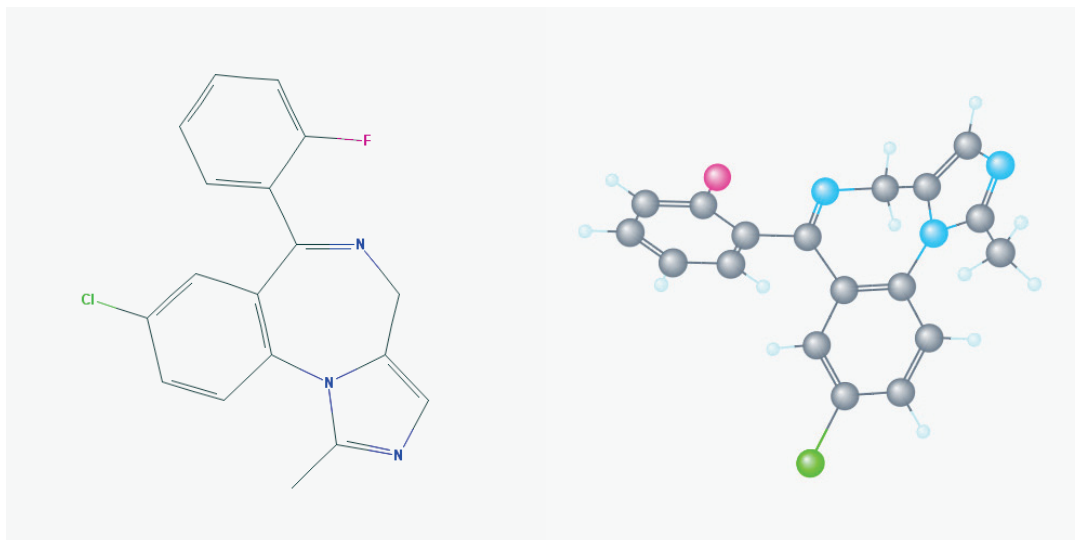
Η **κλοναζεπάμη** (Εικ. 8) απορροφάται κατά 80% στην από του στόματος χορήγηση, συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος κατά 86,5% και μεταβολίζεται ηπατικώς

με χρόνο ημίσειας ζωής 25-50 ώρες. Η κλοναζεπάμη ενδείκνυται ιδιαίτερος ως συμπληρωματική θεραπεία στις μυοκλονίες. Πρέπει να αποφεύγεται η χρήση της σε γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις.



Εικόνα 8. Το μόριο της κλοναζεπάμης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=2802, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/2802> (accessed Sept. 22, 2015).

Τέλος, μια άλλη σημαντική βενζοδιαζεπίνη είναι η **μιδαζολάμη** (Εικ. 9.) Η μιδαζολάμη χορηγείται με διάφορους τρόπους (εκ του στόματος, από το ορθό, στοματικό διάλυμα, ενδομυϊκώς κλπ). Το ποσοστό βιοδιαθεσιμότητας ποικίλλει αναλόγως του τρόπου χορήγησης και κυμαίνεται από ~50% στις περιπτώσεις χορήγησης εκ του στόματος ή από το ορθό και φτάνει έως ~75% σε περίπτωση χορήγησης με τη μορφή στοματικού διαλύματος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ και αποβάλλεται από τους νεφρούς συζευγμένη ως γλυκουρονίδιο εμφανίζοντας χρόνο ημίσειας ζωής ~ 2 ώρες. Στην επιληψία χρησιμοποιείται για την αντιμετώπιση ανθεκτικού status epilepticus.

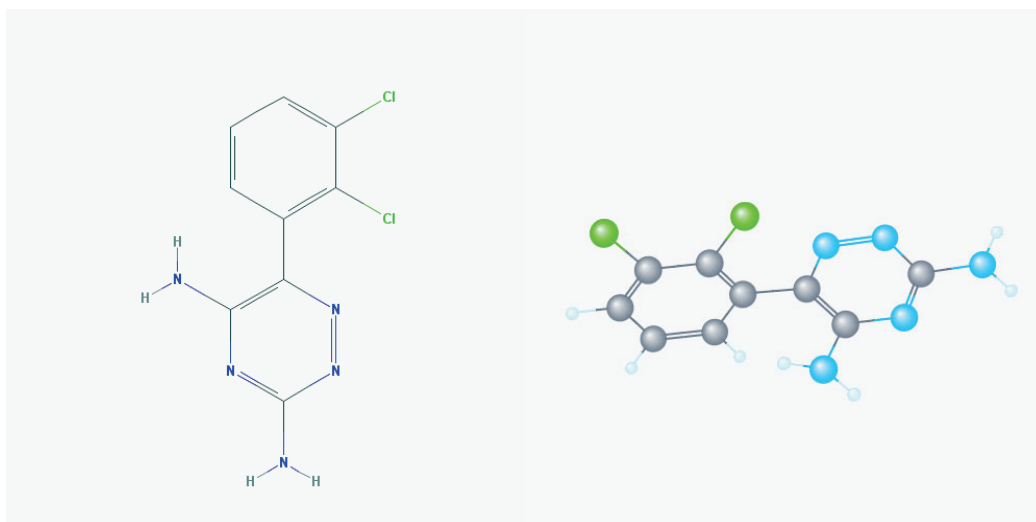


Εικόνα 9. Το μόριο της μιδαζολάμης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=4192, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/4192> (accessed Sept. 22, 2015).

Στις αντιεπιληπτικές ουσίες 1ης γενιάς ανήκει και το βαλπροϊκό οξύ, το οποίο ωστόσο δεν θα παρουσιαστεί εδώ, αφού θα ακολουθήσει εκτενής αναφορά των ιδιοτήτων του και του μεταβολισμού του στην 2η ενότητα του κεφαλαίου αυτού.

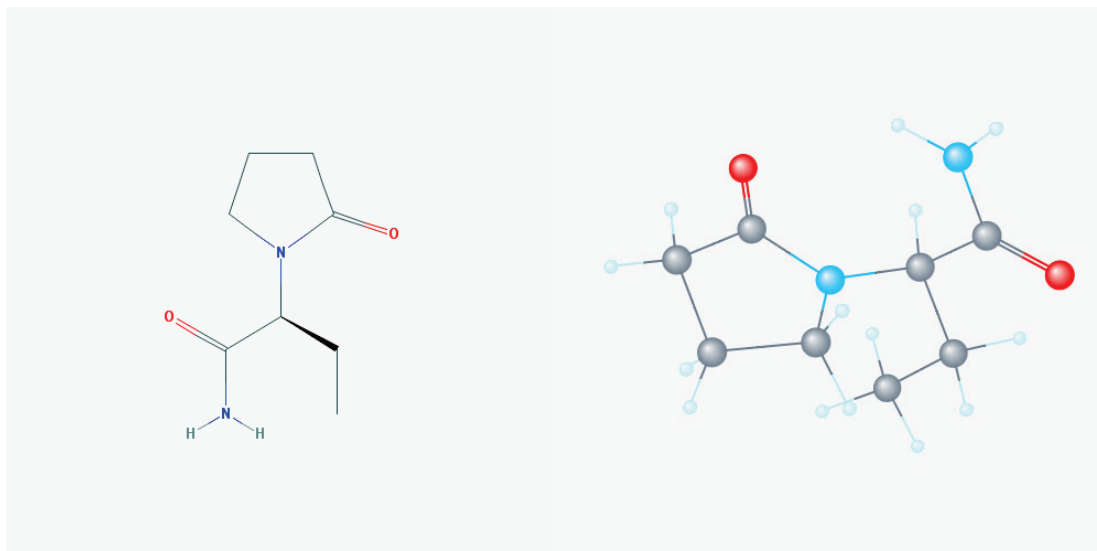
Αντιεπιληπτικές ουσίες 2ης γενιάς

Εκ των σημαντικότερων αντιεπιληπτικών ουσιών 2ης γενιάς, η **λαμοτριγίνη** (Εικ. 10) κυκλοφόρησε στην αγορά το 1993. Φαίνεται ότι επιδρά στους διαύλους Na^+ αναστέλλοντας την ενεργοποίησή τους και την εμφάνιση δυναμικών ενεργείας. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις ότι η λαμοτριγίνη αναστέλλει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Η βιοδιαθεσιμότητα της από του στόματος χορήγησης της ουσίας είναι σχεδόν πλήρης (~100%) και συνδέεται κατά 50% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω γλυκουρονίδωσης εμφανίζοντας χρόνο ημίσειας ζωής 23-37 ώρες. Η λαμοτριγίνη είναι ιδιαίτερα αποτελεσματική αντιεπιληπτική ουσία. Χρησιμοποιείται στην θεραπεία εστιακών και γενικευμένων τονικοκλονικών σπασμών, ενώ αποτελεσματική είναι και στη θεραπεία των αφαιρέσεων. Δεν συνίσταται η χρήση της λαμοτριγίνης σε μυοκλονίες.



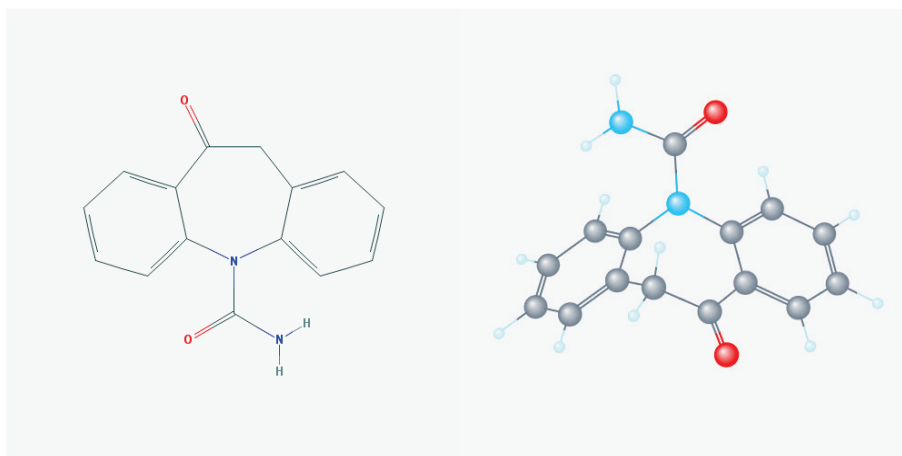
Εικόνα 10. Το μόριο της λαμοτριγίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3878, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3878> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **λεβετιρακετάμη** (Εικ. 11) δρα στην πρωτεΐνη SV2A των συναπτικών κυστιδίων του προσυναπτικού νευρώνα. Τα συναπτικά κυστίδια περιέχουν τον νευροδιαβιβαστή που απελευθερώνεται στην συναπτική σχισμή με την έλευση του δυναμικού ενεργείας. Η ενσωμάτωση των συναπτικών κυστιδίων στην κυτταρική μεμβράνη για την εξωκυττάρωση του νευροδιαβιβαστή γίνεται με τη βοήθεια της πρωτεΐνης SV2A. Η λεβετιρακετάμη επιδρώντας στην πρωτεΐνη αυτή αναστέλλει την απελευθέρωση νευροδιαβιβαστών. Φαίνεται επίσης ότι επιδρά και με άλλους τρόπους (διάλυτοι Ca^{+2} , διάλυτοι K^{+} , υποδοχείς GABA_A και γλυκίνης). Εκ του στόματος, η βιοδιαθεσιμότητα είναι πλήρης και η ουσία δεν συνδέεται με πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται κατά το $\frac{1}{4}$ στο ήπαρ μέσω υδρόλυσης, χωρίς όμως να εμπλέκεται στις αντιδράσεις Φάσης I και II. Τα $\frac{2}{3}$ της δόσης της λεβετιρακετάμης αποβάλλονται αυτούσια από τους νεφρούς. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ουσίας είναι περίπου 8 ώρες. Η λεβετιρακετάμη ενδείκνυται στην αντιμετώπιση εστιακών και γενικευμένων κρίσεων και δευτερευόντως στα μυοκλονίες.



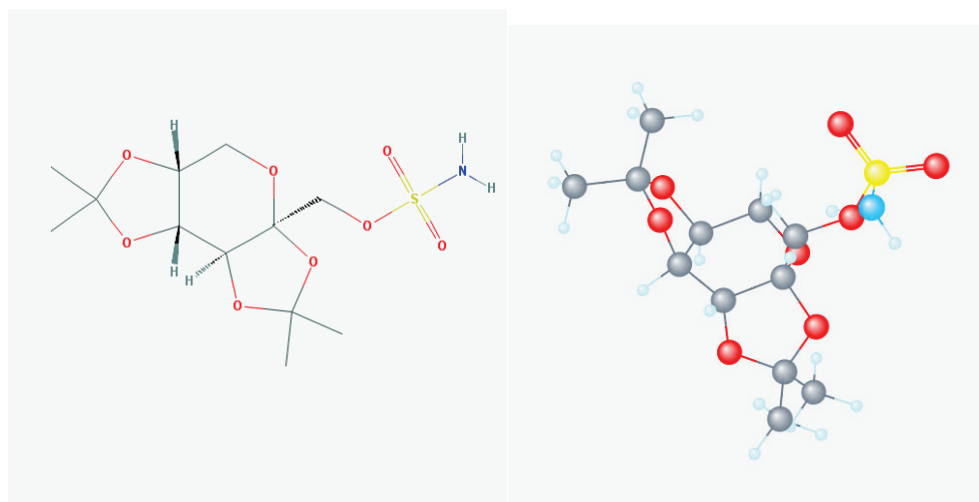
Εικόνα 11. Το μόριο της λεβετιρακετάμης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5284583, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284583> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **οξκαρβαζεπίνη** (Εικ. 12) αποτελεί παράγωγο της καρβαμαζεπίνης και προφάρμακο, το οποίο μετατρέπεται σε δραστική ουσία μετά τον αρχικό του μεταβολισμό. Η δράση της πιθανώς ασκείται μέσω των διαύλων Na^+ , αλλά ενδεχομένως και των διαύλων K^+ και Ca^{+2} . Η οξκαρβαζεπίνη απορροφάται πλήρως από το στόμα και μεταβολίζεται γρήγορα προς τον ενεργό μεταβολίτη της. Ο χρόνος ημίσειας ζωής της αρχικής ουσίας είναι περίπου 2 ώρες, ενώ του ενεργού μεταβολίτη φτάνει περίπου της 10 ώρες. Ο ενεργός μεταβολίτης μεταβολίζεται κατά το ήμισυ μέσω γλυκουρονίδωσης στο ήπαρ, ενώ μέρος του αποβάλλεται αυτούσιο από τους νεφρούς. Χρησιμοποιείται σε εστιακές και γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις, ενώ πρέπει να αποφεύγεται στην αντιμετώπιση αφαιρετικών και μυοκλονικών κρίσεων.



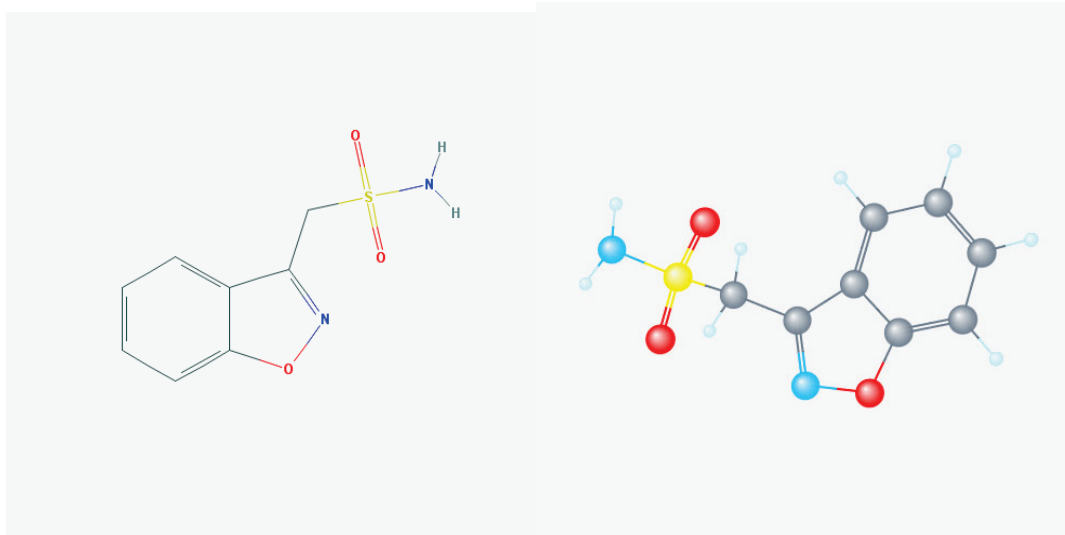
Εικόνα 12. Το μόριο της οξκαρβαζεπίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=34312, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/34312> (accessed Sept. 22, 2015).

Η δράση της **τοπιραμάτης** (Εικ. 13) ασκείται πολλαπλώς. Φαίνεται ότι επιδρά στην μεταφορά ιόντων Na^+ μέσω των διαύλων τους, αναστέλλει την καρβονική ανυδράση, δρα ενισχυτικά στην GABAεργική αναστολή, ασκεί αντιγλουταμινεργική δράση συνδεδεμένη με τους υποδοχείς AMPA και καϊνικού οξέος και δρα ανασταλτικά στους διαύλους Ca^{+2} . Απορροφάται σχεδόν πλήρως από τη γαστρεντερική οδό (>80%) και συνδέεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Στο μεγαλύτερο μέρος της αποβάλλεται αμετάβλητη από τους νεφρούς και χαρακτηρίζεται από χρόνο ημίσειας ζωής ~20 ωρών. Έχει ευρύ φάσμα δράσης και χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση εστιακών και δευτεροπαθώς γενικευμένων κρίσεων, ωστόσο είναι αποτελεσματική και στις πρωτοπαθώς γενικευμένες κρίσεις. Με κάποια επιφυλακτικότητα, φαίνεται αποτελεσματική στις αφαιρετικές και μυοκλονικές επιληπτικές κρίσεις.



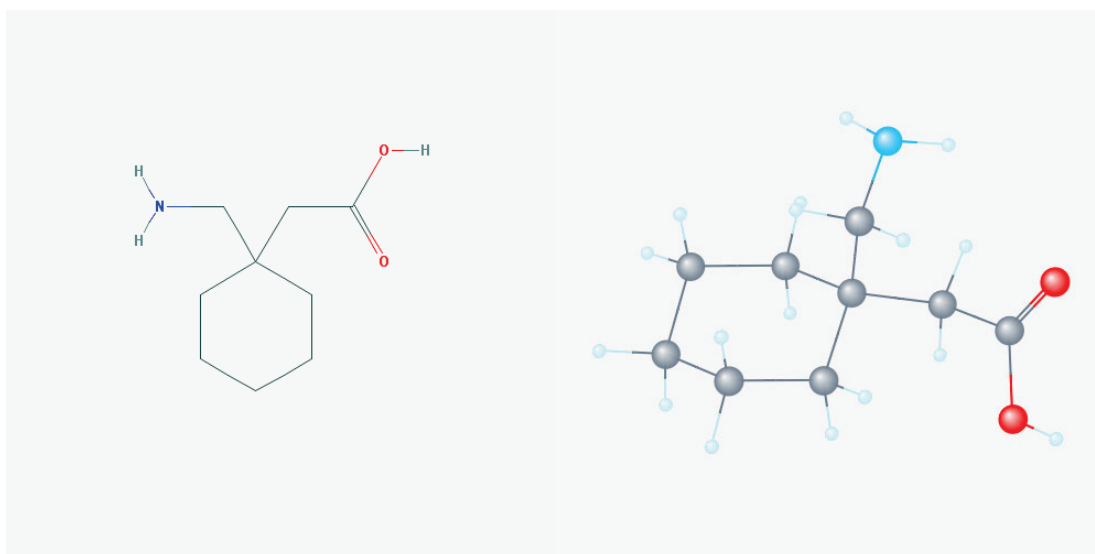
Εικόνα 13. Το μόριο της τοπιραμάτης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5284627, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5284627> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **ζονισαμίδη** (Εικ. 14) δρα με άγνωστο τρόπο. Θεωρείται ότι ασκεί τη δράση της στους διαύλους Na^+ και Ca^{2+} . Αναστέλλει επίσης τη δράση της καρβονικής ανυδράσης. Η βιοδιαθεσιμότητα της ζονισαμίδης από το γαστρεντερικό είναι πλήρης. Συνδέεται κατά 50% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και μεταβολίζεται κατά το ήμισυ στο ήπαρ μέσω του ενζύμου CYP3A4, ενώ το υπόλοιπο αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Εμφανίζει μεγάλο χρόνο ημιζωής (50-60 ώρες). Χρησιμοποιείται στις εστιακές και δευτεροπαθώς γενικευμένες κρίσεις. Ενδείκνυται επίσης για την αντιμετώπιση του σ. West, του σ. Lennox-Gastaut και φαίνεται αποτελεσματική και στην νεανική μυοκλονική επιληψία.



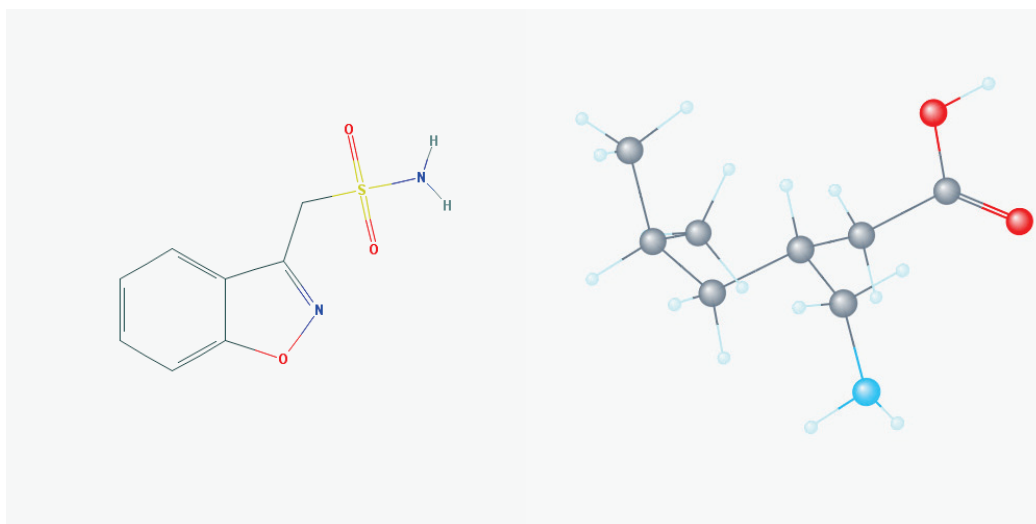
Εικόνα 14. Το μόριο της ζονισαμίδης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5734, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5734> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **γκαμπαπεντίνη** (Εικ. 15) σχεδιάστηκε ως μόριο ανάλογο του GABA και αν και θα ανέμενε κανείς η δράση της να ασκείται μέσω αυτών των υποδοχέων, φαίνεται τελικώς ότι δρα μέσω των διαύλων Ca^{+2} . Ωστόσο η αντιεπιληπτική της δράση είναι ήπια. Η απορρόφηση της γκαμπαπεντίνης από το γαστρεντερικό είναι δοσοεξαρτώμενη, καθώς για την απορρόφησή της απαιτείται ενεργητική μεταφορά μέσω του L-συστήματος μεταφοράς αμινοξέων, το οποίο εμφανίζει κορεσμό, όσο αυξάνεται η χορηγούμενη δόση με αποτέλεσμα τη μείωση του κλάσματος απορρόφησης. Στο πλάσμα, η ουσία δεν εμφανίζει σύνδεση με τις πρωτεΐνες και αποβάλλεται αμετάβλητη από τους νεφρούς εμφανίζοντας χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 7 ωρών. Ενδείκνυται στις εστιακές και δευτεροπαθώς γενικευμένες κρίσεις, ενώ αντενδείκνυται σε αφαιρετικές και μυοκλονικές κρίσεις.



Εικόνα 15. Το μόριο της γκαμπαπεντίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3446, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3446> (accessed Sept. 22, 2015).

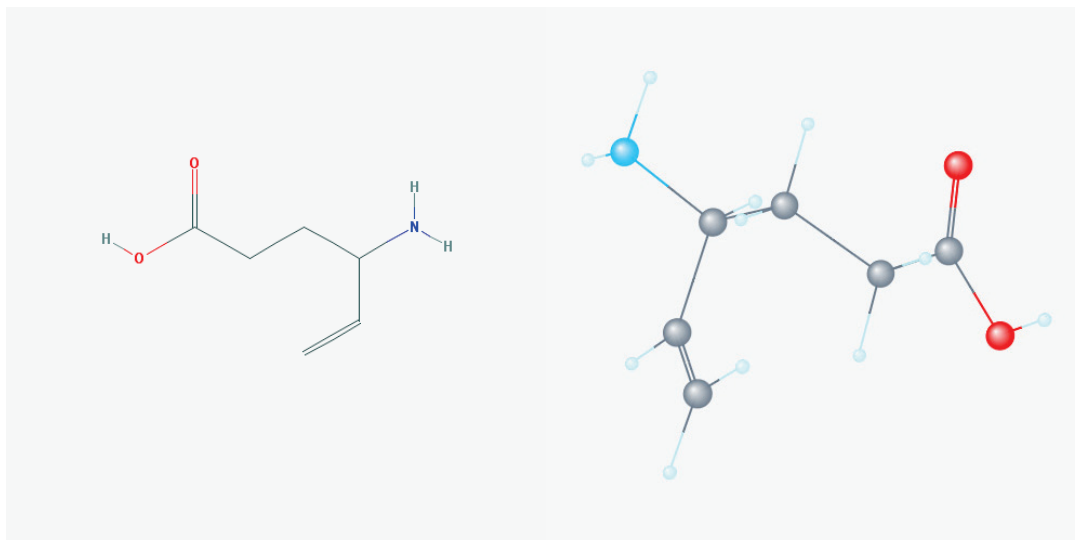
Η **προγκαμπαλίνη** (Εικ. 16), μόριο χημικό ανάλογο του GABA, έχει δομή παρόμοια με της γκαμπαπεντίνης. Ο μηχανισμός δράσης είναι ασαφής, αλλά υπάρχουν ενδείξεις ότι δρα στους διαύλους Ca^{2+} τύπου P/Q, μειώνοντας την εισροή ιόντων Ca^{2+} και, μέσω αυτού, την απελευθέρωση γλουταμικού. Η προγκαμπαλίνη εμφανίζει υψηλή βιοδιαθεσιμότητα (~90%), δεν συνδέεται με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, αποβάλλεται αμετάβλητη από τους νεφρούς και χαρακτηρίζεται από χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ωρών. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία των εστιακών κρίσεων, ωστόσο η αντιεπιληπτική της δράση δεν είναι ιδιαίτερα ισχυρή.



Εικόνα 16. Το μόριο της προγκαμπαλίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5486971, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5486971> (accessed Sept. 22, 2015).

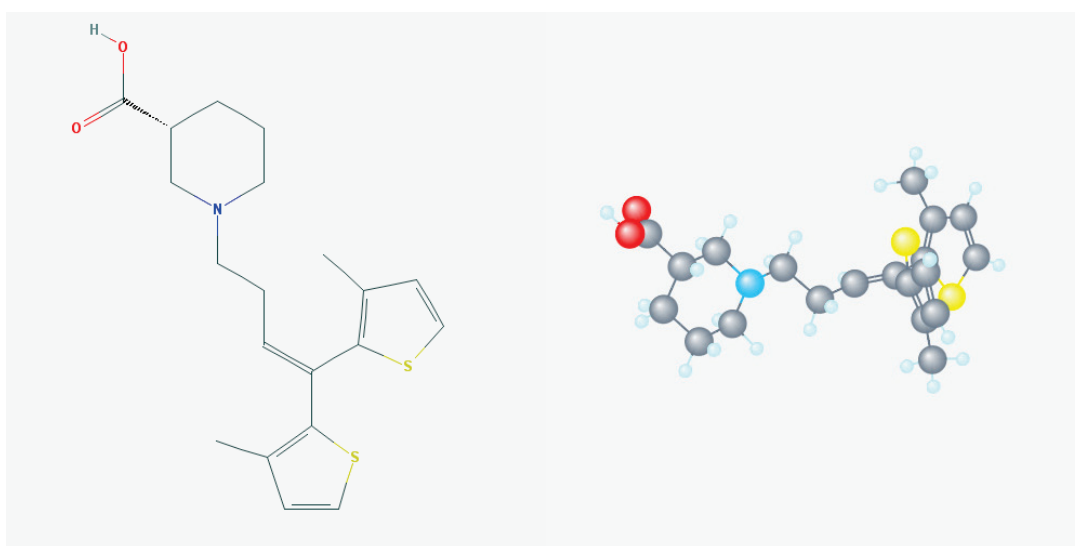
Τέλος, στις αντιεπιληπτικές ουσίες 2η γενιάς ανήκουν 3 φάρμακα τα οποία δρουν μέσω του συστήματος GABA. Ωστόσο, η χρήση τους έχει καταστεί περιορισμένη ή και απαγορευτική λόγω των παρενεργειών τους. Αυτά είναι η *βιγκαματρίνη*, η *τιαγκαμπίνη* και η *φελπαμάτη*.

Η **βιγκαματρίνη** (Εικ. 17), μόριο χημικώς ανάλογο του GABA, προκαλεί μη αναστρέψιμη αναστολή της GABA-τρανσαμινάσης, του ενζύμου που διασπά το GABA. Ως αποτέλεσμα αυτού παρατηρείται αύξηση των επιπέδων του GABA και ενίσχυση της ανασταλτικής του δράσης. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα είναι της τάξης του 60-80%, συνδέεται ελάχιστα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και αποβάλλεται κατά 80% αμετάβλητο από τους νεφρούς. Εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής περίπου 6 ωρών. Ωστόσο, καθώς η δράση της ασκείται μέσω της μη αναστρέψιμης αναστολής του ενζύμου της GABA-τρανσαμινάσης, ο χρόνος ημίσειας ζωής είναι πρακτικά αυτός της GABA-τρανσαμινάσης. Η ουσία έχει χρησιμοποιηθεί στις εστιακές και δευτεροπαθώς γενικευμένες κρίσεις, στα σύνδρομα West και Lennox-Gastaut. Δεν ενδείκνυται ως θεραπευτική επιλογή σε αφαιρετικές και μυοκλονικές κρίσεις, ενώ προβληματισμό στη χρήση της προκαλεί το γεγονός της εμφάνισης μη αναστρέψιμης διαταραχής των οπτικών πεδίων.



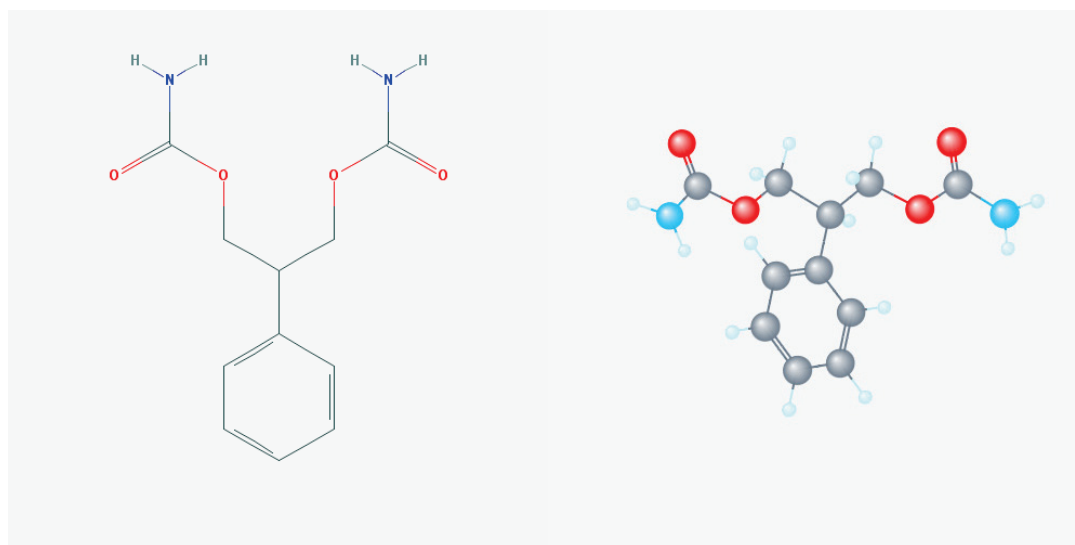
Εικόνα 17. Το μόριο της βιγκαμπατρίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=5665, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5665> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **τιαγκαμπίνη** (Εικ. 18) διέρχεται τον αιματοεγκεφαλικό φραγμό και αναστέλλει την επαναρρόφηση του GABA από την συναπτική σχισμή, αυξάνοντας έτσι την συγκέντρωση και την δράση της. Συγκεκριμένα, η τιαγκαμπίνη αναστέλλει αναστρέψιμα τον μεταφορέα GABA GAT-1. Απορροφάται πλήρως από το γαστρεντερικό. Δεσμεύεται σε ποσοστό 96% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος και εμφανίζει ηπατικό μεταβολισμό μέσω του συστήματος CYP3A4 με χρόνο ημίσειας ζωής 5-9 ωρών. Χρησιμοποιείται στη θεραπεία των εστιακών και γενικευμένων τονικοκλονικών κρίσεων, ενώ δεν ενδείκνυται στην αντιμετώπιση των αφαιρέσεων και των μυοκλονιών. Η εμφάνιση «σωληνωτής» όρασης λόγω βλαπτικής συσσώρευσης στον αμφιβληστροειδή, όπως συμβαίνει στην βιγκαμπατρίνη, αμφισβητείται.



Εικόνα 18. Το μόριο της τιαγκαμπίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=60648, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/60648> (accessed Sept. 22, 2015).

Τέλος, το μόριο της **φελβαμάτης** (Εικ.19) αν και ανακαλύφθηκε το 1953 κυκλοφόρησε ως αντιεπιληπτική ουσία το 1993. Ο μηχανισμός δράσης της θεωρείται ότι ασκείται μέσω αποκλεισμού του NMDA υποδοχέα και ενίσχυσης της GABA αναστολής. Απορροφάται από το γαστρεντερικό σύστημα σε ποσοστό >90%, ενώ συνδέεται περιορισμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Κατά το ήμισυ μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω των αντιδράσεων Φάσης I και Φάσης II, ενώ το υπόλοιπο ήμισυ αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Χαρακτηρίζεται από χρόνο ημίσειας ζωής 15-23 ωρών. Αν και ενδείκνυται στην θεραπεία εστιακών και δευτεροπαθώς γενικευμένων κρίσεων, όπως και στην αντιμετώπιση του συνδρόμου Lennox-Gastaut, οι σοβαρές ανεπιθύμητες δράσεις (αιματολογικές και ηπατικές) έχουν περιορίσει σημαντικά τη χρήση της.



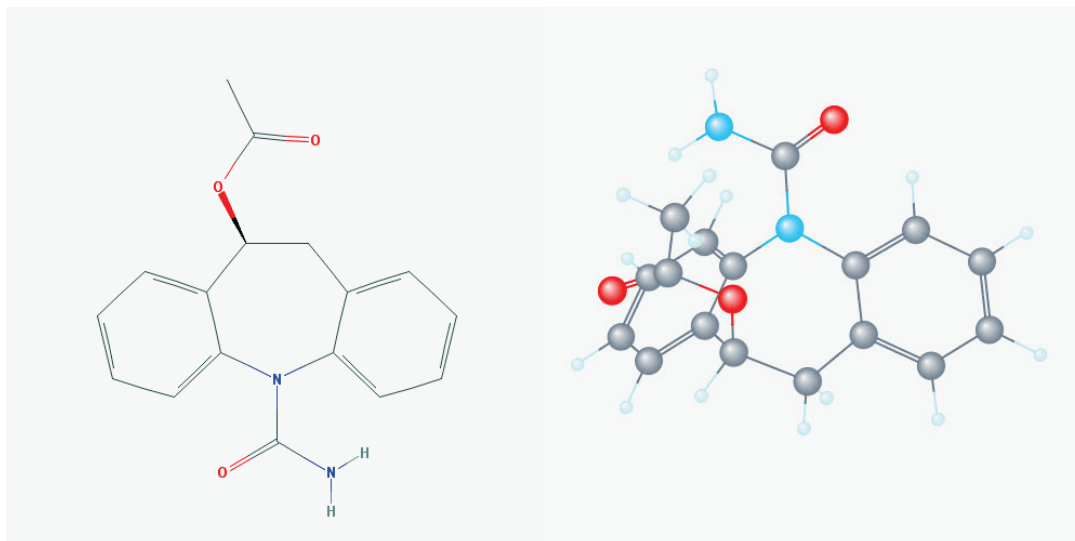
Εικόνα 19. Το μόριο της φελβαμάτης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3331, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3331> (accessed Sept. 22, 2015).

Αντιεπιληπτικές ουσίες 3ης γενιάς

Οι αντιεπιληπτικές ουσίες 3ης γενιάς αποτελούν στην πλειονότητά τους εξελίξεις παλαιότερων φαρμάκων με στόχο είτε την βελτιωμένη αποτελεσματικότητά τους είτε τη μείωση των παρενεργειών τους.

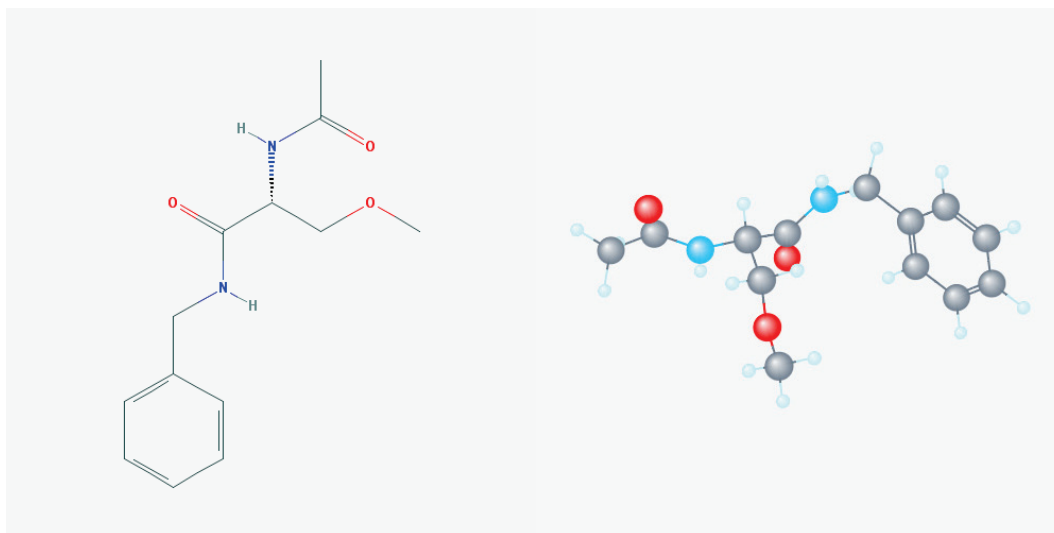
Η **οξική εσλικαρβαζεπίνη** (Εικ. 20), μόριο ανάλογο της καρβαζεπίνης, αποτελεί προφάρμακο της εσλικαρβαζεπίνης ασκώντας τη δράση της στους τασεοεξαρτώμενους διαύλους Na^+ . Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα αγγίζει το 100% εμφανίζοντας μερική (~30%) σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μετά την αρχική απορρόφηση σε S-λικαρβαζεπίνη, το μόριο με την ουσιαστική αντιεπιληπτική δράση. Οι μεταβολίτες υπόκεινται σε γλυκουρονίδωση και αποβάλλονται από τους νεφρούς. Ο μεταβολισμός της οξικής εσλικαρβαζεπίνης δεν παράγει το 10,11-εποξειδίο της καρβαμαζεπίνης, μεταβολίτη της καρβαμαζεπίνης που ευθύνεται για τις διάφορες ανεπιθύμητες ενέργειες αυτής. Ο

χρόνος ημίσειας ζωής κυμαίνεται από 8-17 ώρες. Η χρήση της επί του παρόντος περιορίζεται στις εστιακές κρίσεις.



Εικόνα 20. Το μόριο της οξικής εσλικαρβαζεπίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=179344, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/179344> (accessed Sept. 22, 2015).

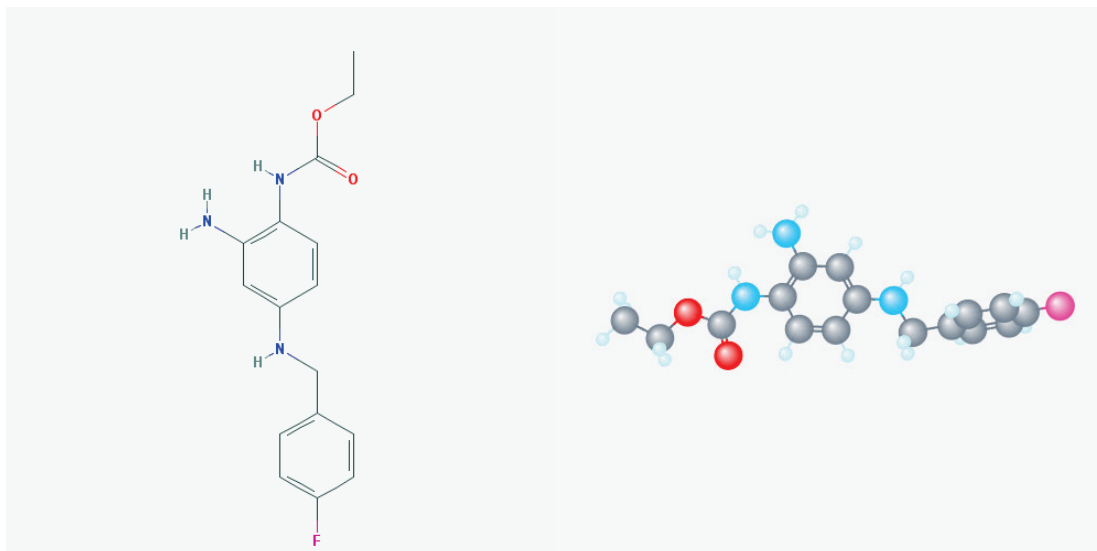
Η **λακοσαμίδα** (Εικ. 21) ενισχύει τη βραδεία απενεργοποίηση των διαύλων Na^+ . Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα αγγίζει το 100%, ενώ η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι ασήμαντη (~15%). Η λακοσαμίδα μεταβολίζεται από το ήπαρ μέσω του ενζύμου CYP2C19, ενώ ένα μικρό ποσοστό αποβάλλεται αμετάβλητο από τους νεφρούς. Εμφανίζει χρόνο ημίσειας ζωής διάρκειας 13 ωρών. Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση των εστιακών επιληπτικών κρίσεων.



Εικόνα 21. Το μόριο της λακοσαμίδης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=219078, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/219078> (accessed Sept. 22, 2015).

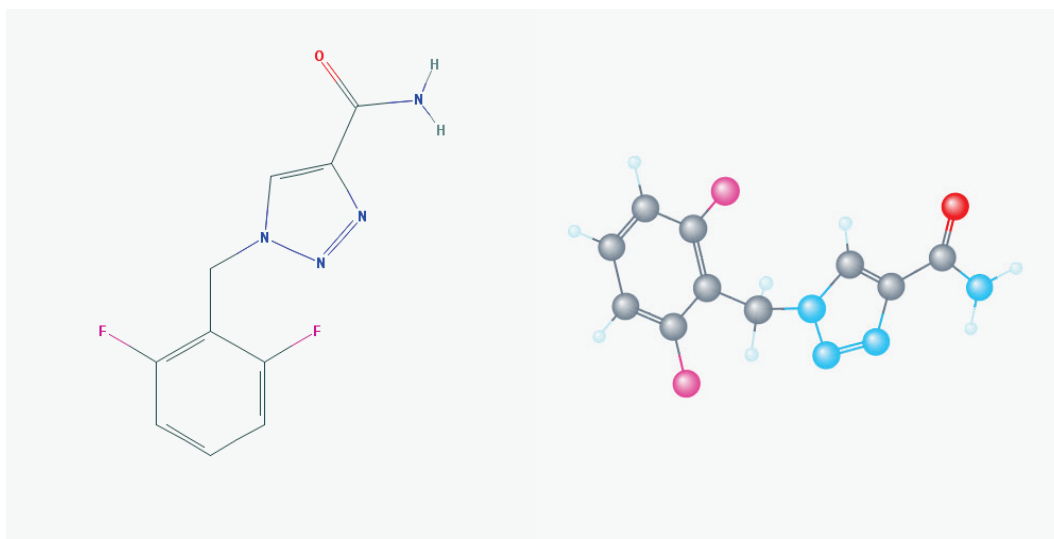
Η **ρετιγκαμπίνη** (Εικ. 22) δρα ευοδώνοντας την παραγωγή GABA. Ωστόσο, ασκεί τη δράση της και μέσω της επίδρασης στους τασεο-εξαρτώμενους διαύλους K^+ , υπεύθυνους για την επαναπόλωση της μεμβράνης, σταθεροποιώντας τα δυναμικά

ηρεμίας. Η από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα κυμαίνεται στο 50% και η σύνδεσή της με τις πρωτεΐνες του πλάσματος στο 80%. Μεταβολίζεται στο ήπαρ μέσω αντιδράσεων της Φάσης II με χρόνο ημίσειας ζωής 7-12 ωρών. Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση της εστιακής επιληψίας.



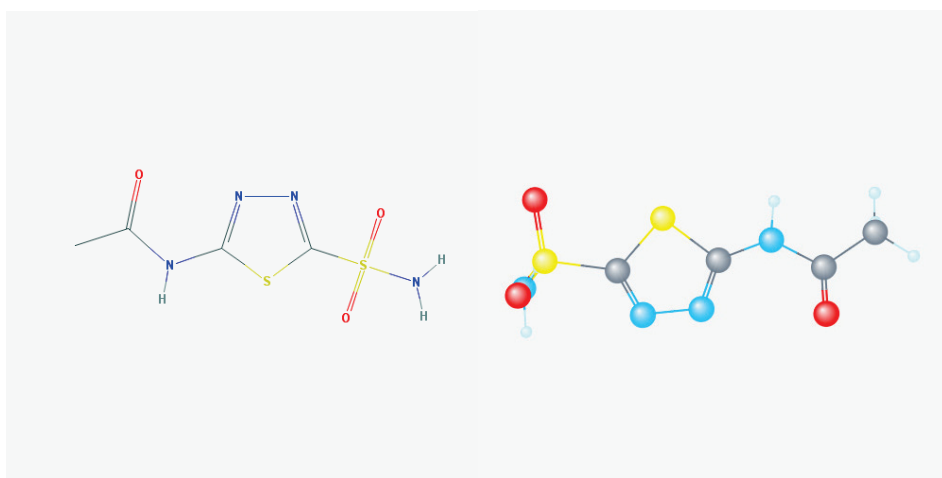
Εικόνα 22. Το μόριο της ρετιγκαμπίνης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=121892, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/121892> (accessed Sept. 22, 2015).

Η **ρουφιναμίδα** (Εικ. 23) θεωρείται ότι ασκεί τη δράση της μέσω των διαύλων Na⁺. Η βιοδιαθεσιμότητά της βαίνει μειούμενη με την αύξηση της δόσης. Συνδέεται περιορισμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος (23-34%) και μεταβολίζεται εκτενώς στο ήπαρ μέσω αντιδράσεων Φάσης I και II, όπου μεταβολίζεται τελικά σε γλυκουρονίδιο για νεφρική απέκκριση. Χρησιμοποιείται κυρίως σε ασθενείς με σύνδρομο Lennox-Gastaut.



Εικόνα 23. Το μόριο της ρουφιναμίδης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=129228, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/129228> (accessed Sept. 22, 2015).

Τέλος, δυο άλλες σπανιότερα χορηγούμενες ουσίες στην αντιμετώπιση των επιληπτικών κρίσεων είναι η *ακεταζολαμίδη* και η *ACTH*. Η **ακεταζολαμίδη** (Εικ. 24), αναστολέας της καρβονικής ανυδράσης, εμφανίζει αντιεπιληπτική δράση με άγνωστο μηχανισμό. Εικάζεται ότι η αναστολή της καρβονικής ανυδράσης οδηγεί σε μείωση του ενδοκυτταρίου pH και, ακολούθως, καταστολή της νευρωνικής δραστηριότητας. Η ακεταζολαμίδη ενδεχομένως αυξάνει και τα επίπεδα του GABA. Χαρακτηρίζεται από υψηλή βιοδιαθεσιμότητα και σύνδεση με πρωτεΐνες του πλάσματος (~90%). Ο χρόνος ημίσειας ζωής της ουσίας είναι 2 ώρες, ωστόσο αυτός του συμπλέγματος καρβονικής ανυδράσης και ακεταζολαμίδης είναι περίπου 10 ώρες. Απεκκρίνεται από τους νεφρούς και δεν εμφανίζει ηπατικό μεταβολισμό. Χρησιμοποιείται στις εστιακές και γενικευμένες κρίσεις, καθώς και περιοδικά στην καταμήνια επιληψία.



Εικόνα 24. Το μόριο της ακεταζολαμίδης. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=1986, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/1986> (accessed Sept. 22, 2015).

Τέλος η **ACTH**, μια ενδογενής ορμόνη του προσθίου λοβού της υπόφυσης, χορηγείται πάντοτε ενδομυϊκώς και εμφανίζει ελάχιστο χρόνο ημιζωής (~15 λεπτά). Χρησιμοποιείται στην αντιμετώπιση ιδιαίτερα ανθεκτικών επιληπτικών συνδρόμων της βρεφικής και παιδικής ηλικίας, όπως τα σύνδρομα West, Lennox-Gastaut και Rasmussen.

Σήμερα, από τις υπάρχουσες αντιεπιληπτικές ουσίες, ορισμένες χρησιμοποιούνται ως αγωγή πρώτης γραμμής και άλλες ως δεύτερης. Η επιλογή της αντιεπιληπτικής αγωγής γίνεται τόσο με βάση το επιληπτικό σύνδρομο, όσο και τον γενικότερο σχεδιασμό και τις ανάγκες του ασθενούς. Έτσι, επί παραδείγματι, σε μια έγκυο, αποφεύγονται αντιεπιληπτικές ουσίες που σχετίζονται με μεγαλύτερο κίνδυνο συγγενών ανωμαλιών. Η έναρξη της αντιεπιληπτικής αγωγής γίνεται προσεκτικά, με σταδιακή αύξηση της δόσης του χορηγούμενου φαρμάκου έως την επίτευξη ελέγχου των κρίσεων ή την εμφάνιση παρενεργειών. Σε περίπτωση εμφάνισης παρενεργειών επιβάλλεται η μείωση της δόσης, ενώ αν οι κρίσεις δεν ελέγχονται στη μέγιστη

ανεκτή δόση, επιβάλλεται η αντικατάσταση του φαρμάκου από κάποιο άλλο. Αν η αγωγή πρώτης γραμμής αποτύχει, προστίθενται φάρμακα δεύτερης γραμμής. Αν και η μονοθεραπεία είναι προτιμητέα, σε περίπτωση ανθεκτικών κρίσεων ενδέχεται να προτιμάται η πολυθεραπεία λόγω συνέργειας ορισμένων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, όπως έχει βρεθεί ότι συμβαίνει χαρακτηριστικά μεταξύ λαμοτριγίνης και βαλπροϊκού οξέος (5).

Αυτή τη στιγμή πολλά νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα βρίσκονται στη φάση της έρευνας, σχεδιασμένα να στοχεύουν κυρίως μηχανισμούς, που τα υπάρχοντα αντιεπιληπτικά δεν αξιοποιούσαν, όπως η αναστολή των διαύλων AMPA και NMDA (περαμπανέλη, ταλαμπανέλη, ρεμακεμίδη). Επίσης, υπό έρευνα τελούν νέες ουσίες που εκμεταλλεύονται γνωστούς μηχανισμούς, όπως η GABAεργική αναστολή (στιριπεντόλη, γκαναξολόνη) ή η αναστολή της πρωτεΐνης των συναπτικών κυστιδίων SV2A (μπριβιρακετάμη, σελετρακετάμη), καθώς και άλλα με ασαφή ακόμα μηχανισμό δράσης ή τροποποιημένα μόρια υπάρχοντων αντιεπιληπτικών ουσιών.

Ωστόσο, παρά το πλήθος των διαθέσιμων θεραπευτικών επιλογών, περίπου το ένα τρίτο των ασθενών με επιληψία εμφανίζουν φαρμακοανθεκτικές κρίσεις, με μέτριο ή κακό έλεγχο αυτών. Αν και τα αίτια της φαρμακοανθεκτικότητας παραμένουν ακόμα ασαφή, θεωρείται ότι, ενδεχομένως, οφείλονται σε περιβαλλοντικά αίτια σε συνδυασμό με τον γονότυπο του ασθενή. Σημειακές αλλαγές νουκλεοτιδίων στο γονιδίωμα (SNPs) θεωρείται ότι ευθύνονται για αλλαγές της λειτουργικότητας πρωτεϊνών που εμπλέκονται στην απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση των αντιεπιληπτικών ουσιών (φαρμακοκινητική της ουσίας). Επίσης, σημειακές αλλαγές νουκλεοτιδίων σε γονίδια πρωτεϊνών στόχων των αντιεπιληπτικών ουσιών, όπως οι διάλυτοι ιόντων, μπορεί να ευθύνονται για μειωμένη αποτελεσματικότητα των αντιεπιληπτικών ουσιών (φαρμακοδυναμική της ουσίας). Η μελέτη της επίδρασης του γονοτύπου στην φαρμακολογική δράση μιας ουσίας καλείται φαρμακογενομική και περισσότερο για αυτή θα αναφερθούν στη συνέχεια.

Η άλλη βασική επιλογή για την αντιμετώπιση της νόσου, ιδιαίτερα σε περιπτώσεις νόσου ανθεκτικής επιληψίας, δηλαδή σε αποτυχία ελέγχου των κρίσεων μετά από δοκιμή δύο ανεκτών και κατάλληλα επιλεγμένων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (σε μόνο θεραπεία ή σε συνδυασμό) (6) ή σε ασθενείς με σημαντικές παρενέργειες στην αγωγή είναι η **χειρουργική αντιμετώπιση**. Όταν συντρέχουν οι παραπάνω αιτίες, η χειρουργική θεραπεία βασίζεται σε τρεις στρατηγικές: α) την χειρουργική εξαίρεση της επιληπτογόνου εστίας του εγκεφάλου, β) την διατομή των νευρικών οδών διάδοσης της επιληπτικής κρίσης και γ) τη χειρουργική τοποθέτηση συσκευών για τον έλεγχο της επιληπτικής δραστηριότητας. Είναι σαφές από τα παραπάνω ότι η χειρουργική αντιμετώπιση της επιληψίας είναι εφικτή μόνο όταν μπορεί να προσδιοριστεί σαφώς η επιληπτογόνος εστία και δεν ενδείκνυται για γενικευμένες μορφές της νόσου.

Για την εξαίρεση της επιληπτογόνου εστίας μπορεί να επιχειρηθεί *ημισφαιρεκτομή, λοβεκτομή ή εκτομή μιας εντοπισμένης βλάβης*. Η διακοπή των νευρωνικών δικτύων

επιτυγχάνεται με τη *διατομή του μεσολοβίου* ή με *πολλαπλές υποχοριοειδείς διατομές* (multiple subpial transection). Τέλος, η εμφύτευση ηλεκτρονικών συσκευών περιλαμβάνει την τοποθέτηση *διεγέρτη του πνευμονογαστρικού νεύρου* και *συσκευές νευρωνικής διέγερσης με ικανότητα ανίχνευσης*.

Αναλυτικότερα, η ημισφαιρεκτομή αφορά την πλήρη εξαίρεση του ενός ημισφαιρίου. Προφανώς, αφορά βαρέως πάσχοντες από τη νόσο και επιχειρείται σε άτομα με συγγενή ημιπληγία, χρόνια εγκεφαλίτιδα, ημι-μεγαλεγκεφαλία και σύνδρομο Sturge-Weber, τα οποία εμφανίζουν ήδη ημιανοψία και ημιπληγία. Οι επιπλοκές της επέμβασης αφορούν την εμφάνιση επιφανειακής αιμοσιδήρωσης στον εναπομείναντα φλοιό, πιθανώς λόγω της χρόνιας αιμορραγίας στην κοιλότητα που δημιουργεί η εκτομή του ενός ημισφαιρίου. Λόγω της συχνής αυτής επιπλοκής, νεότερες παραλλαγές της ημισφαιρεκτομής είναι η *λειτουργική ημισφαιρεκτομή* (πλήρης διατομή των συνδέσεων μεταξύ των δύο ημισφαιρίων και διατήρηση μόνο του μετωπιαίου και ινιακού λοβού), η ημισφαιροτομή, η ημιεκτομή του φλοιού και άλλες.

Η λοβεκτομή αφορά την εξαίρεση ενός εκ των τεσσάρων λοβών του ημισφαιρίου, ο οποίος περιέχει την επιληπτογόνο εστία του εγκεφάλου. Οι συχνότερα επιχειρούμενες λοβεκτομές αφορούν κυρίως κροταφικό λοβό, ενώ επιλεκτικότερες προσεγγίσεις αφορούν την εξαίρεση ιδιαίτερα επιληπτογόνων περιοχών, όπως ο ιππόκαμπος και τα αμύγδαλα, με διατήρηση κατά το δυνατόν περισσότερου κροταφικού φλοιού, ενώ πλέον επιχειρούνται ακόμα επιλεκτικότερες εκτομές μέσω μικροχειρουργικών επεμβάσεων με στόχο την αποκλειστική εξαίρεση των δομών αυτών και πλήρη διάσωση του κροταφικού φλοιού. Εκτομές άλλων λοβών επιχειρούνται λιγότερο συχνά και αφορούν κυρίως τον μετωπιαίο λοβό. Η έκταση της εξαίρεσης ποικίλλει από εντοπισμένες εκτομές έως πλήρη λοβεκτομή. Εκτομές άλλων λοβών είναι σπάνιες και επιχειρούνται κυρίως με στόχο την εξαίρεση κάποιας βλάβης που εμπεριέχεται στον εν λόγω λοβό. Αν και τα αποτελέσματα των κροταφικών λοβεκτομών είναι ενθαρρυντικά, τα αποτελέσματα εκτομών άλλων λοβών πλην του κροταφικού είναι λιγότερο θεαματικά.

Τέλος, η περιορισμένη χειρουργική εξαίρεση μιας βλάβης που δρα ως επιληπτογόνος εστία έχει ιδιαίτερα καλά αποτελέσματα και οδηγεί σε αποτελεσματικό έλεγχο των κρίσεων. Τέτοιες βλάβες είναι τα αγγειώματα, τα αστροκυτώματα και οι διάφορες φλοιικές δυσπλασίες. Η στερεοτακτική καταστροφή εν τω βάθει δομών έχει επιχειρηθεί χωρίς, ωστόσο, ενθαρρυντικά αποτελέσματα.

Η διατομή των νευρωνικών οδών για τον περιορισμό της διάδοσης της επιληπτικής δραστηριότητας είναι μια άλλη στρατηγική στην χειρουργική της επιληψίας. Συνηθέστερη επέμβαση είναι η διατομή του μεσολοβίου. Η επέμβαση αυτή ενδείκνυται σε ασθενείς με γενικευμένη επιληψία και αμφοτερόπλευρες ανεξάρτητες επιληπτογόνες εστίες στους μετωπιαίους λοβούς. Οι κρίσεις με την βέλτιστη ανταπόκριση σε αυτό το είδος επέμβασης είναι οι αιφνίδιες πτώσεις («drop attacks»). Σήμερα επιχειρείται αρχικά η διατομή των πρόσθιων 2/3 του μεσολοβίου και αν το αποτέλεσμα δεν είναι ικανοποιητικό, ολοκληρώνεται η μέθοδος με την διατομή και

του εναπομείναντος 1/3. Η μέθοδος των πολλαπλών υποχοριοειδών διατομών χρησιμοποιείται όταν η επιληπτογόνος περιοχή εντοπίζεται σε φλοιό με εμφανή λειτουργική δραστηριότητα. Η εκτομή του φλοιού αυτού με τις κλασικές μεθόδους αντενδείκνυται, καθώς αναμένεται να προκαλέσει σημαντική αναπηρία. Ωστόσο, οι υποχοριοειδείς διατομές αφήνουν άθικτες τις λειτουργικές νευρωνικές μονάδες του φλοιού (κάθεται στήλες) και μειώνουν την οριζόντια επέκταση των κρίσεων λόγω της διατομής των οριζόντιων συνδέσεων. Τα αποτελέσματα των επεμβάσεων αυτών είναι ενθαρρυντικά, ωστόσο η εμπειρία είναι ακόμα περιορισμένη.

Ολοκληρώνοντας, στις χειρουργικές μεθόδους ελέγχου των επιληπτικών κρίσεων ανήκουν και οι τεχνικές εμφύτευσης συσκευών. Η χρήση διεγέρτη του πνευμονογαστρικού νεύρου είναι η πιο γνωστή, με περιορισμένα αποτελέσματα στη μείωση των επιληπτικών κρίσεων. Μια ηλεκτρονική συσκευή τοποθετείται υποδορίως και ερεθίζει ανά τακτά χρονικά διαστήματα το, αριστερό συνήθως, πνευμονογαστρικό νεύρο, επιτυγχάνοντας μέτρια αποτελέσματα. Ο μηχανισμός μείωσης των κρίσεων με τη μέθοδο αυτή δεν είναι ακόμα γνωστός. Παρόμοιο μηχανισμό δράσης χρησιμοποιεί και ο διεγέρτης του τριδύμου. Μια άλλη μέθοδος με περιορισμένη διάδοση αφορά την ηλεκτρική διέγερση της παρεγκεφαλίδας. Τα αποτελέσματα ωστόσο είναι πενιχρά. Τέλος, η εξέλιξη των συσκευών ανίχνευσης κρίσεων (ή ακόμα και πρόβλεψης αυτών) σε συνδυασμό με την εξέλιξη της τεχνολογίας, θα επιτρέψει την ενσωμάτωσή τους σε μικροσυσκευές εμφυτεύσιμες στο κρανίο. Η δυνατότητα αποτελεσματικής ανίχνευσης ή πρόβλεψης επιληπτικών κρίσεων και η παροχή ηλεκτρικών ερεθισμάτων μέσω ηλεκτροδίων στην επιληπτογόνο ζώνη θεωρείται ότι θα σταματάει την επιληπτική κρίση εν τη γενέσει της.

Η κετογόνος διαίτα αποτελεί μια συμπληρωματική θεραπευτική επιλογή κυρίως σε παιδιά με ανθεκτική επιληψία. Η διαίτα αυτή αναπτύχθηκε τη δεκαετία του 1920, ωστόσο η επέλευση αποτελεσματικών αντιεπιληπτικών φαρμάκων τις επόμενες δεκαετίες την έθεσε στο περιθώριο. Η κετογόνος διαίτα πέρασε ξανά στο προσκήνιο κατά τα τέλη της δεκαετίας του 1990 λόγω της προβολής της στα ΜΜΕ μετά από μια επιτυχημένη ταινία του Hollywood.

Η κετογόνος διαίτα είναι μια διαίτα χαμηλής περιεκτικότητας σε υδατάνθρακες, επαρκής σε πρωτεΐνες και υψηλής σε λίπος. Η σύσταση αυτή, λόγω της έλλειψης υδατανθρακών, αναγκάζει τον μεταβολισμό να στραφεί στην παραγωγή κετόνων από λίπη. Τα κετονικά σώματα χρησιμοποιούνται από τον εγκέφαλο ως εναλλακτική πηγή ενέργειας και αυτό οδηγεί σε μείωση των επιληπτικών κρίσεων.

Ο μηχανισμός δράσης της κετογόνου διαίτας δεν είναι πλήρως κατανοητός. Φαίνεται ότι τα ίδια τα κετονοσώματα έχουν αντιεπιληπτική δραστηριότητα. Επίσης, καθώς τα κετονοσώματα μεταφέρουν περισσότερη ενέργεια από τη γλυκόζη, επιφέρουν προσαρμογές στα νευρικά κύτταρα, αυξάνοντας τα ενεργειακά αποθέματα και συμβάλλοντας στην σταθερότητα των νευρικών κυττάρων, δρώντας πιθανώς νευροπροστατευτικά. Έχει επίσης δείχθει ότι το δεκανοϊκό οξύ, συστατικό της

κετογόνου δίαιτας, έχει κάποιο αποτέλεσμα στον έλεγχο των κρίσεων και την νευροπροστασία. Δρα, πιθανώς, μέσω αύξησης των μιτοχονδρίων και της παρεχόμενης ενέργειας, σταθεροποιώντας το δυναμικό ηρεμίας της μεμβράνης. Τέλος, ενδιαφέρουσα είναι η παρατήρηση για πιθανή αντι-επιληπτογόνο δράση της κετογόνου δίαιτας, καθώς επί του παρόντος δεν υπάρχουν διαθέσιμα αποτελεσματικά φάρμακα κατά της επιληπτογένεσης (7, 8).

Η κετογόνος δίαιτα ενδείκνυται ως συμπληρωματική θεραπεία σε παιδιά με φαρμακοανθεκτική επιληψία. Φαίνεται ότι είναι περισσότερο αποτελεσματική σε καταστάσεις, όπως το σύνδρομο Dravet, οι βρεφικοί σπασμοί και η οξώδης σκλήρυνση (9). Απόλυτη ένδειξη έχει σε σπάνια μεταβολικά αίτια επιληψίας, όπως η ανεπάρκεια πυροσταφυλικής αφυδρογονάσης και η ανεπάρκεια του μεταφορέα γλυκόζης 1, κατά τα οποία καθίσταται αδύνατη η χρήση της γλυκόζης για ενεργειακούς σκοπούς. Η κετογόνος δίαιτα εμφανίζει κάποιες ήπιες παρενέργειες, όπως η δυσκοιλιότητα, τα αυξημένα ποσοστά λιπιδίων και χοληστερόλης στο αίμα και η νεφρολιθίαση. Μπορεί επίσης να καθυστερήσει ή να αναστείλει την ανάπτυξη και να επηρεάσει την υγεία των οστών.

Η αποτελεσματικότητα της κετογόνου δίαιτας έχειδειχθεί σε διάφορες μελέτες και μετα-αναλύσεις. Ωστόσο, τα δεδομένα είναι περιορισμένα. Από τις υπάρχουσες παρατηρήσεις και την επεξεργασία τους σε μετα-αναλύσεις φαίνεται ότι περίπου οι μισοί ασθενείς αναφέρουν αισθητή (κατά το ήμισυ) μείωση των κρίσεων, ενώ περί το ένα τρίτο αναφέρει σχεδόν πλήρη εξάλειψη των κρίσεων. Ωστόσο, το ποσοστό των ασθενών που παραμένουν στη δίαιτα μειώνεται σημαντικά με το χρόνο (10, 11).

Επακόλουθο μιας ευρύτερης αντίληψης της επιληψίας σύμφωνα με τον ορισμό του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, είναι οι διάφορες ψυχολογικές παρεμβάσεις που προτείνονται για τους ασθενείς. Η νόσος επιδρά στην ψυχολογική κατάσταση του ασθενούς, ωστόσο η σχέση αυτή μπορεί να λειτουργεί και αντίστροφα. Η νόσος συνδέεται συχνά με αγχώδεις διαταραχές, κατάθλιψη, συμπεριφορικά και γνωσιακά προβλήματα και οι καταστάσεις αυτές μπορεί να συνυπάρχουν οφειλόμενες είτε σε κάποιο κοινό αίτιο είτε στις κοινωνικές διακρίσεις και αναπηρίες που συνοδεύουν τη νόσο ή σε συνδυασμό αυτών. Οι ψυχολογικές μέθοδοι που έχουν κατά καιρούς χρησιμοποιηθεί στην θεραπεία της επιληψίας είναι η *θεραπεία χαλάρωσης*, η *γνωσιακή συμπεριφορική θεραπεία*, η *βιοανάδραση*, οι *εκπαιδευτικές παρεμβάσεις*, η *αυτοδιαχείριση* και τέλος διάφοροι συνδυασμοί αυτών. Η υπάρχουσα εμπειρία ωστόσο δεν επαρκεί για να τεκμηριώσουν την αποτελεσματικότητα των μεθόδων αυτών. Φαίνεται ωστόσο ότι οι διάφορες τεχνικές χαλάρωσης μπορεί να έχουν κάποια θετική επίδραση στη συχνότητα των κρίσεων, ενώ οι διάφορες εκπαιδευτικές παρεμβάσεις μπορεί να βελτιώνουν την κατανόηση του ατόμου για την νόσο, την προσαρμογή στις κρίσεις και την συμμόρφωση με τη θεραπεία (12).

Τέλος, οι κοινωνικές πολιτικές στα πλαίσια της αντιμετώπισης της νόσου και των επιπτώσεών της στους πάσχοντες και τις οικογένειες τους, ιδιαίτερα σε βαριά περιστατικά ανθεκτικής ή εξελισσόμενης νόσου, είναι εξίσου σημαντικές, ίσως και

σημαντικότερες, με τις υπόλοιπες θεραπευτικές προσεγγίσεις. Εκστρατείες ενημέρωσης του κοινού για την αντιμετώπιση του στίγματος και των προκαταλήψεων που συνδέονται με τη νόσο είναι συνεχώς απαραίτητες, καθώς η από αιώνων και σε παγκόσμια κλίμακα προκατάληψη απέναντι στη νόσο είναι δύσκολο να εκριζωθεί. Ωστόσο, η καταπολέμηση των προκαταλήψεων και η αποδοχή των πασχόντων στον κοινωνικό τους περίγυρο αποτελεί ήδη ένα σημαντικότατο βήμα βελτίωσης της ποιότητας ζωής των πασχόντων. Περαιτέρω, πολιτικές κοινωνικής ενσωμάτωσης, όπως, επί παραδείγματι, η διευκόλυνση στην εύρεση εργασίας, βοηθούν στην άρση του απομονωτισμού των ατόμων αυτών. Κοινωνικές πολιτικές στήριξης των πασχόντων και των οικογενειών τους, όπως ειδικά σχολεία, ειδικά ιδρύματα θεραπείας και αποκατάστασης κλπ, αποτελούν ουσιώδεις στρατηγικές που απαλύνουν τις επιπτώσεις και το φορτίο που η νόσος προκαλεί στα άτομα που πάσχουν και σε όσους φροντίζουν τα άτομα αυτά.

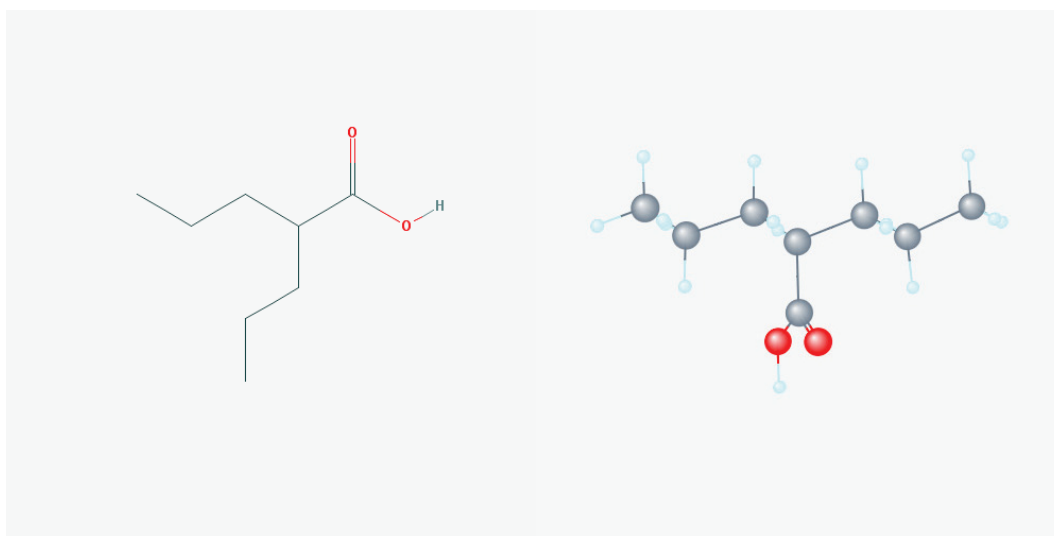
Ανακεφαλαιώνοντας, οι θεραπευτικές παρεμβάσεις στην επιληψία σήμερα είναι περισσότερες από ποτέ. Φαρμακευτικές, χειρουργικές και τεχνολογικές μέθοδοι σε συνδυασμό με ψυχολογικές παρεμβάσεις και κοινωνικές πολιτικές έχουν βελτιώσει σημαντικά τη ζωή των πασχόντων. Ωστόσο, ακόμα και σήμερα, και παρά τις συνεχείς εξελίξεις και την έλευση νέων φαρμάκων στην αντιμετώπιση της νόσου, το ένα τρίτο περίπου των ασθενών εμφανίζει κρίσεις που δεν ελέγχονται αποτελεσματικά μέσω φαρμακευτικής αγωγής. Η κατανόηση του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας είναι ένα πολυσύνθετο εγχείρημα και αφορά την μελέτη των διαφόρων σταδίων από τη στιγμή χορήγησης ενός φαρμάκου έως το τελευταίο στάδιο απέκκρισης και απομάκρυνσής του από το σώμα. Ουσιαστικό τμήμα του εγχειρήματος αυτού είναι η κατανόηση του μεταβολισμού των αντιεπιληπτικών φαρμάκων μέσα από το πρίσμα της μελέτης των μεταλλάξεων και των πολυμορφισμών των γονιδίων, τα οποία κωδικοποιούν ένζυμα που εμπλέκονται στον μεταβολισμό των φαρμακευτικών ουσιών. Το επιστημονικό αυτό πεδίο, η φαρμακογενομική, δηλαδή η μελέτη του πώς οι διαφορές στο ανθρώπινο γονιδίωμα επηρεάζουν την ανταπόκριση των ασθενών στη φαρμακευτική αγωγή, εμφανίζει μεγάλο ενδιαφέρον και παρουσιάζει ταχεία εξέλιξη. Επιτρέπει, όχι μόνο την κατανόηση φαινομένων, όπως η φαρμακοανθεκτικότητα, τα διαφορετικά όρια ανοχής ή οι ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις, αλλά οδηγεί στην εξατομικευμένη προσαρμογή της όποιας φαρμακευτικής αγωγής και, επιπλέον, στον σχεδιασμό νέων φαρμακευτικών ουσιών και τεχνικών που ξεπερνούν έτσι τα προβλήματα των παλαιότερων, υποσχόμενες βελτιωμένη θεραπευτική αποτελεσματικότητα και λιγότερες ανεπιθύμητες ενέργειες.

Υπό το πρίσμα αυτό, το βαλπροϊκό οξύ παρουσιάζει σημαντικό ενδιαφέρον. Αποτελεί μια ευρέως χρησιμοποιούμενη αντιεπιληπτική ουσία με αναμφισβήτητη αποτελεσματικότητα στον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων. Στην επόμενη ενότητα θα παρουσιαστούν βασικές αρχές της φαρμακοκινητικής, του ηπατικού μεταβολισμού του, καθώς και της φαρμακογενομικής του βαλπροϊκού οξέος.

ΤΟ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟ ΟΞΥ ΣΤΗΝ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

A. ΓΕΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ - ΙΣΤΟΡΙΑ

Το βαλπροϊκό οξύ ή 2-προπυλ-πεντανοϊκό οξύ (Εικ. 25) κυκλοφόρησε για πρώτη φορά στην Γαλλία το 1967 και χρειάστηκε μία δεκαετία για να καταστεί ένα εκ των πιο διαδεδομένων και αποτελεσματικών φαρμάκων που χρησιμοποιούνται στην αντιμετώπιση της επιληψίας, αλλά και στη διπολική διαταραχή και, λιγότερο, στην αντιμετώπιση της ημικρανίας (ΗΠΑ). Το βαλπροϊκό οξύ μάλιστα περιλαμβάνεται στη Λίστα Βασικών Φαρμάκων του Παγκόσμιου Οργανισμού Υγείας, στην οποία συμπεριλαμβάνονται φάρμακα που θεωρούνται απαραίτητα για τη λειτουργία ενός συστήματος υγείας. Στη χημική του δομή, ως λιπαρό οξύ, είναι ένα διαυγές, άχρωμο υγρό σε θερμοκρασία περιβάλλοντος, ενώ ως άλας (βαλπροϊκό νάτριο) είναι στερεό. Όπως αναφέρθηκε, παρασκευάστηκε για πρώτη φορά το 1882 (13) ως ανάλογο του βαλερικού οξέος και χρησιμοποιούνταν ως το 1963 ως οργανικός διαλύτης. Τότε, ο Pierre Eymard (11) ανακάλυψε κατά τύχη τις αντιεπιληπτικές του ιδιότητες, όταν χρησιμοποίησε το βαλπροϊκό οξύ ως διαλύτη άλλων ουσιών, τις οποίες μελετούσε για τις αντιεπιληπτικές τους ιδιότητες. Η σταθερή αντιεπιληπτική δράση όλων των δοκιμαζόμενων ουσιών έστρεψε την προσοχή των ερευνητών από τις υπό μελέτες ουσίες στον οργανικό διαλύτη. Οι πρώτες κλινικές παρατηρήσεις της αποτελεσματικότητας του βαλπροϊκού οξέος δημοσιεύτηκαν το 1964 (3) και έκτοτε η χρήση του γενικεύτηκε ταχέως παγκοσμίως. Κυκλοφορεί πλέον σε περισσότερες από 100 χώρες ως αντιεπιληπτικό φάρμακο πρώτης γραμμής. Η αποτελεσματικότητα του φαρμάκου έχει τροφοδοτήσει το ενδιαφέρον για διάδοχες ουσίες αυτού, που θα διατηρούν την αρχική του αποτελεσματικότητα, θα χαρακτηρίζονται ωστόσο από λιγότερες παρενέργειες. Τέτοιες υπό δοκιμή σήμερα ουσίες είναι το διάφορα αμίδια αυτού, όπως το βαλπροϋλ-γλυκιναμίδιο, το 3-μεθυλβουταναμίδιο ή ισοβαλεραμίδιο και το SPD421 ή DP-βαλπροϊκό (14, 15).



Εικόνα 25. Το μόριο του βαλπροϊκού οξέος. National Center for Biotechnology Information. PubChem Compound Database; CID=3121, <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3121> (accessed Sept. 22, 2015).

B. ΙΑΤΡΙΚΕΣ ΧΡΗΣΕΙΣ

i. Ενδείξεις

Η κύρια και πιο διαδεδομένη χρήση του βαλπροϊκού οξέος είναι στη θεραπεία της επιληψίας, όπου χρησιμοποιείται ως ένα ευρέως φάσματος αντιεπιληπτικό φάρμακο για όλων των ειδών τις κρίσεις. Είναι αποτελεσματικό έναντι των εστιακών (με ή χωρίς δευτεροπαθή γενίκευση) καθώς και των πρωτοπαθώς γενικευμένων κρίσεων. Ενδείκνυται για την αντιμετώπιση συμπτωματικών και ιδιοπαθών γενικευμένων επιληψιών (16, 17). Χρησιμοποιείται στη θεραπεία αφαιρετικών, μυοκλονικών και ατονικών κρίσεων [15]. Είναι αποτελεσματικό σε ανθεκτικά σύνδρομα της παιδικής ηλικίας, όπως το σύνδρομο Lennox-Gastaut (18), West (19) και Landau-Kleffner (20).

Το βαλπροϊκό οξύ χρησιμοποιείται επίσης στην αντιμετώπιση της διπολικής διαταραχής. Οι πρώτες παρατηρήσεις για την αποτελεσματικότητά του στη θεραπεία των ασθενών αυτών έγιναν το 1966 (21). Μελέτες και παρατηρήσεις που ακολούθησαν τα επόμενα χρόνια έδειξαν, πως το βαλπροϊκό οξύ μπορεί να είναι αποτελεσματικό στην αντιμετώπιση της μανίας και λιγότερο της κατάθλιψης (22). Οι αρχικές παρατηρήσεις έγιναν το 1975 από την ομάδα του Carraz και αργότερα από τον Emrich στην Γερμανία (23, 24). Τα τελικά βήματα έγιναν στις ΗΠΑ, όπου το βαλπροϊκό οξύ έλαβε έγκριση από τον FDA το 1995 για την αντιμετώπιση της μανίας και λίγο αργότερα της οξείας ψυχωτικής μανίας (25-27). Επιπλέον, στις ΗΠΑ το βαλπροϊκό οξύ ενδείκνυται στην αντιμετώπιση της ημικρανίας. Η επισήμανση της θεραπευτικής του δράσης έγινε αρχικά σε ασθενείς που έπασχαν από επιληψία και ημικρανία (28). Το FDA, με βάση δεδομένα μελετών που ακολούθησαν τις αρχικές παρατηρήσεις (29, 30) επέτρεψε τη χρήση του στην αντιμετώπιση ως θεραπεία πρόληψης της ημικρανίας το 1996, ενώ υπάρχουν ενδείξεις ότι η ενδοφλέβια χορήγηση βαλπροϊκού οξέος μπορεί να είναι αποτελεσματική στην αντιμετώπιση των κρίσεων ημικρανίας (31-33). Τα δεδομένα δείχνουν αποτελεσματικότητα στην κοινή και την αθροιστική ημικρανία, αλλά και σε χρόνιες κεφαλαλγίες μεικτού τύπου (με στοιχεία τόσο ημικρανικών κρίσεων, αλλά και κεφαλαλγιών τάσης) (34, 35).

Στην ψυχιατρική, εκτός των επίσημων ενδείξεων, το βαλπροϊκό οξύ έχει χρησιμοποιηθεί, στην αντιμετώπιση κρίσεων πανικού (36), σε θεραπείες απεξάρτησης (37), και, ως συμπληρωματική θεραπεία, στην αντιμετώπιση της σχιζοφρένειας (38), της όψιμης δυσκινησίας (39, 40), της διέγερσης που σχετίζεται με τις ψυχώσεις και τη νόσο Alzheimer (41-43). Πρόσφατα έχει αναφερθεί η χρήση του και στη θεραπεία του συνδρόμου Tourette (44). Πέραν αυτών, υπάρχουν ενδείξεις για αντιμικροβιακή δράση του βαλπροϊκού οξέος κατά του *Mycobacterium smegmatis* και του *Staphylococcus aureus* (45), ενώ έχει βρεθεί ότι αναστέλλει την ανάπτυξη του *Toxoplasma gondii* (46). Έχει επίσης χρησιμοποιηθεί στη χορεία Sydenham (47). Τέλος, ενδείξεις από τη μελέτη της τερατογόνου επίδρασης του βαλπροϊκού έχουν στρέψει το ενδιαφέρον τη έρευνας προς πιθανή αντικαρκινική δράση του φαρμάκου. Φαίνεται ότι το βαλπροϊκό οξύ εμφανίζει μια κυτταροστατική δράση και μειώνει τον

πολλαπλασιασμό των κυττάρων. Τα πρώτα ερευνητικά δεδομένα είναι ενθαρρυντικά για την επίδραση του βαλπροϊκού οξέος σε αιματολογικές νεοπλασίες και νεοπλασίες συμπαγών οργάνων (48-50).

ii. Αντενδείξεις – Ανεπιθύμητες ενέργειες

Το βαλπροϊκό οξύ είναι εξαιρετικά ασφαλές φάρμακο με λίγες αντενδείξεις και ήπιες παρενέργειες. Οι αντενδείξεις του περιορίζονται σε άτομα με γνωστή ηπατική νόσο ή γνωστή υπερευαισθησία στο φάρμακο. Επίσης το βαλπροϊκό δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε άτομα με διαταραχές του κύκλου της ουρίας, μιτοχονδριακές νόσους και ιστορικό παγκρεατίτιδας. Τέλος, η χρήση του θα πρέπει να αποφεύγεται σε εγκύους και να χορηγείται με σκεπτικισμό σε οροθετικούς ασθενείς, καθώς ενδέχεται να αυξάνει τον πολλαπλασιασμό του ιού (51).

Οι περισσότερες και συχνότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του βαλπροϊκού οξέος είναι ήπιες και παροδικές. Σε αυτές ανήκουν συμπτώματα, όπως ναυτία, έμετος, διάρροια, κεφαλαλγία και εξανθήματα. Η γαστρεντερική συμπτωματολογία παρατηρείται συνήθως κατά την έναρξη της αγωγής και είναι ηπιότερη με εντεροδιαλυτά σκευάσματα ή σκευάσματα βραδείας αποδέσμευσης. Το βαλπροϊκό οξύ έχει συνδεθεί επίσης με αύξηση του σωματικού βάρους (52). Ανασκοπικές παρατηρήσεις δείχνουν ότι έως και 70% των ασθενών που χρησιμοποίησαν βαλπροϊκό οξύ ανέφεραν κάποια αύξηση του σωματικού τους βάρους (53). Δοσοεξαρτώμενες συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, που υποδηλώνουν και βαθμό τοξίκωσης από την ουσία, είναι ο τρόμος, η διπλωπία και τα χαμηλά αιμοπετάλια.

Από τις σημαντικότερες παρενέργειες του βαλπροϊκού οξέος είναι η εμφάνιση ηπατοτοξικότητας και αιματολογικών διαταραχών. Οι παροδικές αυξήσεις των ηπατικών ενζύμων των υπό θεραπεία ασθενών είναι σχετικά συχνές (54). Ωστόσο, η εμφάνιση πραγματική ηπατοτοξικότητας είναι μια σπάνια αντίδραση, ιδιοσυγκρασική και ενδεχομένως θανατηφόρος. Η επίπτωσή της είναι της τάξης του 1:20 000. Ωστόσο, είναι συχνότερη σε άτομα αυξημένου κινδύνου, όπως τα παιδιά ηλικίας κάτω των 2 ετών και τα άτομα που βρίσκονται υπό πολυθεραπεία, στα οποία η επίπτωση εμφάνισης ηπατοτοξικότητας μπορεί να φτάσει και στο 1:600 (16). Η ηπατοτοξικότητα φαίνεται ότι οφείλεται σε συσσώρευση δύο μεταβολιτών του βαλπροϊκού οξέος, του 2,4-διενε-βαλπροϊκού και του 4-ενε-βαλπροϊκού (54), οι οποίοι διαταράσσουν την λειτουργία των μιτοχονδρίων, πιθανώς μέσω ανεπάρκειας καρνιτίνης (55). Οι ασθενείς εμφανίζουν λήθαργο που εξελίσσεται ταχέως σε κώμα, έμετος και επιδείνωση των κρίσεων τους. Η ιστολογική εικόνα του ήπατος χαρακτηρίζεται από στεάτωση και νέκρωση.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες του βαλπροϊκού οξέος στο αιματολογικό προφίλ των ασθενών περιλαμβάνουν την εμφάνιση λευκοπενίας ή ουδετεροπενίας, και σπανιότερα επηρεασμό της ερυθροκυτταρικής σειράς. Το βαλπροϊκό οξύ σχετίζεται επίσης με θρομβοπενία και διαταραχές της αιμόστασης, οι οποίες ωστόσο δεν οδηγούν σε κλινικά σημαντικές αιμορραγίες (56, 57). Σε σπάνιες περιπτώσεις το

βαλπροϊκό οξύ μπορεί να προκαλέσει την εμφάνιση του Συνδρόμου Ψευδολεμφώματος, το οποίο μπορεί να οδηγήσει ακόμα και στο θάνατο τον ασθενή, λόγω εκτεταμένων δερματικών βλαβών, βαριάς μορφής ηπατίτιδας, ακοκκιοκυτταραιμίας και ουδετεροπενίας. Επίσης, η λάθος διάγνωση του συνδρόμου μπορεί να οδηγήσει τον ασθενή σε χημειοθεραπείες (58).

Ιδιαίτερα σημαντικές είναι οι ανεπιθύμητες δράσεις του βαλπροϊκού οξέος στο έμβρυο κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης. Οι πρώτες παρατηρήσεις για αυτό έγιναν ήδη από το 1982 (59). Σήμερα, η τερατογόνος δράση του βαλπροϊκού οξέος θεωρείται δεδομένη. Η λήψη βαλπροϊκού οξέος κατά τη διάρκεια του πρώτου τριμήνου της εγκυμοσύνης σχετίζεται με αυξημένο κίνδυνο εμφάνισης διαταραχών σύγκλισης του νευρικού σωλήνα, υπερωισχιστίας, καρδιαγγειακών και ουρογεννητικών ανωμαλιών, διαταραχών του σχηματισμού των άκρων, αναπτυξιακής καθυστέρησης και αυτισμού (60). Η βλαπτική αυτή δράση του βαλπροϊκού οξέος φαίνεται να προκαλείται μέσω της αναστολής των δεακετυλασών των ιστονών (61), καθώς και μέσω της πρόκλησης χαμηλών επιπέδων B12 και φυλλικού οξέος. Οι δυο αυτές ουσίες θα πρέπει να διατηρούνται σε αυξημένα επίπεδα, ιδιαίτερα κατά το πρώτο τρίμηνο της κύησης, κατά το οποίο λαμβάνει χώρα η οργανογένεση στο έμβρυο. Το Εμβρυϊκό Σύνδρομο Βαλπροϊκού χαρακτηρίζεται από ιδιαίτερο προσωπείο του βρέφους, διάφορες δυσμορφίες και αναπτυξιακή καθυστέρηση. Η εμφάνιση του συνδρόμου αυτού υποδηλώνει την ύπαρξη ευαισθησίας στο βαλπροϊκό και η πιθανότητα επανεμφάνισής τους σε επόμενη κύηση είναι σημαντική (62).

Στις γυναικολογικές ανεπιθύμητες ενέργειες περιλαμβάνονται οι διαταραχές της εμμήνου ρύσεως και η εμφάνιση πολυκυστικών ωοθηκών. Το βαλπροϊκό οξύ έχει συνδεθεί με την εμφάνιση αυξημένων επιπέδων τεστοστερόνης και σημείων υπερανδρογονισμού: διαταραχές εμμήνου ρύσεως, υπερτρίχωση και κοιλιακή παχυσαρκία (63). Επίσης, η εμφάνιση πολυκυστικών ωοθηκών είναι συχνότερη στις πάσχουσες από επιληψία, ενδεχομένως λόγω της επίδρασης των κρίσεων στο υποθάλαμο. Ωστόσο, υπάρχουν ενδείξεις συμμετοχής του βαλπροϊκού οξέος στην εμφάνιση της οντότητας αυτής. Για τους λόγους αυτούς, το ορμονολογικό προφίλ, ιδιαίτερα των νεαρών γυναικών, θα πρέπει να παρακολουθείται συχνά σε πάσχοντες που λαμβάνουν βαλπροϊκό οξύ (58), ενώ οι ανεπιθύμητες επιδράσεις του σε αυτό μαζί με την τερατογόνο δράση του θα πρέπει να προβληματίζουν τον κλινικό ιατρό στη χρήση του σε νεαρές γυναίκες.

Άλλες σπανιότερες ανεπιθύμητες ενέργειες του βαλπροϊκού οξέος είναι η εμφάνιση υπεραμμωνικής εγκεφαλοπάθειας, κατάστασης που εντοπίζεται συχνότερα σε ασθενείς με ανεπάρκεια καρνιτίνης ή συγγενείς διαταραχές του κύκλου της ουρίας (64, 65). Το βαλπροϊκό έχει επίσης συσχετισθεί με την εμφάνιση διαταραχών του οστικού μεταβολισμού και της οστικής πυκνότητας (66-68) και αιμορραγική παγκρεατίτιδα ήδη από το 1979 (69-71).

iii. Μηχανισμός δράσης

Ο μηχανισμός δράσης του βαλπροϊκού οξέος δεν είναι επαρκώς κατανοητός και διάφοροι μηχανισμοί έχουν προταθεί. Η πολλαπλότητα των μηχανισμών ερμηνεύει ενδεχομένως την αποτελεσματικότητα και το ευρύ φάσμα δράσης της ουσίας. Φαίνεται πως το βαλπροϊκό οξύ επιτείνει τη δράση του GABA στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Ασκει τις φαρμακευτικές του ιδιότητες αναστέλλοντας πιθανώς τη δράση ενζύμων που αποδομούν το GABA, καθώς και αναστέλλοντας την επαναρρόφησή του από τα νευρικά κύτταρα. Επιπλέον, το βαλπροϊκό οξύ φαίνεται να αμβλύνει τη διεγερτική δράση των NMDA υποδοχέων. Τέλος, θεωρείται ότι το βαλπροϊκό οξύ ασκεί ανασταλτική επίδραση τους διαύλους νατρίου (15-17, 28).

iv. Φαρμακολογία του βαλπροϊκού οξέος

a. Γενικές αρχές φαρμακοκινητικής και φαρμακογενομικής.

Η *φαρμακοκινητική* αποτελεί τον γνωστικό εκείνο τομέα της φαρμακολογίας που μελετάει την πορεία μιας φαρμακευτικής ουσίας στον οργανισμό και περιλαμβάνει τις διεργασίες της απορρόφησης, της κατανομής, της ιστικής εντόπισης, του μεταβολισμού και της απέκκρισης της ουσίας αυτής. Η *φαρμακοδυναμική* μελετάει της βιοχημικές επιδράσεις των φαρμάκων στον οργανισμό και τους μηχανισμούς δράσης τους, συσχετίζοντας τις δράσεις των φαρμάκων με την χημική τους δομή.

Βασικές αρχές φαρμακοκινητικής. Στην από του στόματος χορήγηση φαρμάκων, όπως συμβαίνει με όλα τα αντιεπιληπτικά φάρμακα που χορηγούνται σε χρόνια βάση, η απορρόφηση της ουσίας εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα και το μέγεθος των μορίων της, καθώς οι ιδιότητες αυτές καθορίζουν τη δυνατότητα και την έκταση της διάχυσης της ουσίας διαμέσου των μεμβρανών. Μικρότερο ρόλο παίζουν παράγοντες, όπως το pH, η συνύπαρξη τροφής, η αιμάτωση κλπ. Εκτός της παθητικής διάχυσης, ορισμένα μόρια απαιτούν την ενεργητική μεταφορά τους διαμέσου των μεμβρανών. Στις περιπτώσεις αυτές, ο βαθμός απορρόφησης της ουσίας εξαρτάται κυρίως από τα συστήματα αυτά και το βαθμό κορεσμού τους. Μετά την απορρόφηση μιας ουσίας από το έντερο προς την συστηματική κυκλοφορία, το αίμα μέσω της πυλαίας φλέβας διέρχεται από το ήπαρ. Ο αρχικός αυτός μεταβολισμός των προσληφθέντων ουσιών ονομάζεται **μεταβολισμός πρώτης διόδου**. Η **βιοδιαθεσιμότητα** μιας ουσίας, δηλαδή το ποσοστό της αρχικά χορηγούμενης ουσίας που τελικά διέρχεται στη συστηματική κυκλοφορία, εξαρτάται από το κλάσμα απορρόφησής της από το έντερο και από το κλάσμα του μεταβολισμού πρώτης διόδου. Για τις περισσότερες αντιεπιληπτικές ουσίες η βιοδιαθεσιμότητα αγγίζει το 100%, ενώ όλες, πλην ελαχίστων, εμφανίζουν βιοδιαθεσιμότητα μεγαλύτερη του 80%. Χαρακτηριστική εξαίρεση αποτελεί η γκαμπαπεντίνη. Η γκαμπαπεντίνη απορροφάται από το έντερο μέσω ενεργητικής μεταφοράς. Καθώς η χορηγούμενη δόση αυξάνει, το σύστημα πλησιάζει το σημείο κορεσμού του και η ικανότητα απορρόφησης της ουσίας, ως ποσοστό της αρχικά χορηγούμενης, μειώνεται. Έτσι, η βιοδιαθεσιμότητα της γκαμπαπεντίνης μειώνεται και εξαρτάται από τη συνολικά χορηγούμενη από του

στόματος δόση. Εξ ορισμού, η βιοδιαθεσιμότητα της κάθε ενδοφλεβίως χορηγούμενης ουσίας ισούται με 100%.

Μετά την εντερική απορρόφηση και το φαινόμενο πρώτης διέλευσης η φαρμακευτική ουσία εισέρχεται στην κυκλοφορία. Εκεί συνδέεται με τις κυκλοφορούσες λευκωματίνες του πλάσματος. Το ποσοστό σύνδεσης της κάθε ουσίας με αυτές διαφέρει. Η συνδεδεμένη με τις λευκωματίνες ουσία είναι φαρμακευτικά ανενεργή, ενώ η δράση του φαρμάκου ασκείται από το διαλυμένο στο πλάσμα ελεύθερο κλάσμα του. Η σημασία του φαινομένου αυτού κλινικά είναι σημαντική, καθώς για τις ίδιες θέσεις σύνδεσης στις λευκωματίνες ανταγωνίζονται διάφορες ουσίες. Η παρεκτόπιση μιας φαρμακευτικής ουσίας από αυτές αυξάνει το ελεύθερο κλάσμα της, αυξάνοντας τη δραστηριότητα και πιθανώς και τις παρενέργειες αυτής, παρόλο που η χορηγούμενη δόση μπορεί να είναι σταθερή. Παρομοίως, μια μείωση των λευκωματινών μπορεί να οδηγήσει σε αύξηση του ελεύθερου κλάσματος με τα ίδια αποτελέσματα.

Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα, μετά τη χορήγησή του, σχηματίζει μια καμπύλη. Ο χρόνος που απαιτείται για την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}) ονομάζεται **χρόνος μέγιστης συγκέντρωσης** (T_{max}) και ποικίλλει. Εξαρτάται από τον ρυθμό απορρόφησης, κατανομής και απέκκρισης της ουσίας, αλλά και από το υπάρχον επίπεδο της ουσίας στο αίμα. Το εμβαδό της επιφάνειας που οριοθετείται από την καμπύλη της συγκέντρωσης και τον άξονα του χρόνου ονομάζεται **περιοχή κάτω από την καμπύλη** (Area-Under-the-Curve, AUC) και αποτελεί μια συχνά χρησιμοποιούμενη μεταβλητή της φαρμακοκινητικής. Εκφράζει τη συνολική έκθεση του σώματος στην ουσία και χρησιμοποιείται στον υπολογισμό της νεφρικής κάθαρσης, του όγκου κατανομής κλπ. Ο ρυθμός κάθαρσης μιας ουσίας, επί παραδείγματι, αντιστοιχεί στον λόγο της χορηγούμενης δόσης προς την AUC..

Μετά την επίτευξη της μέγιστης συγκέντρωσης (C_{max}), η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα αρχίζει να μειώνεται λόγω του μεταβολισμού και της απέκκρισης της ουσίας. Αν σε κάποια στιγμή, στη φάση αυτή, χορηγηθεί η επόμενη δόση του φαρμάκου, μια νέα C_{max} θα επιτευχθεί την οποία θα ακολουθήσει η επόμενη φάση μείωσης της συγκέντρωσης κοκ. Καθώς ο χρόνος που απαιτείται για να μειωθεί στο μισό η συγκέντρωση της ουσίας στο πλάσμα είναι σταθερή και αντιστοιχεί στο **χρόνο ημίσειας ζωής** ($T_{1/2}$), οι διαδοχικώς χορηγούμενες δόσεις σε κατάλληλα χρονικά διαστήματα θα οδηγήσουν σε μια συγκέντρωση της ουσίας στο αίμα τέτοιας, ώστε το ποσό αυτής που απομακρύνεται στο χρονικό διάστημα μεταξύ δύο δόσεων να ισούται με την κάθε φορά προσλαμβανόμενη δόση. Αυτό, δημιουργεί μια κατάσταση ισορροπίας (steady-state), κατά την οποία η συγκέντρωση της ουσίας είναι αδρώς σταθερή (κυμαίνεται μεταξύ των δύο τιμών, της C_{max} και της συγκέντρωσης στο πλάσμα κατά τη στιγμή της χορήγησης). Το ποσοστό της συγκέντρωσης σταθερής κατάστασης που επιτυγχάνεται μετά την πάροδο n χρόνων ημιζωής ισούται με $1-1/2^n$. Έτσι, σε 3 χρόνους ημιζωής έχει επιτευχθεί το 87,5% της σταθερής συγκέντρωσης, σε 4 χρόνους το 93,75%, σε 5 χρόνους το 96,875%, σε 6 το 98,437% κοκ. Συμβατικά, για την επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης στο πλάσμα θεωρούνται οι πέντε χρόνοι ημιζωής. Ωστόσο, ήδη από τους 3 χρόνους ημιζωής

μπορούμε να έχουμε μια σαφή εικόνα (~90%) της τελικής σταθερής συγκέντρωσης και της κλινικής αποτελεσματικότητας, ιδίως σε ουσίες με μακρό χρόνο ημίσειας ζωής.

Μετά την είσοδό του στην κυκλοφορία, το ελεύθερο κλάσμα της ουσίας (το μη συνδεδεμένο με πρωτεΐνες) **κατανέμεται** στους διάφορους ιστούς, δηλαδή στα διάφορα σωματικά διαμερίσματα, στα οποία περιλαμβάνονται οι περιοχές δράσεις του φαρμάκου, καθώς και οι υπεύθυνες για την απέκκρισή του περιοχές. Ο **όγκος κατανομής** μιας ουσίας αποτελεί τη σταθερά εκείνη που εκφράζει τη σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ουσίας στο αίμα και της συγκέντρωσής της σε κάποιο σωματικό διαμέρισμα. Χρησιμοποιείται ιδιαίτερα για τον υπολογισμό της δόσης εφόδου και της κάθαρσης μιας ουσίας.

Της κυκλοφορίας και κατανομής της ουσίας στα σωματικά διαμερίσματα έπεται ο μεταβολισμός της, δηλαδή η βιοχημική τροποποίηση της αρχικής ουσίας με σκοπό την απέκκρισή της από την κυκλοφορία. Το ήπαρ αποτελεί το βασικό όργανο του μεταβολισμού, στο οποίο λαμβάνουν χώρα οι αντιδράσεις της Φάσης I και Φάσης II. Στην Φάση I, οι ουσίες μέσω οξειδοαναγωγικών αντιδράσεων συνδέονται με ομάδες που φέρουν φορτίο (π.χ. υδροξύλιο, καρβοξύλιο κλπ). Στις αντιδράσεις της Φάσης II, τα παραγόμενα μόρια της Φάσης I συνδέονται με άλλες ουσίες (π.χ. γλυκουρονικό οξύ) και μετατρέπονται σε υδατοδιαλυτές ενώσεις που μπορούν να αποβληθούν εύκολα από τους νεφρούς.

Ο ρυθμός μεταβολισμού ενός φαρμάκου ακολουθεί συγκεκριμένο πρότυπο κινητικής. Υπάρχουν τρία είδη κινητικής του μεταβολισμού: η *γραμμική*, η *εκθετική* και η *χρονοεξαρτώμενη*. Η γραμμική κινητική (ή αλλιώς *κινητική πρώτης τάξεως*) χαρακτηρίζεται από γραμμική σχέση μεταξύ της συγκέντρωσης της ουσίας στο αίμα και του ρυθμού μεταβολισμού της. Έτσι, όσο αυξάνει η συγκέντρωση αυτής, τόσο αυξάνει και ο ρυθμός αποβολής της. Αυτό έχει σαν συνέπεια, η σχέση της ημερήσιας δόσης και της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα να είναι επίσης γραμμική, δηλαδή η αύξηση της ημερήσιας δόσης να οδηγεί σε ανάλογη μεταβολή της συγκέντρωσης στο αίμα. Για τα φάρμακα με γραμμική κινητική, όπως είναι η μεγάλη πλειονότητα των αντιεπιληπτικών, ο χρόνος επίτευξης σταθερής δόσης, αλλά και πλήρως απομάκρυνσης από το αίμα, ισούται με 5 χρόνους ημιζωής, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω. Στην περίπτωση, όμως, της εκθετικής κινητικής (ή αλλιώς *κινητικής μηδενικής τάξεως*), ο ρυθμός μεταβολισμού της ουσίας εξαρτάται από τη χορηγούμενη δόση, καθώς τα ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται σε αυτόν εμφανίζουν το φαινόμενο του κορεσμού. Αυτό σημαίνει πως ο μεταβολισμός της ουσίας παραμένει σταθερός, επομένως ο ρυθμός του μειώνεται (αντιστρόφως ανάλογα), όσο αυξάνεται η χορηγούμενη δόση. Έτσι, το φάρμακο συσσωρεύεται στο πλάσμα και μικρές αυξήσεις στη δοσολογία μπορεί να οδηγήσουν σε δυσανάλογη (εκθετική) αύξηση της συγκέντρωσης και εμφάνιση παρενεργειών. Χαρακτηριστικό φάρμακο με τέτοια κινητική είναι η φαινυτοΐνη, καθώς και το βαλπροϊκό οξύ και η λαμοτριγίνη σε υψηλές δόσεις (λόγω κορεσμού των μεταβολικών ενζύμων). Τέλος, η χρονοεξαρτώμενη κινητική αφορά ουσίες των οποίων ο ρυθμός μεταβολισμού δεν

είναι σταθερός, αλλά αυξάνει στο πέρασμα του χρόνου, λόγω επαγωγής των ενζύμων (αύξηση της έκφρασής τους), την οποία προκαλεί η ίδια η ουσία (φαινόμενο *αυτεπαγωγής*). Φάρμακο που υπόκειται σε τέτοιο μεταβολισμό είναι η καρβαμαζεπίνη..

Τέλος, η αποβολή ενός φαρμάκου από το σώμα γίνεται κυρίως μέσω της νεφρικής λειτουργίας. Ωστόσο, διάφορες ουσίες μπορούν να αποβληθούν και μέσω άλλων οδών (π.χ. γαστρεντερικό σύστημα μέσω της χολής). Οι διάφορες ουσίες διηθούνται αρχικά μέσω του νεφρικού σπειράματος, ενώ άλλες εκκρίνονται ενεργητικώς στα εγγύς εσπειραμένα σωληνάκια. Ακολουθεί η παθητική επαναρρόφιση τους στα άπω εσπειραμένα σωληνάκια, μια διεργασία που εξαρτάται από τη λιποδιαλυτότητα των ουσιών. Το ποσοστό του φαρμάκου που βρίσκεται σε φορτισμένη μορφή (υδατοδιαλυτή) δεν επαναρροφάται, αλλά απεκκρίνεται με τα ούρα. Το pH των ούρων επηρεάζει σημαντικά το ιοντισμένο κλάσμα, καθορίζοντας έτσι τον ρυθμό αποβολής των διαφόρων ουσιών. Η νεφρική απέκκριση είναι ιδιαίτερα σημαντική για τις αντιεπιληπτικές εκείνες ουσίες που δεν υφίστανται εκτενή ηπατικό μεταβολισμό (κυρίως νεότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα) γιατί ο ρυθμός επαναρρόφησης τους καθορίζει το χρόνο κυκλοφορίας τους στο σώμα.

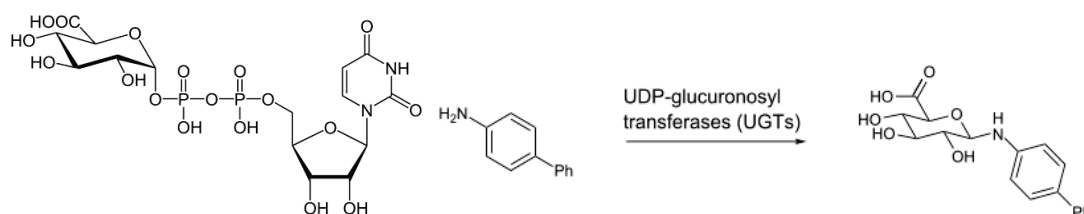
Ως *φαρμακογενομική* εννοείται η μελέτη του ρόλου γενετικών παραλλαγών στην αντίδραση των ασθενών στην χορηγούμενη φαρμακευτική ουσία, συσχετίζοντας τη γονιδιακή έκφραση ή τους γονιδιακούς πολυμορφισμούς με την απορρόφηση, την κατανομή, τον μεταβολισμό και την απέκκριση της ουσίας (φαρμακοκινητική), καθώς και την δράση του φαρμάκου στις πρωτεΐνες-στόχους (φαρμακοδυναμική). Με άλλα λόγια, η φαρμακογενομική μελετάει την επίδραση του γονιδιακού υποστρώματος στον καθορισμό των φαρμακοκινητικών και φαρμακοδυναμικών ιδιοτήτων μιας ουσίας, εξατομικεύοντας τις ιδιότητες αυτές για κάθε ασθενή. Η ιδιαίτερη σημασία της φαρμακογενομικής έγκειται στο γεγονός ότι η εξατομίκευση των ιδιοτήτων αυτών θα είναι σε θέση να δίνει για τον κάθε ασθενή το μέγιστο αποτέλεσμα με τις ελάχιστες ανεπιθύμητες ενέργειες. Επιπλέον, θα περιορίσει το χρόνο και τις επιπτώσεις της στρατηγικής δοκιμής-λάθους, που χρησιμοποιείται επί το πλείστον σήμερα για την ανεύρεση του κατάλληλου θεραπευτικού σχήματος και δοσολογίας.

Καθώς η φαρμακογενομική μελετάει όλο το πλήθος των γονιδίων, της έκφρασης και των πολυμορφισμών αυτών, που εμπλέκονται στην φαρμακοκινητική και φαρμακοδυναμική των διαφόρων ουσιών, το πεδίο της είναι αχανές. Παρακάτω, θα εστιάσουμε στα βασικότερα ενζυμικά συστήματα που εμπλέκονται στον ηπατικό μεταβολισμό των αντιεπιληπτικών ουσιών, παρουσιάζοντας ορισμένες γενικές αρχές, για να εξειδικεύσουμε αργότερα στην φαρμακογενομική του βαλπροϊκού οξέος.

Όπως αναφέρθηκε πιο πάνω, ο ηπατικός μεταβολισμός των αντιεπιληπτικών ουσιών πραγματοποιείται σε δύο φάσεις. Διάφορα ένζυμα και ενζυμικά συστήματα δραστηριοποιούνται στις φάσεις αυτές. Οι διάφορες ουσίες αποτελούν υπόστρωμα διαφορετικών ενζύμων. Ωστόσο, οι ουσίες αυτές αλληλεπιδρούν είτε άμεσα μέσω

ανταγωνισμού, όταν μεταβολίζονται από ίδια ισοένζυμα, είτε έμμεσα μέσω επαγωγής (άρα αύξησης) ή αναστολής (άρα μείωσης) της έκφρασης και λειτουργικότητας των ενζύμων αυτών. Ιδιαίτερα σημαντικά για τις αντιδράσεις της Φάσης I είναι τα ισοένζυμα του **κυτοχρώματος P450** (CYP450). Η μεγάλη αυτή οικογένεια πρωτεϊνών περιλαμβάνει ένζυμα που ταξινομούνται σε υποοικογένειες και εντοπίζονται στο λείο ενδοπλασματικό δίκτυο. Η ταξινόμησή τους σε οικογένειες και υπο-οικογένειες σχετίζεται με την έκταση της ομοιότητας της αλληλουχίας των αμινοξέων. Ένζυμα με ομοιότητα της τάξης του 35%-40% συνιστούν μια οικογένεια που συμβολίζεται με ένα νούμερο, ενώ ένζυμα με μεγαλύτερη ομοιότητα (55%-70%) συναποτελούν μια υπο-οικογένεια που χαρακτηρίζεται από ένα γράμμα. Έτσι το ένζυμο CYP2C9 είναι το ένζυμο 9 της υπο-οικογένειας C της οικογένειας 2. Έως τώρα έχουν χαρακτηριστεί 18 οικογένειες, 44 υποοικογένειες και 57 γονίδια. Εκ του πλήθους των γονιδίων αυτών ιδιαίτερα σημαντικά για τις αντιεπιληπτικές, και όχι μόνο, ουσίες είναι τα ένζυμα των υποοικογενειών CYP3A, CYP2C και CYP2D και συγκεκριμένα τα CYP3A4 και CYP3A5, CYP2C9 και CYP2C19 και CYP2D6 που ευθύνονται για το συντριπτικά μεγαλύτερο ποσοστό των αντιδράσεων μεταβολισμού της Φάσης I.

Η άλλη μεγάλη και σημαντική μεταβολική οδός είναι η οδός της γλυκουρονίδωσης. Σε αυτή ένα μόριο γλυκουρονικού οξέος συνδέεται σε ένα υδρόφοβο μόριο, αυξάνοντας έτσι την υδατοδιαλυτότητά του. Η αντίδραση αυτή μεταφοράς και σύζευξης του γλυκουρονικού οξέος καταλύεται από μια οικογένεια πρωτεϊνών που ονομάζονται **γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες** και αποτελούν τις σημαντικότερες αντιδράσεις της Φάσης II του ηπατικού μεταβολισμού. Πιο συγκεκριμένα η αντίδραση γλυκουρονίδωσης αφορά την σύνδεση ενός μορίου ουριδίνης 5'-διφωσφο-γλυκουρονικού οξέος (UDPGA) (Εικ. 26) με ένα μόριο υποστρώματος (ξενοβιοτικής ουσίας προερχόμενης από τη διατροφή, το περιβάλλον ή την φαρμακευτική αγωγή ή ενδογενούς, όπως η χολερυθρίνη, τα ανδρογόνα κλπ). Η σύζευξη αυτή καθιστά το μόριο του υποστρώματος περισσότερο υδρόφιλο, αυξάνοντας τη διαλυτότητά του στο αίμα και, επομένως, στα ούρα. Τα ένζυμα που καταλύουν την αντίδραση της σύζευξης είναι, όπως αναφέρθηκε, οι γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (UGTs). Τα ένζυμα αυτά ανήκουν σε 4 οικογένειες. Οι κυριότερες εξ αυτών είναι οι οικογένειες UGT1 και UGT2, στις οποίες ανήκουν τα βασικότερα ένζυμα που συνδέονται με τον μεταβολισμό αντιεπιληπτικών ουσιών, όπως τα UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7.



Εικόνα 26. Ένα μόριο γλυκουρονικού οξέος και η σύζευξή του σε ένα μόριο φαινυλαμίνης. Η αντίδραση καταλύεται από UDP-γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες.

Τα ένζυμα των μεταβολικών αυτών οδών εμφανίζουν συχνά πολυμορφισμό, δηλαδή ένζυμα που διαφέρουν κατά ορισμένα αμινοξέα λόγω παρουσίας πολυμορφισμών μονήρους νουκλεοτιδίου (single nucleotide polymorphism – SNP) στο ίδιο γονίδιο σε κάθε άτομο. Οι διαφορετικές αυτές ποικιλίες στο κάθε άτομο μπορεί να οδηγούν σε αύξηση ή μείωση της ενζυμικής δραστηριότητας, έχοντας ως αποτέλεσμα την εμφάνιση διαφορών στον μεταβολισμό των φαρμακευτικών ουσιών μεταξύ ατόμων. Τέτοιες διαφορές σε σημαντικά ένζυμα που καταλύουν κύριες μεταβολικές οδούς μπορεί να εξηγούν τις παρατηρούμενες διαφορές στην αποτελεσματικότητα, την τοξικότητα και τις ιδιοσυγκρασιακές αντιδράσεις κατά τη λήψη της ίδιας φαρμακευτικής αγωγής στην ίδια δοσολογία από διαφορετικά άτομα. Η ανάδειξη των διαφορών αυτών και η σημασία τους για τον μεταβολισμό των διαφόρων φαρμάκων αποτελεί την ουσία της φαρμακογενομικής στην κατανόηση της διαφορετικής φαρμακοκινητικής που χαρακτηρίζει τον κάθε ασθενή.

β. Φαρμακοκινητική βαλπροϊκού οξέος

Η γαστρεντερική απορρόφηση του βαλπροϊκού οξέος (βιοδιαθεσιμότητα) είναι της τάξης του 90%-100% ανεξαρτήτως φαρμακοτεχνικής μορφής (72). Η ουσία δεν εμφανίζει το φαινόμενο πρώτης διέλευσης. Ο χρόνος επίτευξης μέγιστης συγκέντρωσης στο πλάσμα εξαρτάται από την φαρμακοτεχνική μορφή και την παρουσία φαγητού στον στόμαχο. Η βραδύτερη επίτευξη μέγιστης συγκέντρωσης έχει ως αποτέλεσμα μείωση διάφορων ενοχλητικών παρενεργειών και βελτίωση της συμμόρφωσης του ασθενούς.

Μετά την απορρόφηση του βαλπροϊκού οξέος ένα μεγάλο μέρος του συνδέεται με τις πρωτεΐνες του αίματος, κυρίως την αλβουμίνη. Το κλάσμα του συνδεδεμένου βαλπροϊκού οξέος δεν είναι σταθερό, αλλά μειώνεται όσο αυξάνεται η συγκέντρωσή του στο αίμα. Ξεκινώντας από 90% σε χαμηλές συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος (40 μg/ml) φτάνει 81,5% σε συγκεντρώσεις της τάξης του 130 μg/ml. Όταν το κλάσμα σύνδεσης μιας φαρμακευτικής ουσίας με γραμμική κινητική είναι σταθερό, τότε η αύξηση της χορηγούμενης δόσης, οδηγεί σε ανάλογη αύξηση της συγκέντρωσης της ουσίας στο αίμα και, συνεπώς, του ελεύθερου κλάσματος. Στην περίπτωση αυτή η μέτρηση της συγκέντρωσης της ουσίας στο αίμα αντανακλά ευθέως τη συγκέντρωση του ελεύθερου κλάσματος. Στην περίπτωση του βαλπροϊκού οξέος όμως, καθώς η συγκέντρωση του στο αίμα αυξάνει, το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου μεγαλώνει. Αυτό σημαίνει ότι η αύξηση της συγκέντρωσης στο αίμα δεν αντανακλά μια ανάλογη αύξηση του ελεύθερου κλάσματος. Αν και στην καθημερινή πράξη αυτό το φαινόμενο δεν είναι ιδιαίτερα σημαντικό, μπορεί να αποκτήσει σημασία σε άτομα αυξημένης ηλικίας, ηπατοπαθείς και νεφροπαθείς, στα οποία η συγκέντρωση της αλβουμίνης μπορεί να είναι χαμηλή (73, 74). Σημαντικό μπορεί να είναι το φαινόμενο όταν επίσης συγχορηγούνται στον ασθενή ουσίες που ανταγωνίζονται το βαλπροϊκό οξύ στις θέσεις σύνδεσης στην αλβουμίνη. Τέτοιες ουσίες είναι, επί παραδείγματι, η ασπιρίνη και η βαρφαρίνη, καθώς και άλλα αντιεπιληπτικά φάρμακα, όπως η φαινυντοΐνη και η καρβαμαζεπίνη. Καθώς η συγχορήγηση τέτοιων φαρμάκων είναι συχνή σε επιληπτικά άτομα, καθώς και σε ηλικιωμένους ασθενείς, υπάρχει πάντα η

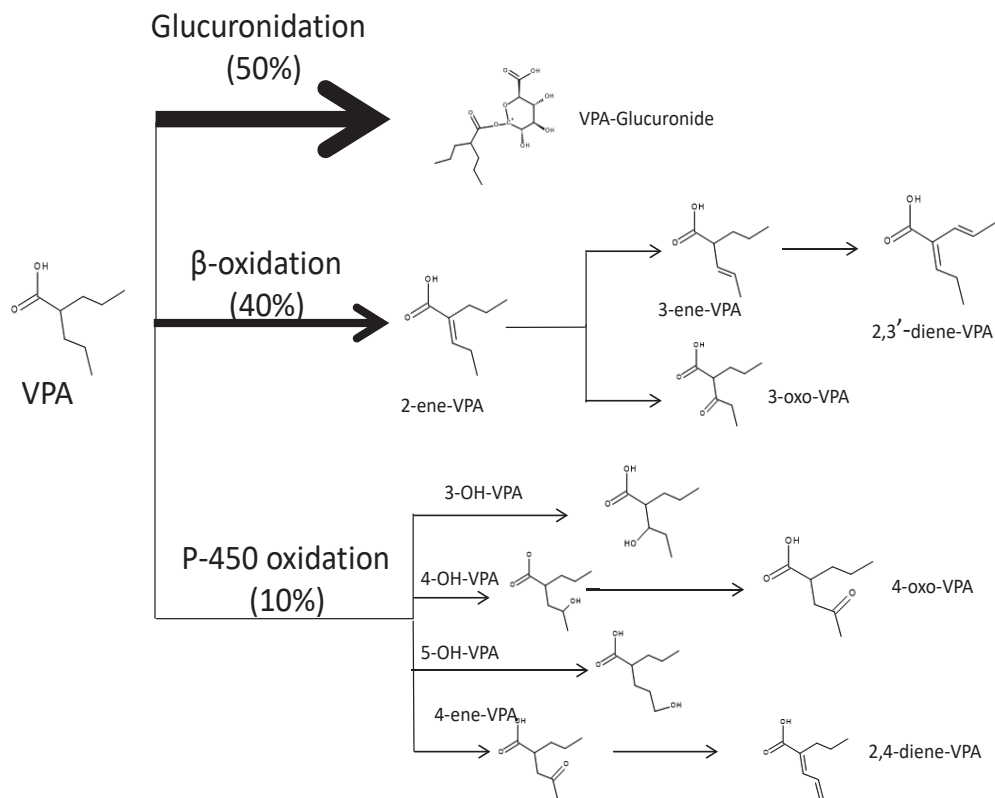
πιθανότητα απότομης αύξησης του ελεύθερου κλάσματος και της φαρμακευτικής δράσης του βαλπροϊκού οξέος.

Η είσοδος του βαλπροϊκού οξέος στο ΚΝΣ είναι ταχεία και επιτυγχάνεται υψηλή συγκέντρωσή του. Στο φαινόμενο αυτό πιθανώς συμμετέχουν και μηχανισμοί ενεργητικής μεταφοράς του φαρμάκου (75, 76). Οι μηχανισμοί αυτοί πιθανώς ευθύνονται για τα υψηλά επίπεδα συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος στο ΚΝΣ εντός λεπτών από την ενδοφλέβια χορήγηση του φαρμάκου. Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο ΕΝΥ και τον εγκεφαλικό ιστό αντιστοιχεί στο 30% της συνολικής συγκέντρωσης στο πλάσμα (77, 78).

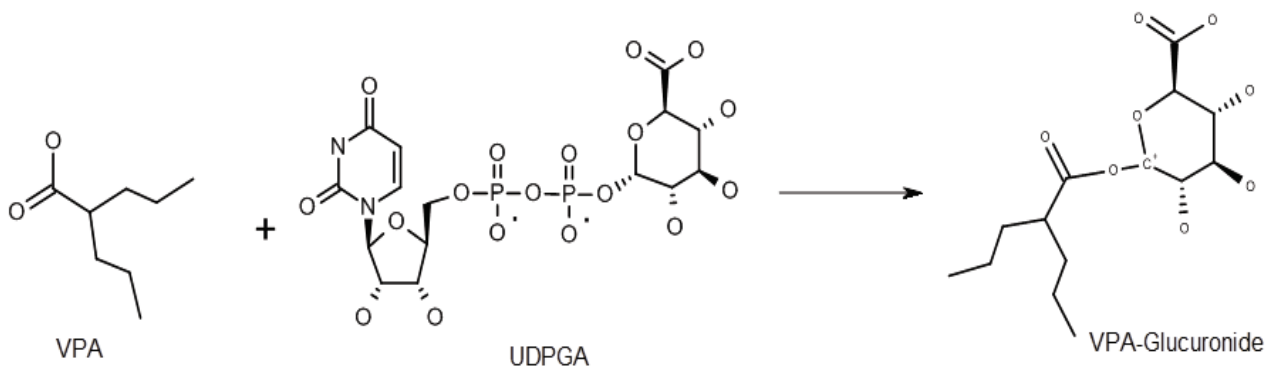
Το βαλπροϊκό οξύ εμφανίζει εκτενή ηπατικό μεταβολισμό και μόνο ένα ελάχιστο κλάσμα του αποβάλλεται στα ούρα αμετάβλητο (Εικ. 27). Οι σημαντικότεροι μεταβολίτες του που εντοπίζονται στα ούρα είναι το γλυκουρονίδιο του βαλπροϊκού και το 3-οξο-βαλπροϊκό. Η σημαντικότερη οδός μεταβολισμού του φαρμάκου, που αντιστοιχεί σε περίπου 50% του μεταβολισμού του, είναι η σύζευξή του με το γλυκουρονικό οξύ, αντίδραση η οποία καταλύεται, όπως έχει ήδη αναφερθεί, από τις γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες (Εικ. 28). Εξ αυτών, οι σημαντικότερες για τον μεταβολισμό του βαλπροϊκού είναι οι UGT1A6 και UGT2B7 και σε μικρότερο βαθμό άλλες γλυκουρονοσυλτρανσφεράσες. Άλλη σημαντική οδός είναι οι αντιδράσεις της μιτοχονδριακής β-οξειδωσης, παράγωγα των οποίων είναι το 2-ενε-βαλπροϊκό και το 3-οξο-βαλπροϊκό, το οποίο ίσως να ασκεί αντιεπιληπτική δράση. Τέλος, αν και ο μεταβολισμός μέσω των ενζύμων του κυτοχρώματος P450 δεν είναι σημαντικός, δύο παραγόμενοι μεταβολίτες, το 4-ενε-βαλπροϊκό και το 2,3-διενε-βαλπροϊκό, θεωρείται ότι εμπλέκονται στην εμφάνιση ηπατοτοξικότητας (79).

ΠΙΝΑΚΑΣ 1 ΦΑΡΜΑΚΟΚΙΝΗΤΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ ΒΑΛΠΡΟΪΚΟΥ ΟΞΕΟΣ	
Βιοδιαθεσιμότητα, %	90-100, το φαγητό επιβραδύνει την απορρόφηση
T_{max} (hr)	1-3 για κάψουλες, 3-5 για εντεροδιαλυτές ταμπλέτες
C_{max}, μg/ml	40-110
Σύνδεση με πρωτεΐνες, %	85%-95% σε χαμηλές συγκεντρώσεις μειούμενη ως 70% σε υψηλότερες δόσεις
Χρόνος ημίσειας ζωής, hr	12
Χρόνος επίτευξης σταθερής συγκέντρωσης, ημέρες	3-5
θεραπευτικά επίπεδα πλάσματος, μg/ml	50-125
Νεφρική απέκκριση αμετάβλητης ουσίας, %	1-3

Μεταβολικές οδοί βαλπροϊκού οξέος



Εικόνα 27. Ηπατικός μεταβολισμός του βαλπροϊκού οξέος.



Εικόνα 28. Γλυκουρονίδωση βαλπροϊκού οξέος.

Ένα χαρακτηριστικό των αντιδράσεων γλυκουρονίδωσης του βαλπροϊκού οξέος είναι η εμφάνιση κορεσμού τους σε συγκεντρώσεις που αντιστοιχούν στα θεραπευτικά όρια της ουσίας (80). Μαζί με την μη γραμμικότητα σύνδεσης της ουσίας με τις πρωτεΐνες του πλάσματος, ο μεταβολισμός του βαλπροϊκού οξέος μέσω των αντιδράσεων γλυκουρονίδωσης εισάγει έναν ακόμα παράγοντα μη γραμμικότητας της απέκκρισης της ουσίας. Ο συνδυασμός τους ενισχύει το φαινόμενο της δυσανάλογης αύξησης της φαρμακευτικής δράσης του βαλπροϊκού οξέος με την αύξηση της δοσολογίας του. Συγκεντρωτικά, οι φαρμακοκινητικές ιδιότητες του βαλπροϊκού οξέος απεικονίζονται στον Πίνακα 1 (81).

Για τον λόγο αυτό η μέτρηση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα είναι μια συνήθης πρακτική της κλινικής πράξης. Η επιδιωκόμενη συνολική συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα είναι μεταξύ 50 $\mu\text{g/ml}$ και 125 mcg/mL , καθώς στα επίπεδα αυτά έχει δειχθεί πως η ουσία εμφανίζει θεραπευτική δράση και καλή ανεκτικότητα (82). Η μέτρηση των επιπέδων του βαλπροϊκού οξέος θα πρέπει να γίνεται σε σταθερές ώρες, π.χ. πριν τη λήψη της πρωινής δόσης, για να είναι συγκρίσιμα τα αποτελέσματα. Για την επίτευξη σταθερής συγκέντρωσης πλάσματος, απαιτούνται 3-5 ημέρες σταθερής δοσολογίας.

γ. Φαρμακογενετική του βαλπροϊκού οξέος.

Η φαρμακογενετική του μεταβολισμού βαλπροϊκού οξέος, δηλαδή η σχέση της φαρμακοκινητικής του μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος με το γονιδιακό υπόστρωμα του εκάστοτε ασθενούς είναι ιδιαίτερα εκτενής και περίπλοκη λόγω της σημαντικής έκτασης του μεταβολισμού που λαμβάνει χώρα στο ήπαρ, της πολλαπλότητας των οδών που εμπλέκονται σε αυτόν, καθώς και του αριθμού των γνωστών μεταλλάξεων και πολυμορφισμών. Τα δεδομένα περιπλέκουν τόσο οι διαφορές μεταξύ των *in vivo* και *in vitro* μελετών, αλλά και το γεγονός πως πολύ συχνά οι ανεπάρκειες μιας μεταβολικής οδού μπορεί να υπερκαλύπτονται από αντιρροπιστικά αυξημένη δραστηριότητα μιας άλλης οδού. Κάνοντας ακόμα πιο θολά τα πράγματα, πολλοί ασθενείς υπό θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ λαμβάνουν και άλλα φάρμακα, αντιεπιληπτικά ή μη, που συχνά αποτελούν υπόστρωμα των ίδιων μεταβολικών οδών. Οι φαρμακολογικές αλληλεπιδράσεις μπορεί να ασκούνται είτε μέσω ανταγωνισμού στις ίδιες ενζυμικές αντιδράσεις είτε μέσω αναστολής της ενζυμικής δραστηριότητας ή επαγωγής της έκφρασης των γονιδίων που κωδικοποιούν διάφορα ένζυμα του μεταβολισμού. Ένα επιπλέον χαρακτηριστικό του βαλπροϊκού οξέος είναι η μη γραμμική κινητικότητά του σε υψηλές δόσεις, που οφείλεται όπως προαναφέρθηκε τόσο στο αυξανόμενο κλάσμα ελεύθερου φαρμάκου με την αύξηση της δόσης, αλλά και στον κορεσμό που εμφανίζουν τα ενζυμικά συστήματα του μεταβολισμού σε υψηλές συγκεντρώσεις του βαλπροϊκού οξέος στο πλάσμα.

Παρά την πολλαπλότητα των μεταβλητών που εμπλέκονται στην κατανόηση της φαρμακογενετικής του ηπατικού μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος, οι συσσωρευόμενες παρατηρήσεις και τα δεδομένα στη βιβλιογραφία έχουν αρχίσει να

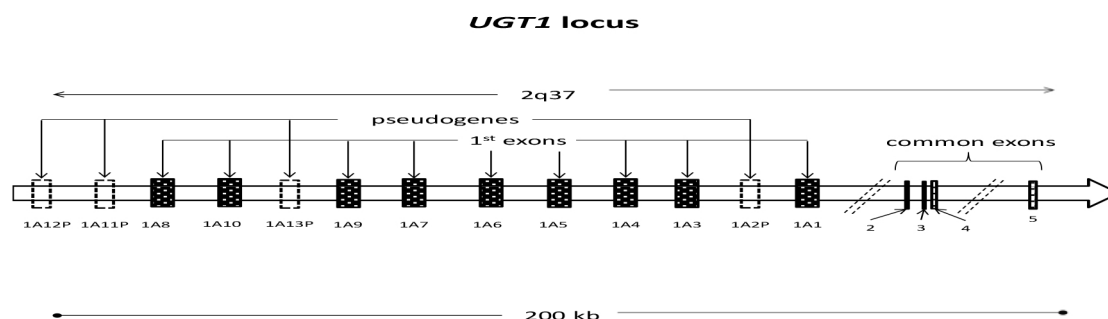
διασαφηνίζουν το ρόλο των διαφόρων πολυμορφισμών, αν και πολλές φορές με αντικρουόμενα αποτελέσματα. Όπως αναφέρθηκε, η σημαντικότερη μεταβολική οδός του βαλπροϊκού οξέος είναι η γλυκουρονίδωση. Στην παρούσα ενότητα θα αναφερθούν οι γενικές αρχές και γνώσεις της οργάνωσης των γονιδίων της οικογένειας των γλυκουροσουλτρανσφερασών. Πίνακες των γνωστών πολυμορφισμών και της επίπτωσής τους στην δραστηριότητα του εκάστοτε ενζύμου, όπως παρουσιάστηκαν σε δημοσιευθείσα ανασκοπική μελέτη του γράφοντος (83), θα παρουσιαστούν στο επόμενο κεφάλαιο.

Τα γονίδια που κωδικοποιούν ένζυμα που καταλύουν αντιδράσεις γλυκουρονίδωσης, τις γλυκουροσουλτρανσφεράσεις (UGTs), ταξινομούνται σε τέσσερις οικογένειες: *UGT1*, *UGT2*, *UGT3* και *UGT8*. Κάθε οικογένεια περιλαμβάνει αρκετά γονίδια οργανωμένα σε διαφορετικές περιοχές του γονιδιώματος. Στις αντιδράσεις γλυκουρονίδωσης ενδογενών και ξеноβιοτικών παραγόντων συμμετέχουν κυρίως ένζυμα των οικογενειών *UGT1* και *UGT2*, που χρησιμοποιούν το γλυκουρονικό οξύ ως μόριο σύζευξης με λιπόφιλες ουσίες. Τα ένζυμα αυτά βρίσκονται στις μεμβράνες του ενδοπλασματικού δικτύου διαφόρων οργάνων, όπως του ήπατος, των νεφρών και του γαστρεντερικού σωλήνα, καταλύοντας αντιδράσεις μεταβολισμού και απέκκρισης. Οι άλλες δύο οικογένειες έχουν περιορισμένο ή διαφορετικό ρόλο στον μεταβολισμό ουσιών. Συνοπτικά, η οικογένεια *UGT3* περιλαμβάνει 2 γνωστά ένζυμα, τα *UGT3A1* και *UGT3A2* (84, 85). Τα ένζυμα αυτά φαίνεται ότι χρησιμοποιούν την UDP N-ακετυλογλυκοσαμίνη ως μόριο σύζευξης με διάφορα υποστρώματα. Η οικογένεια *UGT8* περιλαμβάνει ένα ένζυμο το οποίο συμμετέχει στη βιοσύνθεση των εγκεφαλικών σφιγγολιπιδίων (86).

Αναλυτικότερα, ο γονιδιακός τόπος (locus) της οικογένειας *UGT1* καλύπτει μια περιοχή 200 κιλοβάσεων στο χρωμόσωμα 2q37 (87). Οι αρχικές παρατηρήσεις των ενζύμων της οικογένειας αυτής έδειξαν πως κωδικοποιούνται από γονίδια μιας σύνθετης γονιδιακής περιοχής, η οποία περιέχει τόσο κοινά για όλα τα ένζυμα όσο και ειδικά για το κάθε ένζυμο εξόνια. Συγκεκριμένα, η περιοχή 5' του γονιδιακού τόπου περιέχει κατά σειρά εννέα εξόνια, χαρακτηριστικά για κάθε ένζυμο, τα οποία ακολουθούνται τέσσερα, κοινά για κάθε ένζυμο της οικογένειας, εξόνια. Κάθε ένζυμο της οικογένειας προκύπτει από το μάτισμα ενός πρώτου εξονίου με τα κοινά τέσσερα. Στον γονιδιακό τόπο της οικογένειας *UGT1* έχουν ανιχνευθεί 13 πρώτα εξόνια, εκ των οποίων τα τέσσερα κωδικοποιούν ψευδογονίδια. Κάθε πρώτο εξόνιο έχει τον δικό του εκκινητή, έτσι ώστε η έκφρασή του να ρυθμίζεται ανεξάρτητα από τα υπόλοιπα. Καθένα εξ αυτών των εξονίων κωδικοποιεί μια αλληλουχία 287 περίπου αμινοξέων, η οποία και καθορίζει την συγγένεια του κάθε ενζύμου με τα διάφορα υποστρώματα. Τα 4 κοινά εξόνια κωδικοποιούν το αποτελούμενο από 245 αμινοξέα κοινό καρβοξυτελικό άκρο των ενζύμων, το οποίο πιθανότατα αποτελεί την περιοχή σύνδεσης με το ουριδινο-5-διφωσφορικό-γλυκουρονικό οξύ.

Η δημιουργία του γονιδιακού τόπου φαίνεται ότι προήλθε από διπλασιασμούς και μεταλλάξεις κάποιο αρχικού εξονίου, όπως μαρτυρούν υπολειμματικά μη λειτουργικά εξόνια της περιοχής, καθώς και η μεγάλη ομοιότητα των λειτουργικών εξονίων.

Συγκεκριμένα, τα εξόνια *UGT1A2* έως *UGT1A5* είναι κατά 86%-92% όμοια μεταξύ τους και κατά 60% με το *UGT1A1*. Αντιστοίχως, το *UGT1A7* έως το *UGT1A10* είναι κατά 71%-92% όμοια μεταξύ τους και κατά 52% με το *UGT1A6*. Το *UGT1A1* και το *UGT1A6* είναι κατά 50% όμοια μεταξύ τους (88). Η οργάνωση του γονιδιακού τόπου της οικογένειας των *UGT1* φαίνεται να περιλαμβάνει δηλαδή δύο αρχικά πρώτα εξόνια (*UGT1A1* και *UGT1A6*) και δύο ομάδες συγγενών εξονίων κοντά σε αυτά. Με τον τρόπο αυτό μαρτυρείται πως η δημιουργία του γονιδιακού αυτού τόπου ήταν μια αλληλουχία αναδιπλασιασμών και αποκλίσεων και φαίνεται ότι έλαβε μέρος σε δύο φάσεις. Αρχικά το εξόνιο 1 μαζί με της περιβάλλουσες περιοχές υπέστη αναδιπλασιασμό, παράγοντας 4 παρόμοια εξόνια, τα *UGT1A1*, *UGT1A6* καθώς και τους προγόνους των ομάδων των εξονίων *UGT1A2P-UGT1A5* και *UGT1A7-UGT1A13P*. Στην δεύτερη φάση, φαινόμενα ενίσχυσης και γενετικής απόκλισης οδήγησαν στη διαμόρφωση των παρατηρούμενων σήμερα εξονίων (Εικ. 29) (89).



Εικόνα 29. Οργάνωση γονιδιακού τόπου *UGT1* με τη δομή των μοναδικών πρώτων εξονίων, ψευδογονιδίων και των τεσσάρων κοινών τελικών για όλα τα ένζυμα εξονίων.

Η οικογένεια των *UGT2* γονιδίων αποτελείται από δύο υπο-οικογένειες, τις *UGT2A* και *UGT2B*. Τα μέλη των οικογενειών αυτών, εκτός των γονιδίων *UGT2A1* και *UGT2A2* δεν μοιράζονται κοινά εξόνια. Τα 3 μέλη της *UGT2A* υπο-οικογένειας βρίσκονται στο χρωμόσωμα 4q13 και αποτελούνται από 6 εξόνια. Τα *UGT2A1* και *UGT2A2* έχουν διαφορετικά πρώτα εξόνια, ενώ μοιράζονται τα υπόλοιπα πέντε. Αντιθέτως το γονίδιο *UGT2A3* αποτελείται εξ ολοκλήρου από 6 εξόνια, που δεν μοιράζονται για την έκφραση άλλου ενζύμου. Η υποοικογένεια *UGT2B* στο χρωμόσωμα 4q13 αποτελείται από 12 μέλη, εκ των οποίων τα πέντε είναι ψευδογονίδια. Τα γονίδια της υποοικογένειας αυτής εμφανίζουν σημαντική ομοιότητα μεταξύ τους. Συγκεκριμένα τα γονίδια *UGT2B4*, *UGT2B7* και *UGT2B15* βρίσκονται ομαδοποιημένα σε μια περιορισμένης έκτασης περιοχή του γονιδιώματος, μεγέθους 500-1000 κιλοβάσεων. Μεταξύ των γονιδίων αυτών, τα μεγέθη εσονίων και εξονίων, καθώς και τα όρια μεταξύ αυτών διατηρούνται σε υψηλό βαθμό όμοια μεταξύ τους. Επίσης, τα γονίδια *UGT2B15* και *UGT2B17* είναι κατά 97,3% όμοια μεταξύ τους στην περιοχή κωδικοποίησης και κατά 95,6% στην περιοχή των εκκινητών τους. Παρομοίως, κατά 95% όμοια είναι τα γονίδια *UGT2B10* και *UGT2B11*. Και εδώ, όπως και στην υποοικογένεια *UGT1A*, η αλληλουχία των γονιδίων είναι ταυτόσημη κοντά στο 5' άκρο, που περιέχει το εξόνιο 1, και ποικίλλει κατά μήκος του υπόλοιπου γονιδίου. Η περιοχή με τη λιγότερη ομοιότητα φαίνεται

ότι ευθύνεται για τη συνάφεια του κάθε γονιδίου με τα διάφορα υποστρώματα (90). Και ο γονιδιακός αυτός τύπος φαίνεται ότι δημιουργήθηκε μέσω σχετικά πρόσφατων διαδικασιών αναδιπλασιασμού, μεταλλάξεων κλπ. Η θέση αυτή υποστηρίζεται τόσο από την μεγάλη ταυτότητα δομής και αλληλουχίας των γονιδίων, όσο και της παρουσίας γονιδιακών θραυσμάτων και ψευδογονιδίων στην περιοχή αυτή.

Τα ένζυμα των δύο αυτών οικογενειών μεταβολίζουν το βαλπροϊκό οξύ με διαφορετική συνάφεια και ταχύτητα. Έχει δείχτει ότι το βαλπροϊκό οξύ είναι υπόστρωμα του UGT1A3, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 και UGT2B7 (91-95). Το UGT2B7 παρουσιάζει τη μεγαλύτερη συνάφεια με ουσίες καρβοξυλικού οξέος, τα ένζυμα UGT1A3 και UGT1A4 τη μικρότερη δραστηριότητα προς τη γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος, ενώ τα UGT1A6 και UGT1A9 χαρακτηρίζονται από ενδιάμεση δραστηριότητα (94). Εκτός της δραστηριότητας των ενζύμων, σημαντικό ρόλο για τη συμμετοχή τους στον μεταβολισμό παίζει και το επίπεδο γονιδιακής έκφρασής τους. Φαίνεται ότι τα επίπεδα mRNA των *UGT1A4*, *UGT1A6*, *UGT1A9* και *UGT2B7* εκφράζονται σε παρόμοια αναλογία, αντιστοιχώντας στο ίδιο ποσοστό της συνολικής έκφρασης των UGTs. Αντίθετα, τα επίπεδα mRNA του *UGT1A3* είναι σημαντικά χαμηλότερα (96). Εκτός των ανωτέρω ενζύμων, χαμηλή δραστηριότητα γλυκουρονίδωσης του βαλπροϊκού οξέος εμφανίζουν και τα ένζυμα UGT1A8 (95, 97) και UGT1A10 (97), τα οποία εκφράζονται στον βλεννογόνο του γαστρεντερικού συστήματος, ενώ απουσιάζουν από το ήπαρ και επομένως δεν συμμετέχουν στον ηπατικό μεταβολισμό ξενοβιοτικών ουσιών (96).

Από τα παραπάνω, με βάση τη δραστηριότητα και τη συνάφεια των ενζύμων προς την γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος, αλλά και το μέγεθος της έκφρασής τους στο ήπαρ, φαίνεται ότι τα UGT1A6 και UGT2B7 είναι τα σημαντικότερα. Τα ένζυμα αυτά έχουν προσελκύσει το ερευνητικό ενδιαφέρον και ευρήματα για το ρόλο τους στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος αρχίζουν να συγκεντρώνονται στην βιβλιογραφία. Τα δεδομένα αυτά θα παρουσιαστούν στο Ειδικό Μέρος της παρούσας διατριβής, στα πλαίσια της σύγκρισης και ερμηνείας των ευρημάτων της τρέχουσας μελέτης. Το περίπλοκο φαινόμενο του μεταβολισμού και οι πυκνές και πολλές φορές μη επαρκώς κατανοητές αλληλεπιδράσεις μεταξύ των διαφόρων μεταβολικών οδών, του γονιδιακού και περιβαλλοντικού υποστρώματος δυσχεραίνει την κατανόηση και την εξαγωγή ασφαλών γενικευμένων συμπερασμάτων. Ευελπιστούμε ότι οι παρατηρήσεις μας σε συνδυασμό με την τρέχουσα γνώση, όπως καταγράφεται από τη διεθνή βιβλιογραφία, θα συμβάλλουν στον φωτισμό των φαινομένων αυτών και την πιθανή τους κλινική εφαρμογή προς βελτίωση της κλινικής πρακτικής.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Tajerbashi B, Friedrich C. [The history of treatment of epilepsy. One of the oldest known diseases]. *Pharm Unserer Zeit*. 2007;36(4):254-61. Epub 2007/07/12. Zur Geschichte der Therapie der Epilepsie. Eine der ältesten bekannten Krankheiten.
2. Magiorkinis E, Diamantis A, Sidiropoulou K, et al. Highlights in the history of epilepsy: the last 200 years. *Epilepsy research and treatment*. 2014;2014:582039. Epub 2014/09/12.
3. Stafstrom CE. Mechanisms of action of antiepileptic drugs: the search for synergy. *Current opinion in neurology*. 2010;23(2):157-63. Epub 2010/02/04.
4. Τριανταφύλλου ΝΙ. Η Επιληψία και η θεραπεία της (κλινική φαρμακολογία). ΑΘΗΝΑ: REVOE; 2012.
5. Poolos NP, Warner LN, Humphreys SZ, et al. Comparative efficacy of combination drug therapy in refractory epilepsy. *Neurology*. 2012;78(1):62-8. Epub 2011/12/16.
6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, et al. Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia*. 2010;51(6):1069-77. Epub 2009/11/06.
7. Hartman AL, Gasior M, Vining EP, et al. The neuropharmacology of the ketogenic diet. *Pediatric neurology*. 2007;36(5):281-92. Epub 2007/05/19.
8. Hughes SD, Kanabus M, Anderson G, et al. The ketogenic diet component decanoic acid increases mitochondrial citrate synthase and complex I activity in neuronal cells. *Journal of neurochemistry*. 2014;129(3):426-33. Epub 2014/01/05.
9. Kossoff EH, Zupec-Kania BA, Amark PE, et al. Optimal clinical management of children receiving the ketogenic diet: recommendations of the International Ketogenic Diet Study Group. *Epilepsia*. 2009;50(2):304-17. Epub 2008/10/01.
10. Henderson CB, Filloux FM, Alder SC, et al. Efficacy of the ketogenic diet as a treatment option for epilepsy: meta-analysis. *Journal of child neurology*. 2006;21(3):193-8. Epub 2006/08/12.
11. Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2012;3:CD001903. Epub 2012/03/16.
12. Ramaratnam S, Baker GA, Goldstein LH. Psychological treatments for epilepsy. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2008(3):CD002029. Epub 2008/07/23.
13. Burton B. On the propyl derivatives and decomposition products of ethylacetoacetate. *Am Chem J*. 1882;3:385-95.
14. Isoherranen N, Yagen B, Bialer M. New CNS-active drugs which are second-generation valproic acid: can they lead to the development of a magic bullet? *Current opinion in neurology*. 2003;16(2):203-11. Epub 2003/03/20.
15. Peterson GM, Naunton M. Valproate: a simple chemical with so much to offer. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 2005;30(5):417-21. Epub 2005/09/17.
16. Perucca E. Pharmacological and therapeutic properties of valproate: a summary after 35 years of clinical experience. *CNS drugs*. 2002;16(10):695-714. Epub 2002/09/25.
17. Loscher W. Basic pharmacology of valproate: a review after 35 years of clinical use for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2002;16(10):669-94. Epub 2002/09/25.
18. Alva-Moncayo E, Ruiz-Ruiz A. [The value of topiramate used with conventional schemes as an adjunctive therapy in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome]. *Revista de neurologia*. 2003;36(5):453-7. Epub 2003/03/18. Utilidad del topiramato como terapia anadida a esquemas convencionales para el síndrome de Lennox-Gastaut.
19. Seki T. [Treatment of West syndrome: present and future perspectives]. *No to hattatsu Brain and development*. 1997;29(2):91-9. Epub 1997/03/01.
20. Singh MB, Kalita J, Misra UK. Landau Kleffner syndrome: electroclinical and etiopathogenic heterogeneity. *Neurology India*. 2002;50(4):417-23. Epub 2003/02/11.

21. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, et al. [Neuropsychotropic action of a new anti-epileptic agent: depamide]. *Annales medico-psychologiques*. 1966;124(5):707-10. Epub 1966/05/01. Action neuro-psychotrope d'un nouvel anti-epileptique: le depamide.
22. Bowden CL. Valproate. *Bipolar disorders*. 2003;5(3):189-202. Epub 2003/06/05.
23. Lambert PA, Carraz G, Borselli S, et al. [Dipropylacetamide in the treatment of manic-depressive psychosis]. *L'Encephale*. 1975;1(1):25-31. Epub 1975/01/01. Le dipropylacetamide dans le traitement de la psychose maniaco-depressive.
24. Emrich HM, von Zerssen D, Kissling W, et al. Effect of sodium valproate on mania. The GABA-hypothesis of affective disorders. *Archiv fur Psychiatrie und Nervenkrankheiten*. 1980;229(1):1-16. Epub 1980/01/01.
25. Pope HG, Jr., McElroy SL, Keck PE, Jr., et al. Valproate in the treatment of acute mania. A placebo-controlled study. *Archives of general psychiatry*. 1991;48(1):62-8. Epub 1991/01/11.
26. Freeman TW, Clothier JL, Pazzaglia P, et al. A double-blind comparison of valproate and lithium in the treatment of acute mania. *The American journal of psychiatry*. 1992;149(1):108-11. Epub 1992/01/01.
27. Bowden CL, Brugger AM, Swann AC, et al. Efficacy of divalproex vs lithium and placebo in the treatment of mania. The Depakote Mania Study Group. *Jama*. 1994;271(12):918-24. Epub 1994/03/23.
28. Henry TR. The history of valproate in clinical neuroscience. *Psychopharmacology bulletin*. 2003;37 Suppl 2:5-16. Epub 2003/11/19.
29. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the prophylactic treatment of migraine: a double-blind study versus placebo. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1992;12(2):81-4. Epub 1992/04/01.
30. Jensen R, Brinck T, Olesen J. Sodium valproate has a prophylactic effect in migraine without aura: a triple-blind, placebo-controlled crossover study. *Neurology*. 1994;44(4):647-51. Epub 1994/04/01.
31. Leniger T, Pageler L, Stude P, et al. Comparison of intravenous valproate with intravenous lysine-acetylsalicylic acid in acute migraine attacks. *Headache*. 2005;45(1):42-6. Epub 2005/01/25.
32. Edwards KR, Norton J, Behnke M. Comparison of intravenous valproate versus intramuscular dihydroergotamine and metoclopramide for acute treatment of migraine headache. *Headache*. 2001;41(10):976-80. Epub 2002/03/21.
33. Green MW. The emergency management of headaches. *The neurologist*. 2003;9(2):93-8. Epub 2003/06/17.
34. Hering R, Kuritzky A. Sodium valproate in the treatment of cluster headache: an open clinical trial. *Cephalalgia : an international journal of headache*. 1989;9(3):195-8. Epub 1989/09/01.
35. Mathew NT, Ali S. Valproate in the treatment of persistent chronic daily headache. An open label study. *Headache*. 1991;31(2):71-4. Epub 1991/02/01.
36. Gallinat J, Stotz-Ingenlath G, Lang UE, et al. Panic attacks, spike-wave activity, and limbic dysfunction. A case report. *Pharmacopsychiatry*. 2003;36(3):123-6. Epub 2003/06/14.
37. Zullino DF, Khazaal Y, Hattenschwiler J, et al. Anticonvulsant drugs in the treatment of substance withdrawal. *Drugs Today (Barc)*. 2004;40(7):603-19. Epub 2004/10/29.
38. Citrome L. Schizophrenia and valproate. *Psychopharmacology bulletin*. 2003;37 Suppl 2:74-88. Epub 2004/03/17.
39. Soares KV, McGrath JJ. The treatment of tardive dyskinesia--a systematic review and meta-analysis. *Schizophrenia research*. 1999;39(1):1-16; discussion 7-8. Epub 1999/09/10.

40. Peixoto MF, Abilio VC, Silva RH, et al. Effects of valproic acid on an animal model of tardive dyskinesia. *Behavioural brain research*. 2003;142(1-2):229-33. Epub 2003/06/12.
41. Davis LL, Ryan W, Adinoff B, et al. Comprehensive review of the psychiatric uses of valproate. *Journal of clinical psychopharmacology*. 2000;20(1 Suppl 1):1S-17S. Epub 2000/01/26.
42. Salzman C. Treatment of the agitation of late-life psychosis and Alzheimer's disease. *European psychiatry : the journal of the Association of European Psychiatrists*. 2001;16 Suppl 1:25s-8s. Epub 2001/08/25.
43. Loy R, Tariot PN. Neuroprotective properties of valproate: potential benefit for AD and tauopathies. *Journal of molecular neuroscience : MN*. 2002;19(3):303-7. Epub 2003/01/24.
44. Ye L, Lippmann S. Tourette disorder treated with valproic acid. *Clinical neuropharmacology*. 2014;37(1):36-7. Epub 2014/01/18.
45. Esiobu N, Hoosein N. An assessment of the in vitro antimicrobial effects of two antiepileptic drugs--sodium valproate and phenytoin. *Antonie van Leeuwenhoek*. 2003;83(1):63-8. Epub 2003/05/21.
46. Jones-Brando L, Torrey EF, Yolken R. Drugs used in the treatment of schizophrenia and bipolar disorder inhibit the replication of *Toxoplasma gondii*. *Schizophrenia research*. 2003;62(3):237-44. Epub 2003/07/03.
47. Munts AG, Wennekes MJ, Koehler PJ. [A child with peculiar movements: Sydenham chorea]. *Nederlands tijdschrift voor geneeskunde*. 2003;147(6):257-60. Epub 2003/03/08. Een kind met merkwaardige bewegingen: chorea van Sydenham.
48. Blaheta RA, Nau H, Michaelis M, et al. Valproate and valproate-analogues: potent tools to fight against cancer. *Current medicinal chemistry*. 2002;9(15):1417-33. Epub 2002/08/14.
49. Blaheta RA, Michaelis M, Driever PH, et al. Evolving anticancer drug valproic acid: insights into the mechanism and clinical studies. *Medicinal research reviews*. 2005;25(4):383-97. Epub 2005/01/08.
50. Singh G, Driever PH, Sander JW. Cancer risk in people with epilepsy: the role of antiepileptic drugs. *Brain : a journal of neurology*. 2005;128(Pt 1):7-17. Epub 2004/12/03.
51. Romanelli F, Pomeroy C. Concurrent use of antiretrovirals and anticonvulsants in human immunodeficiency virus (HIV) seropositive patients. *Current pharmaceutical design*. 2003;9(18):1433-9. Epub 2003/05/29.
52. Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS drugs*. 2003;17(11):781-91. Epub 2003/08/19.
53. Corman CL, Leung NM, Guberman AH. Weight gain in epileptic patients during treatment with valproic acid: a retrospective study. *The Canadian journal of neurological sciences Le journal canadien des sciences neurologiques*. 1997;24(3):240-4. Epub 1997/08/01.
54. Anderson GD. Children versus adults: pharmacokinetic and adverse-effect differences. *Epilepsia*. 2002;43 Suppl 3:53-9. Epub 2002/06/13.
55. Bohan TP, Helton E, McDonald I, et al. Effect of L-carnitine treatment for valproate-induced hepatotoxicity. *Neurology*. 2001;56(10):1405-9. Epub 2001/05/29.
56. Vesta KS, Medina PJ. Valproic acid-induced neutropenia. *The Annals of pharmacotherapy*. 2003;37(6):819-21. Epub 2003/05/30.
57. Pohlmann-Eden B, Peters CN, Wennberg R, et al. Valproate induces reversible factor XIII deficiency with risk of perioperative bleeding. *Acta neurologica Scandinavica*. 2003;108(2):142-5. Epub 2003/07/16.
58. Choi TS, Doh KS, Kim SH, et al. Clinicopathological and genotypic aspects of anticonvulsant-induced pseudolymphoma syndrome. *The British journal of dermatology*. 2003;148(4):730-6. Epub 2003/05/20.

59. Bjerkedal T, Czeizel A, Goujard J, et al. Valproic acid and spina bifida. *Lancet*. 1982;2(8307):1096. Epub 1982/11/13.
60. Alsdorf R, Wyszynski DF. Teratogenicity of sodium valproate. Expert opinion on drug safety. 2005;4(2):345-53. Epub 2005/03/30.
61. Cincarova L, Zdrahal Z, Fajkus J. New perspectives of valproic acid in clinical practice. Expert opinion on investigational drugs. 2013;22(12):1535-47. Epub 2013/10/29.
62. DiLiberti JH, Farndon PA, Dennis NR, et al. The fetal valproate syndrome. *American journal of medical genetics*. 1984;19(3):473-81. Epub 1984/11/01.
63. Isojarvi JI, Laatikainen TJ, Pakarinen AJ, et al. Polycystic ovaries and hyperandrogenism in women taking valproate for epilepsy. *The New England journal of medicine*. 1993;329(19):1383-8. Epub 1993/11/04.
64. Beghi E, Bizzi A, Codegoni AM, et al. Valproate, carnitine metabolism, and biochemical indicators of liver function. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia*. 1990;31(3):346-52. Epub 1990/05/01.
65. Verrotti A, Trotta D, Morgese G, et al. Valproate-induced hyperammonemic encephalopathy. *Metabolic brain disease*. 2002;17(4):367-73. Epub 2003/02/27.
66. Sato Y, Kondo I, Ishida S, et al. Decreased bone mass and increased bone turnover with valproate therapy in adults with epilepsy. *Neurology*. 2001;57(3):445-9. Epub 2001/08/15.
67. Ecevit C, Aydogan A, Kavakli T, et al. Effect of carbamazepine and valproate on bone mineral density. *Pediatric neurology*. 2004;31(4):279-82. Epub 2004/10/07.
68. Vestergaard P, Rejnmark L, Mosekilde L. Fracture risk associated with use of antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2004;45(11):1330-7. Epub 2004/10/29.
69. Camfield PR, Bagnell P, Camfield CS, et al. Pancreatitis due to valproic acid. *Lancet*. 1979;1(8127):1198-9. Epub 1979/06/02.
70. Allen RJ, Coulter DL. Valproic acid induced pancreatitis in children. *Pediatrics*. 1980;65(6):1194-5. Epub 1980/06/01.
71. Coulter DL, Allen RJ. Pancreatitis associated with valproic acid therapy for epilepsy. *Annals of neurology*. 1980;7(1):92. Epub 1980/01/01.
72. Davis R, Peters DH, McTavish D. Valproic acid. A reappraisal of its pharmacological properties and clinical efficacy in epilepsy. *Drugs*. 1994;47(2):332-72. Epub 1994/02/01.
73. Cramer JA, Mattson RH. Valproic acid: in vitro plasma protein binding and interaction with phenytoin. *Therapeutic drug monitoring*. 1979;1(1):105-16. Epub 1979/01/01.
74. Bowdle AT, Patel IH, Levy RH, et al. Valproic acid dosage and plasma protein binding and clearance. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 1980;28(4):486-92. Epub 1980/10/01.
75. Loscher W, Nau H. Distribution of valproic acid and its metabolites in various brain areas of dogs and rats after acute and prolonged treatment. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1983;226(3):845-54. Epub 1983/09/01.
76. Loscher W, Nau H, Siemes H. Penetration of valproate and its active metabolites into cerebrospinal fluid of children with epilepsy. *Epilepsia*. 1988;29(3):311-6. Epub 1988/05/01.
77. Vajda FJ, Donnan GA, Phillips J, et al. Human brain, plasma, and cerebrospinal fluid concentration of sodium valproate after 72 hours of therapy. *Neurology*. 1981;31(4):486-7. Epub 1981/04/01.
78. Lindberger M, Tomson T, Wallstedt L, et al. Distribution of valproate to subdural cerebrospinal fluid, subcutaneous extracellular fluid, and plasma in humans: a microdialysis study. *Epilepsia*. 2001;42(2):256-61. Epub 2001/03/10.
79. Eadie MJ, Hooper WD, Dickinson RG. Valproate-associated hepatotoxicity and its biochemical mechanisms. *Medical toxicology and adverse drug experience*. 1988;3(2):85-106. Epub 1988/03/01.

80. Yu HY, Shen YZ. Concentration-dependent disposition of glucuronide metabolite of valproate. *The Journal of pharmacy and pharmacology*. 2002;54(5):633-9. Epub 2002/05/15.
81. DeVane CL. Pharmacokinetics, drug interactions, and tolerability of valproate. *Psychopharmacology bulletin*. 2003;37 Suppl 2:25-42. Epub 2003/11/19.
82. Feldman RG, Pippenger CE. The relation of anticonvulsant drug levels to complete seizure control. *Journal of clinical pharmacology*. 1976;16(1):51-9. Epub 1976/01/01.
83. Chatzistefanidis D, Georgiou I, Kyritsis AP, et al. Functional impact and prevalence of polymorphisms involved in the hepatic glucuronidation of valproic acid. *Pharmacogenomics*. 2012;13(9):1055-71. Epub 2012/07/31.
84. Meech R, Mackenzie PI. Structure and function of uridine diphosphate glucuronosyltransferases. *Clinical and experimental pharmacology & physiology*. 1997;24(12):907-15. Epub 1997/12/24.
85. Mackenzie PI, Rogers A, Treloar J, et al. Identification of UDP glycosyltransferase 3A1 as a UDP N-acetylglucosaminyltransferase. *The Journal of biological chemistry*. 2008;283(52):36205-10. Epub 2008/11/05.
86. Bosio A, Binczek E, Le Beau MM, et al. The human gene CGT encoding the UDP-galactose ceramide galactosyl transferase (cerebroside synthase): cloning, characterization, and assignment to human chromosome 4, band q26. *Genomics*. 1996;34(1):69-75. Epub 1996/05/15.
87. Ritter JK, Chen F, Sheen YY, et al. A novel complex locus UGT1 encodes human bilirubin, phenol, and other UDP-glucuronosyltransferase isozymes with identical carboxyl termini. *The Journal of biological chemistry*. 1992;267(5):3257-61. Epub 1992/02/15.
88. Gong QH, Cho JW, Huang T, et al. Thirteen UDPglucuronosyltransferase genes are encoded at the human UGT1 gene complex locus. *Pharmacogenetics*. 2001;11(4):357-68. Epub 2001/07/04.
89. Mackenzie PI, Bock KW, Burchell B, et al. Nomenclature update for the mammalian UDP glycosyltransferase (UGT) gene superfamily. *Pharmacogenetics and genomics*. 2005;15(10):677-85. Epub 2005/09/06.
90. Riedy M, Wang JY, Miller AP, et al. Genomic organization of the UGT2b gene cluster on human chromosome 4q13. *Pharmacogenetics*. 2000;10(3):251-60. Epub 2000/05/10.
91. Soars MG, Smith DJ, Riley RJ, et al. Cloning and characterization of a canine UDP-glucuronosyltransferase. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2001;391(2):218-24. Epub 2001/07/05.
92. Ebner T, Burchell B. Substrate specificities of two stably expressed human liver UDP-glucuronosyltransferases of the UGT1 gene family. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1993;21(1):50-5. Epub 1993/01/01.
93. Jin C, Miners JO, Lillywhite KJ, et al. Complementary deoxyribonucleic acid cloning and expression of a human liver uridine diphosphate-glucuronosyltransferase glucuronidating carboxylic acid-containing drugs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1993;264(1):475-9. Epub 1993/01/01.
94. Sakaguchi K, Green M, Stock N, et al. Glucuronidation of carboxylic acid containing compounds by UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2004;424(2):219-25. Epub 2004/03/30.
95. Argikar UA, Remmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009;37(1):229-36. Epub 2008/10/08.
96. Izukawa T, Nakajima M, Fujiwara R, et al. Quantitative analysis of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A and UGT2B expression levels in human livers. *Drug*

metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 2009;37(8):1759-68. Epub 2009/05/15.

97. Cheng Z, Radomska-Pandya A, Tephly TR. Studies on the substrate specificity of human intestinal UDP- glucuronosyltransferases 1A8 and 1A10. Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals. 1999;27(10):1165-70. Epub 1999/09/25.

ΕΙΔΙΚΟ ΜΕΡΟΣ

Κεφάλαιο 4. Φαρμακογενετική του βαλπροϊκού οξέος



1. ΣΤΟΧΟΙ – ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ

1.1. ΠΡΩΤΕΥΩΝ ΣΤΟΧΟΣ

Πρωτεύων στόχος της παρούσας μελέτης επιπολασμού (cross-sectional) ήταν η ανίχνευση σχέσεων μεταξύ της χορηγούμενης δοσολογίας βαλπροϊκού οξέος, των επιπέδων του στο αίμα ασθενών που βρίσκονται υπό θεραπεία με αυτό και του γονότυπου των γονιδίων *UGT1A6* και *UGT2B7* ως προς τους πολυμορφισμούς rs6759892, rs2070959 και rs1105879 του πρώτου γονιδίου και του rs7439366 του δευτέρου γονιδίου, οι οποίοι πιθανώς συσχετίζονται με αλλαγές της δραστηριότητας των ενζύμων αυτών.

1.2. ΔΕΥΤΕΡΕΥΟΝΤΕΣ ΣΤΟΧΟΙ

Οι δευτερεύοντες στόχοι είναι η μελέτη της επίδρασης των παρακάτω παραγόντων στην σχέση των μελετούμενων πολυμορφισμών και του επιπέδου στο αίμα του βαλπροϊκού οξέος. Οι παράγοντες αυτοί είναι:

- Η ηλικία
- Το φύλο
- Το σωματικό βάρος των ασθενών
- Συνδυασμοί των παραπάνω παραγόντων

2. ΥΛΙΚΟ ΜΕΛΕΤΗΣ

2.1. ΚΡΙΤΗΡΙΑ ΕΝΤΑΞΗΣ ΚΑΙ ΑΠΟΚΛΕΙΣΜΟΥ ΑΣΘΕΝΩΝ

Τα κριτήρια ένταξης των ασθενών ήταν τα παρακάτω:

- Ενήλικες (≥ 16 ετών) και ανήλικοι (< 16 ετών) ασθενείς υπό θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ που νοσηλεύθηκαν στην Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ή παρακολουθούνται στο Εξωτερικό Ιατρείο Επιληψίας της Νευρολογικής Κλινικής ή το Παιδονευρολογικό Ιατρείο της Παιδιατρικής Κλινικής
- Διάρκεια θεραπείας με βαλπροϊκό οξύ άνω των 5 χρόνων ημιζωής (> 3 ημερών)
- Έγγραφη ενημερωμένη συναίνεση των ασθενών ή των κηδεμόνων των ανηλίκων συμμετεχόντων.

Τα κριτήρια αποκλεισμού των ασθενών ήταν τα παρακάτω

- Γνωστή ηπατική ή νεφρική ανεπάρκεια
- Διαταραχές ή επεμβάσεις γαστρεντερικού συστήματος με δυνατότητα μείωσης της απορρόφησης του βαλπροϊκού οξέος
- Μη συμμόρφωση με τη χορηγούμενη θεραπεία
- Αυξημένοι χρόνοι πήξεως (INR > 1.20) ή τιμές κρεατινίνης (> 1.20 mg/dl) υποδηλωτικές πιθανής ηπατικής ή νεφρικής ανεπάρκειας
- Ενεργός ηπατική νόσος ή αυξημένες τιμές ALT, AST, gGT (x5 φυσιολογικών τιμών)
- Συγχορήγηση αντιεπιληπτικών ουσιών με γνωστή δράση επαγωγής ηπατικών ενζύμων

2.2. ΑΣΘΕΝΕΙΣ

Στη μελέτη εντάχθηκαν 134 ασθενείς υπό θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ, οι οποίοι νοσηλεύτηκαν στη Νευρολογική Κλινική του Πανεπιστημιακού Νοσοκομείου Ιωαννίνων ή επισκέφθηκαν το Εξωτερικό Ιατρείο Επιληψίας της Νευρολογικής Κλινικής ή το Παιδονευρολογικό Ιατρείο της Παιδιατρικής Κλινικής στο διάστημα 2011-2013. Οι ασθενείς (ή οι κηδεμόνες τους) ενημερώθηκαν για τους στόχους της μελέτης και συναίνεσαν ενυπογράφως για τη συμμετοχή τους σε αυτή (Εικ. 1).

Για κάθε ασθενή συμπληρώθηκε μια φόρμα στην οποία περιλαμβάνονταν οι εξής πληροφορίες:

- Δημογραφικά στοιχεία
- Ανθρωπομετρικά στοιχεία (βάρος, ύψος και υπολογισμός BMI σε ενήλικες)
- Ιστορικό νόσου (τύπος και συχνότητα κρίσεων)
- Ιστορικό θεραπειών (συγχορηγούμενες φαρμακευτικές θεραπείες, τρέχουσα δόση, χρονικό διάστημα λήψης τρέχουσας δόσης)

Ακολούθως, κάθε ασθενής υπεβλήθη σε αιμοληψία σε ώρα που αντιστοιχούσε στη στιγμή λήψης της πρωινής δόσης της αγωγής με βαλπροϊκό οξύ και προτού λάβει αυτή. Δείγμα αίματος διατηρήθηκε σε θερμοκρασία $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ για μελλοντική εξαγωγή DNA και προσδιορισμό των μελετούμενων γονοτύπων, ενώ διεξήχθησαν και οι παρακάτω αιματολογικές και βιοχημικές εξετάσεις:

- Αιματολογικός έλεγχος (Ht, Hb, Wbc)
- Ηπατικός έλεγχος (AST, ALT, γGT)
- Νεφρικός έλεγχος (ουρία, κρεατινίνη)
- Ηλεκτρολύτες (K^+ , Na^+ , Ca^+)
- Αλβουμίνη πλάσματος
- Παράμετροι φλεγμονής (CRP)
- Πηκτικότητα (PT, aPTT, PT/INR)
- Προσδιορισμός επιπέδων βαλπροϊκού οξέος

ΈΝΤΥΠΟ ΣΥΓΚΑΤΑΘΕΣΗΣ ΚΑΤΟΠΙΝ ΕΝΗΜΕΡΩΣΗΣ

Νευρολογική Κλινική Περιφερειακού Πανεπιστημιακού Γενικού Νοσοκομείου Ιωαννίνων

Μεταβολισμός του Βαλπροϊκού Οξέος

Ενημέρωση

Το βαλπροϊκό οξύ αποτελεί το πιο συχνά χορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο σε ενήλικες και παιδιά. Εισήλθε στην κλινική πράξη τη δεκαετία του 1960 και χρησιμοποιείται κυρίως για τον έλεγχο των επιληπτικών κρίσεων και αποτελεί αποτελεσματικό φάρμακο για όλες τις μορφές των κρίσεων, με ιδιαίτερη αξία στις ιδιοπαθείς γενικευμένες κρίσεις. Δεδομένης της συχνότητας των παθήσεων αυτών στην κοινότητα, γίνεται κατανοητό πως το βαλπροϊκό οξύ αποτελεί ένα ευρέως χρησιμοποιούμενο φάρμακο.

Η ανταπόκριση ενός ασθενούς στην ουσία, δηλαδή ο έλεγχος των επιληπτικών κρίσεων, εξαρτάται, μεταξύ άλλων και από το επίπεδο της ουσίας στο αίμα. Από αυτό εξαρτάται επίσης και η εμφάνιση διαφόρων παρενεργειών, όπως η ηπατοτοξικότητα, μια σπάνια, αλλά δυνητικά θανατηφόρος επιπλοκή.

Συγκατάθεση

Έχοντας ενημερωθεί επαρκώς, συναινώ στη λήψη αίματος, το οποίο θα χρησιμοποιηθεί για εξαγωγή DNA και προσδιορισμό των γονοτύπων γονιδίων που σχετίζονται με την πάθησή μου, και μόνο για αυτό. Τα δεδομένα αυτά είναι αυστηρά προσωπικά, θα τηρηθεί η ανωνυμία και η εμπιστευτικότητά και δε θα περιέλθουν σε τρίτους, πέραν της ερευνητικής ομάδας.

Το επίπεδο της ουσίας στο αίμα καθορίζεται από διάφορους παράγοντες. Σημαντικό ρόλο παίζει ο ηπατικός μεταβολισμός της ουσίας, δηλαδή ο τρόπος και ο ρυθμός με τον οποίο η ενεργός ουσία μετατρέπεται σε ανενεργούς μεταβολίτες και απομακρύνεται από την κυκλοφορία. Στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος εμπλέκονται δύο σημαντικά γονίδια, τα UGT1A6 και UGT2B7. Η γνώση των παραλλαγών των γονιδίων αυτών και ο τρόπος με τον οποίον αυτές επιδρούν στα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα θα βοηθήσει στο ακριβέστερο καθορισμό της απαιτούμενης για τον έλεγχο της νόσου δόσης, αλλά και στην πρόβλεψη πιθανών παρενεργειών.

Με τη λήψη αίματος είναι δυνατός ο προσδιορισμός των ανωτέρω γονιδίων και η μελέτη της σχέσης τους με τα επίπεδα του βαλπροϊκού οξέος.

Εικόνα 1. Έντυπο συγκατάθεσης κατόπιν ενημέρωσης για τους συμμετέχοντες στη μελέτη ή τους κηδεμόνες τους.

3. ΜΟΡΙΑΚΗ ΜΕΘΟΔΟΣ

Οι πολυμορφισμοί που μελετήθηκαν στην παρούσα μελέτη είναι οι εξής:

- Οι πολυμορφισμοί 19T>G, 541A>G, 552A>C του γονιδίου UGT1A6
- Ο πολυμορφισμός 802T>C του γονιδίου UGT2B7

Η πειραματική πορεία που ακολουθήθηκε, περιλαμβάνει:

1. Απομόνωση DNA από λευκά αιμοσφαίρια περιφερικού αίματος.
2. Ενίσχυση των επιθυμητών αλληλουχιών, που περιέχουν τους αντίστοιχους πολυμορφισμούς, με τη μέθοδο της αλυσιδωτής αντίδρασης της πολυμεράσης (Polumerase Chain Reaction, PCR).
3. Πέψη των προϊόντων της αντίδρασης PCR με κατάλληλες περιοριστικές ενδονουκλεάσες και προσδιορισμός των μοριακών παραλλαγών των πολυμορφισμών έπειτα από ηλεκτροφόρηση των προϊόντων πέψης σε πήκτη αγαρόζης.

3.1. ΕΞΑΓΩΓΗ DNA

Το προς εξέταση γενετικό υλικό λαμβάνεται από αίμα, προκειμένου να γίνει η απομόνωση του DNA από τα περιφερικά λευκοκύτταρα. Ειδικότερα, η εξαγωγή έγινε με τη χρήση του QIAamp® DNA Blood Mini Kit της εταιρείας Qiagen, ακολουθώντας επακριβώς το προτεινόμενο από τον κατασκευαστή πρωτόκολλο:

1. Προσθήκη 20μl πρωτεάσης (πρωτεϊνάση K) σε σωληνάριο των 1,5 ml.
2. Προσθήκη 200μl δείγματος (περιφερικό αίμα) στο ίδιο σωληνάριο.
3. Προσθήκη 200μl ρυθμιστικού διαλύματος AL. Ανάδευση για 15 sec με χρήση αναδευτήρα (vortex).
4. Επώαση για 10 min στους 56 °C .
5. Σύντομη φυγοκέντρηση (spin) για απομάκρυνση σταγονιδίων από το πώμα του σωληναρίου.
6. Προσθήκη 200μl αιθανόλης (96-100%) και ανάδευση με χρήση αναδευτήρα (vortex) για 15 sec. Σύντομη φυγοκέντρηση (spin) για απομάκρυνση σταγονιδίων από το πώμα του σωληναρίου.

7. Μεταφορά του μείγματος από το βήμα 6 στη στήλη διαχωρισμού, η οποία τοποθετείται σε σωληνάριο συλλογής των 2ml. Φυγοκέντρηση για 1 min σε 8.000 rpm. Απόρριψη του σωληναρίου συλλογής και τοποθέτηση της στήλης σε νέο.
8. Προσθήκη 500μl ρυθμιστικού διαλύματος AW1 στη στήλη διαχωρισμού και φυγοκέντρηση για 1min σε 8.000 rpm. Απόρριψη του σωληναρίου συλλογής και τοποθέτηση της στήλης σε νέο.
9. Προσθήκη 500μl ρυθμιστικού διαλύματος AW2 στη στήλη διαχωρισμού και φυγοκέντρηση για 3 min σε 14.000 rpm. Απόρριψη του σωληναρίου συλλογής και τοποθέτηση της στήλης σε νέο.
10. Φυγοκέντρηση για 1 min σε 14.000 rpm, για απομάκρυνση τυχόν εναπομείναντος διαλύματος AW2. Απόρριψη του σωληναρίου συλλογής και τοποθέτηση της στήλης σε νέο σωληνάριο των 1,5 ml.
11. Προσθήκη στη στήλη διαχωρισμού 120μl ρυθμιστικού διαλύματος AE. Επώαση σε θερμοκρασία δωματίου (15-25 °C) για 1 min. Ακολουθεί φυγοκέντρηση για 1 min σε 8.000 rpm.
12. Απόρριψη της στήλης διαχωρισμού και αποθήκευση του σωληναρίου με το επιθυμητό προϊόν (γενωμικό DNA).

3.2. PCR

3.2.1 Αρχές PCR

Η τεχνική της αλυσιδωτής αντίδρασης πολυμεράσης (PCR) εφευρέθηκε από τον K. Mullis το 1983 στην Καλιφόρνια και πρόκειται για μία ενζυμική μέθοδο σύνθεσης γονιδιακού DNA. Με την τεχνική αυτή αντιγράφεται *in vitro*, κατά εκατομμύρια φορές και εκθετικά, μία συγκεκριμένη αλληλουχία νουκλεοτιδίων οποιασδήποτε προέλευσης. Η μέθοδος αυτή διακρίνεται για την ευαισθησία και τη μεγάλη ταχύτητα με την οποία γίνεται η αντιγραφή.

Η μέθοδος PCR βασίζεται στη χρήση του ενζύμου της DNA πολυμεράσης, η οποία απομονώνεται από θερμοφιλο βακτήριο και είναι ανθεκτική σε υψηλές θερμοκρασίες (90-98⁰C), για τον πολλαπλασιασμό ενός εκμαγείου DNA σε επανειλημμένους

κύκλους αντιγραφής. Το ένζυμο καθοδηγείται στην αλληλουχία, που επιδιώκεται να αντιγραφεί, από oligονουκλεοτίδια που δρουν ως εκκινητές (primers) τα οποία υβριδοποιούνται στο 5' άκρο και των δύο συμπληρωματικών αλυσίδων του εκμαγείου της επιθυμητής αλληλουχίας του DNA και καθορίζουν το τμήμα του DNA που θα αντιγραφεί, σε κατεύθυνση 5'→3'. Οι εκκινητές σχεδιάζονται έτσι ώστε καθένας να είναι συμπληρωματικός με την αλληλουχία ενός κλώνου της δίκλωνης αλυσίδας του DNA της επιλεγμένης περιοχής.

Αναλυτικότερα, η PCR αποτελείται από τρία στάδια:

1. Στάδιο αποδιάταξης του DNA (denaturation)

Στο στάδιο αυτό γίνεται αποδιάταξη του DNA που έχει απομονωθεί από το δείγμα με αύξηση της θερμοκρασίας της αντίδρασης στους 92-96 °C. Με αυτό τον τρόπο σπάνε οι δεσμοί υδρογόνου που συγκρατούν τις δύο αλυσίδες της διπλής έλικας του DNA και το DNA αποδιατάσσεται σε μονόκλωνο.

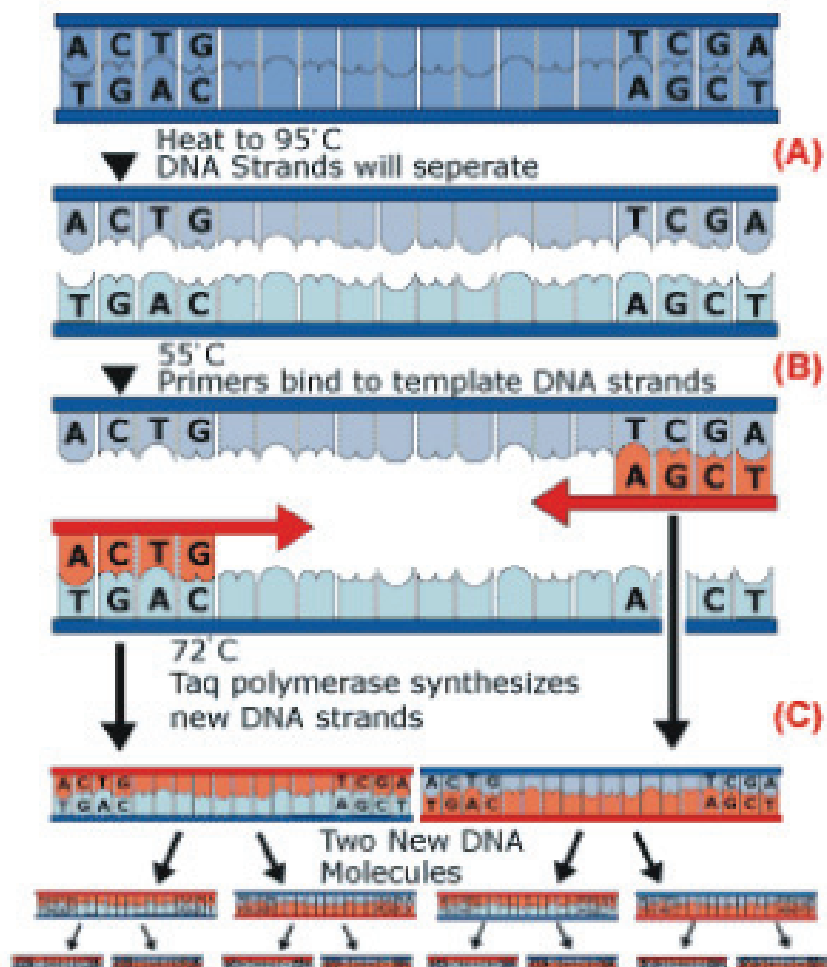
2. Στάδιο υβριδισμού των εκκινητών με την αλληλουχία του γενωμικού DNA.

Το στάδιο αυτό επιτυγχάνεται με μείωση της θερμοκρασίας της αντίδρασης, συνήθως στους 50 – 65 °C. Οι εκκινητές είναι συνθετικά oligονουκλεοτίδια, συνήθως μήκους 18-30 βάσεων και αποτελούνται από μη συμπληρωματικές αλληλουχίες, με αποτέλεσμα να μην υβριδίζονται μεταξύ τους, αλλά με τις συμπληρωματικές αλληλουχίες του DNA. Η θερμοκρασία αυτού του σταδίου είναι χαρακτηριστική και υπολογίζεται σύμφωνα με τη θερμοκρασία τήξης των εκκινητών.

3. Στάδιο επιμήκυνσης – σύνθεσης νέου DNA (extension).

Στο στάδιο αυτό πραγματοποιείται επιμήκυνση των συμπληρωματικών κλώνων του DNA με επέκταση του 3' άκρου των εκκινητών με τη βοήθεια του ενζύμου DNA πολυμεράση (Taq DNA Polymerase). Το συγκεκριμένο ένζυμο είναι ανθεκτικό στις υψηλές θερμοκρασίες και μιμείται τον τρόπο με τον οποία τα ένζυμα του κυτταρικού πυρήνα διπλασιάζουν το DNA προκειμένου το κύτταρο να προχωρήσει σε μίτωση. Μπορεί να συνθέσει περίπου 2.000 νουκλεοτίδια/λεπτό.

Σε μία τυπική αντίδραση PCR ο κύκλος αποδιάταξης, υβριδισμού και σύνθεσης νέου DNA επαναλαμβάνεται συνήθως 30 – 40 φορές. η αντίδραση πραγματοποιείται σε ένα διάλυμα που αποτελείται από το DNA, το κατάλληλο ζεύγος εκκινητών, ιόντα μαγνησίου, ισομοριακό μείγμα των τεσσάρων δεοξυριβοτριφωσφορικών νουκλεοτιδίων (dNTPs: dATP, dCTP, dGTP, dTTP).



Για την επιτυχή πορεία των πειραμάτων είναι αναγκαίος ο καθαρισμός του χώρου εργασίας, των πιπετών που χρησιμοποιούνται και των χεριών με αιθανόλη για να αποφεύγονται επιμολύνσεις των δειγμάτων. Χρησιμοποιούνται μόνο αποστειρωμένα tips και tubes.

3.2.2 Παρασκευή μείγματος PCR

Οι εκκινητές που χρησιμοποιήθηκαν (σύμφωνα με τη διεθνή βιβλιογραφία) για τα δύο γονίδια και τους αντίστοιχους πολυμορφισμούς δίνονται στον παρακάτω πίνακα:

Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Πρόσθιος εκκινητής	Ανάστροφος εκκινητής
UGT1A6	rs6759892 - 19T>G	5'GATTTGGAG AGTGAAA CTTT 3'	5'CAGGCACCACCACTACA ATCTC 3'
	rs2070959 - 541A>G	5'CTTTAAGGA GAGCAAGTTT GATG 3'	5'CCACTCGTTGGGAAAAA GTC 3'
	rs1105879 - 552A>C	5'CTTTAAGGA GAGCAAGTTT GATG 3'	5'CCACTCGTTGGGAAAAA GTC 3'
UGT2B7	rs7439366 - 802T>C	5'GTCCGTATG CTACTATTGA AGC 3'	5'TTGTGCTAATCCCTTTGT AAAT 3'

Τα αντιδραστήρια που χρησιμοποιήθηκαν για μία αντίδραση PCR, καθώς και οι αντίστοιχες συγκεντρώσεις, συνοψίζονται στον παρακάτω πίνακα:

	UGT1A6 rs6759892 - 19T>G	UGT1A6 rs2070959 - 541A>G rs1105879 - 552A>C	UGT2B7 rs7439366 - 802T>C
Αντιδραστήριο	Ποσότητα	Ποσότητα	Ποσότητα
DNA (50 – 100 ng)	2 µl	2 µl	2 µl
Ρυθμιστικό διάλυμα (500mM KCl, 200mM Tris – HCl, pH=8,4)	2,5 µl	2,5 µl	2,5 µl
dNTPs (ισομοριακό μείγμα dATP, dCTP, dGTP, dTTP)	2,5 µl	2,5 µl	2,5 µl
Ιόντα μαγνησίου (MgCl ₂)	2 µl	1 µl	2 µl
Εκκινητής (forward)	2 µl	2 µl	2 µl
Εκκινητής (reverse)	2 µl	2 µl	2 µl
Taq DNA πολυμεράση (1 U/µl)	0,25 µl	0,25 µl	0,25 µl
Δις-απεσταγμένο και αποστειρωμένο νερό	Μέχρι τελικού όγκου 25µl		

3.2.3 Πέψη με περιοριστικές ενδονουκλεάσες

Οι περιοριστικές ενδονουκλεάσες είναι ένζυμα που αναγνωρίζουν ειδικές αλληλουχίες δίκλωνου DNA και κόβουν το μόριο μέσα ή κοντά στην αλληλουχία αναγνώρισης. Η αλληλουχία αναγνώρισης είναι συνήθως 4 – 8 νουκλεοτίδια σε μέγεθος και είναι παλίνδρομες, δηλαδή διαβάζονται το ίδιο και από τις δύο κατευθύνσεις του DNA. Ένας πολυμορφισμός μπορεί να εξαλείψει ή να δημιουργήσει μία περιοριστική θέση αναγνώρισης. Έτσι, επιλεγμένες περιοχές του DNA με το μελετημένο πολυμορφισμό, αφού ενισχυθούν, επωάζονται με συγκεκριμένα ένζυμα περιορισμού, ειδικά για τον πολυμορφισμό.

Τα αποτελέσματα της πέψης προκύπτουν μετά από ηλεκτροφόρηση, όπου θα δημιουργηθούν τμήματα DNA διαφορετικού μεγέθους και με αυτό τον τρόπο πραγματοποιείται η ταυτοποίηση του πολυμορφισμού.

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται τα περιοριστικά ένζυμα που χρησιμοποιήθηκαν για τα συγκεκριμένα γονίδια και τους υπό μελέτη πολυμορφισμούς, καθώς και οι αρχικές τους συγκεντρώσεις.

Γονίδιο	Πολυμορφισμός	Ένζυμο
UGT1A6	rs6759892 - 19T>G	HhaI
	rs2070959 - 541A>G	NsiI
	rs1105879 - 552A>C	BbvI
UGT2B7	rs7439366 - 802T>C	BtsCI

Τα προϊόντα PCR επωάστηκαν ολονύκτια με τις αντίστοιχες περιοριστικές ενδονουκλεάσες (BioLabs Inc, New England) στους 37 °C.

Οι συνθήκες πέψης με τα ένζυμο *HhaI* είναι οι ακόλουθες:

Προϊόν PCR	5μl
Ρυθμιστικό διάλυμα (50mM potassium acetate, 20mM Tris-acetate, 10mM magnesium acetate, 1mM DTT) pH=7.9	1μl
HhaI (20.000 U/ml)	0,5μl
BSA	0,1μl
Δις-απεσταγμένο και αποστειρωμένο νερό μέχρι τελικού όγκου 10μl	3,4 μl

Οι συνθήκες πέψης με τα ένζυμο *NsiI* είναι οι ακόλουθες:

Προϊόν PCR	5μl
Ρυθμιστικό διάλυμα (100mM NaCl, 50mM Tris-HCl, 10mM MgCl ₂ , 1mM DTT) pH=7.9	1μl
NsiI (10.000 U/ml)	0,5μl
Δις-απεσταγμένο και αποστειρωμένο νερό μέχρι τελικού όγκου 10μl	3,5 μl

Οι συνθήκες πέψης με τα ένζυμο *BbvI* είναι οι ακόλουθες:

Προϊόν PCR	5μl
Ρυθμιστικό διάλυμα (100mM NaCl, 50mM Tris-HCl, 10mM MgCl ₂ , 1mM DTT) pH=7.9	1μl
BbvI (2.000 U/ml)	2μl
Δις-απεσταγμένο και αποστειρωμένο νερό μέχρι τελικού όγκου 10μl	2μl

Οι συνθήκες πέψης με τα ένζυμο *BtsCI* είναι οι ακόλουθες:

Προϊόν PCR	10μl
Ρυθμιστικό διάλυμα (50mM potassium acetate, 20mM Tris-acetate, 10mM magnesium acetate, 1mM DTT) pH=7.9	2μl
BtsCI (20.000 U/ml)	1μl
Δις-απεσταγμένο και αποστειρωμένο νερό μέχρι τελικού όγκου 20μl	7 μl

3.2.4. Πρόγραμμα κυκλοποίησης

Αρχική αποδιάταξη στους 95 °C για 5 λεπτά

Αποδιάταξη (denature):	95 °C για 30 δευτερόλεπτα
Υβριδισμός (annealing):	65 °C για 30 δευτερόλεπτα για <i>UGT1A6 rs6759892 - 19T>G</i> 56 °C για 30 δευτερόλεπτα για <i>UGT1A6 rs2070959 - 541A>G</i> και <i>rs1105879 - 552A>C</i> 53 °C για 30 δευτερόλεπτα για <i>UGT2B7 rs7439366 - 802T>C</i>
Σύνθεση (extension):	72 °C για 1:30 λεπτό

Η αποδιάταξη, ο υβριδισμός και η σύνθεση του DNA επαναλαμβάνεται για 29 κύκλους και η αντίδραση ολοκληρώνεται με την επέκταση του DNA στους 72 °C για 10 λεπτά.

Ο αυτόματος θερμικός κυκλοποιητής που χρησιμοποιήθηκε είναι ο PTC-200 (Peltier Effect Cycling, MJ RESEARCH, Inc, USA).

3.3. ΗΛΕΚΤΡΟΦΟΡΗΣΗ ΣΕ GEL ΑΓΑΡΟΖΗ

3.3.1. Αρχές Ηλεκτροφόρησης σε GEL αγαρόζης

Η ηλεκτροφόρηση αγαρόζης είναι μια τεχνική η οποία προσφέρεται για το διαχωρισμό μακρομορίων – ειδικά νουκλεϊκών οξέων – που διαφέρουν σε μέγεθος, φορτίο, μοριακό βάρος και διαμόρφωση. Η τεχνική βασίζεται στο γεγονός ότι τα φορτισμένα μόρια, όταν τοποθετούνται σε ένα ηλεκτρικό πεδίο, μεταναστεύουν είτε προς το θετικό πόλο (κάθοδος) είτε προς τον αρνητικό πόλο (άνοδος), ανάλογα με το φορτίο τους. Τα νουκλεϊκά οξέα έχουν αρνητικό φορτίο εξαιτίας του φωσφορικού άλατος που υπάρχει σε κάθε νουκλεοτίδιο και γι' αυτό μεταναστεύουν προς την κάθοδο.

Η αγαρόζη είναι ένας φυσικός πολυσακχαρίτης που εξάγεται από φύκια. Διατίθεται σε σκόνη και διαλύεται σε ρυθμιστικό διάλυμα (π.χ. TBE). Χρησιμοποιείται συνήθως σε συγκεντρώσεις από 0,5% ως 3,5%. Όσο υψηλότερη η συγκέντρωση αγαρόζης τόσο δύσκολότερα μετακινούνται τα μακρομόρια εντός της πηκτής.

Στην ηλεκτροφόρηση σε αγαρόζη, η πηκτική λειτουργεί ως μοριακός ηθμός καθιστώντας ευκολότερο το διαχωρισμό μορίων DNA. Τα μόρια DNA με διαφορετικό μέγεθος διαχωρίζονται καθώς αυτά αναγκάζονται να κινηθούν μέσω της πηκτής, όταν εφαρμόζεται εξωτερική τάση. Τα μόρια που είναι μικρά σε σχέση με τους πόρους της πηκτής μετακινούνται εύκολα δια μέσου της πηκτής, ενώ τα μεγάλα μόρια (>20KB) μένουν σχεδόν αμετακίνητα. Μόρια ενδιάμεσου μεγέθους μετακινούνται με διαφορετικές ταχύτητες.

Οι παράγοντες που επηρεάζουν την ταχύτητα κίνησης και επομένως την απόσταση που διανύουν τα μόρια μέσα στο πήκτωμα είναι:

1. Το μέγεθος του DNA ή RNA (αντιστρόφως ανάλογη).
2. Η συγκέντρωση της αγαρόζης (αύξηση της συγκέντρωσης της αγαρόζης, μειώνει την ταχύτητα μετανάστευσης και επιτρέπει το διαχωρισμό μικρότερων μορίων).
3. Η δομή των μορίων (κυκλικά, γραμμικά).

4. Τη διαφορά του ηλεκτροφορητικού πεδίου. Σε χαμηλή τάση ρεύματος η κινητικότητα του γραμμικού DNA είναι ανάλογη της τάσης, ενώ η δυνατότητα διαχωρισμού ελαττώνεται όταν αυξάνεται η τάση του ρεύματος.

Οι ζώνες του DNA σε πηκτή αγαρόζης δε φαίνονται παρά μόνο με ειδική σήμανση. Μια ευαίσθητη μέθοδος βαφής του DNA είναι η έκθεσή του στη χρωστική βρωμιούχο αιθίδιο, μια αρωματική χημική ουσία που προσδέεται μεταξύ των ζευγών βάσεων στη διπλή έλικα, η οποία φθορίζει κάτω από υπεριώδες φως μόνο όταν συνδέεται με το DNA.

3.3.2. Προετοιμασία GEL Αγαρόζης 3%

Η αξιολόγηση των αντιδράσεων έγινε σε πήκτωμα αγαρόζης 3% σε διάλυμα 1xTBE (89mM Tris – HCl, 89mM Boric acid, 2,5mM EDTA pH=8.0), εμπλουτισμένο με 0,5mg/ml βρωμιούχου αιθιδίου, χρωστική που δημιουργεί σύμπλοκο με το DNA και φθορίζει υπό την επίδραση υπεριώδους ακτινοβολίας.

3.3.3. Ηλεκτροφόρηση δειγμάτων

Η συσκευή ηλεκτροφόρησης που χρησιμοποιήθηκε ήταν η THERMO EC CLASSICTM .

3.3.4. Εξέταση αποτελεσμάτων

Μετά την ηλεκτροφόρηση ακολουθεί ανάγνωση και φωτογράφιση των ηλεκτροφορητικών ζωνών σε υπεριώδες φως.

4. ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΜΟΣ ΑΛΛΗΛΙΩΝ

Για τον χαρακτηρισμό των αλληλίων των γονιδίων *UGT1A6* και *UGT2B7* χρησιμοποιήθηκε η παρακάτω τυποποίηση, σύμφωνα με τη βιβλιογραφία. Τα αλλήλια περιέχουν και άλλους πολυμορφισμούς πέραν των εδώ αναφερόμενων, που ωστόσο παραλείπονται για λόγους σαφήνειας. Παρομοίως, για το *UGT2B7* έχουν αναφερθεί στην βιβλιογραφία σπανιότερα αλλήλια (*3, *4), με άλλους πολυμορφισμούς, που εδώ παραλείπονται για τους ίδιους λόγους. Με τονισμένη γραμματοσειρά σημειώνονται οι διαφορές από το wild-type αλλήλιο.

	UGT1A6	UGT2B7
*1 (wild-type)	19T, 541A, 552A	802C
*2	19G, 541G, 552C	802T
*3	19G, 541A, 552A	
*4	19G, 541A, 552C	
*5	195, 541G, 552C	
*6	19G, 541G, 552C	
*7	19G, 541G, 552C	
*8	19A, 541G, 552C	
*9	19T, 541A, 552C	

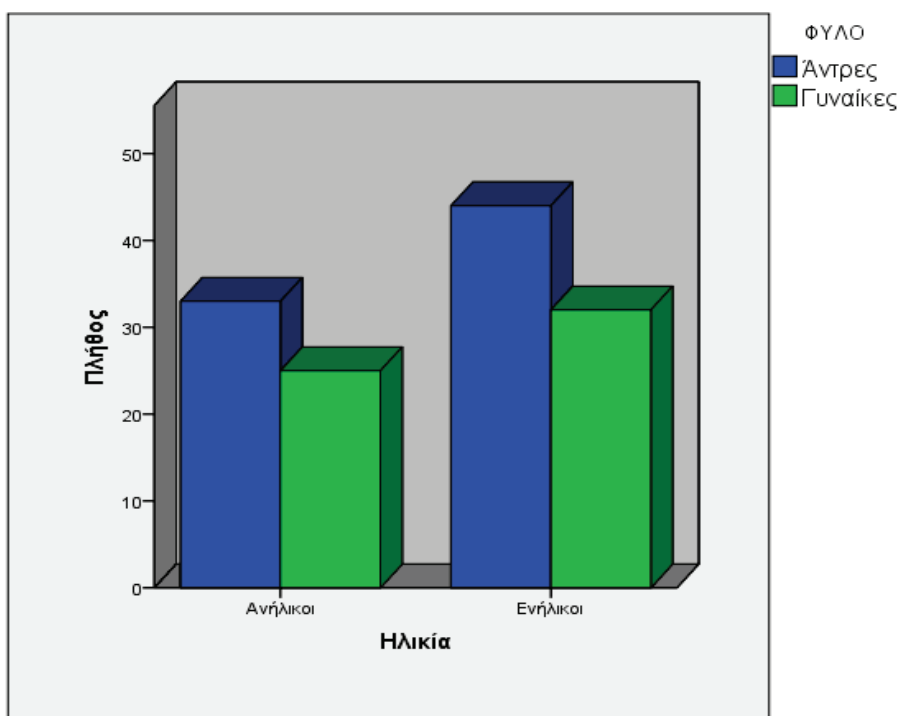
5. ΣΤΑΤΙΣΤΙΚΗ ΑΝΑΛΥΣΗ

Ακολούθησε συσχέτιση των μοριακών, εργαστηριακών και κλινικών στοιχείων και επεξεργασία των αποτελεσμάτων. Η ομοιογένεια του κλειστού γεωγραφικά πληθυσμού της Ηπείρου εξυπηρέτησε τους σκοπούς της μελέτης για την εξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων σχετικά με την συχνότητα και την επίπτωση των μελετούμενων πολυμορφισμών στον ηπατικό μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, καθώς και τον ρόλο των υπόλοιπων παραμέτρων στη διαμόρφωση της συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα των ασθενών. Τιμές $p < 0,05$ θεωρήθηκαν ως στατιστικά σημαντικές. Σε όλες τις αναλύσεις χρησιμοποιήθηκε το στατιστικό πρόγραμμα IBM SPSS 20.0.

6. ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΑ

* **ΣΗΜΕΙΩΣΗ:** Σε όλο το κείμενο χρησιμοποιείται η διάκριση ανηλίκων και ενηλίκων ασθενών. Υπενθυμίζεται ότι ως ανήλικοι θεωρούνται οι ασθενείς <16 ετών, ενώ ως ενήλικοι οι ασθενείς ≥ 16 ετών. Επίσης, για τη διάκριση των ασθενών ως προς το φύλο, χρησιμοποιούνται οι όροι άντρες και γυναίκες (αντί για άρρενες και θήλεα). Η χρήση των όρων αυτών δεν αναφέρεται μόνο σε ενήλικες ασθενείς, αλλά και σε ανήλικους και υποδηλώνει μόνο το φύλο και όχι την ηλικία.

Γενικά Χαρακτηριστικά: Από τους 134 ασθενείς οι 77 ήταν άντρες και οι 57 γυναίκες. Ο μέσος όρος ηλικίας σε κάθε ομάδα ήταν τα 25 έτη στους άνδρες και τα 23,2 στις γυναίκες. Θέτοντας ως όριο διάκρισης ενηλίκων και ανηλίκων ασθενών τα 16 έτη, στη μελέτη συμπεριλήφθησαν 58 ανήλικοι και 76 ενήλικοι ασθενείς (Εικ. 2). Ο μέσος όρος και τα όρια των ηλικιών στην κάθε υποομάδα δίνονται στο Πίνακα 1.



Εικόνα 2. Ομαδοποίηση κατά φύλο στις υποομάδες ανηλίκων και ενηλίκων ασθενών.

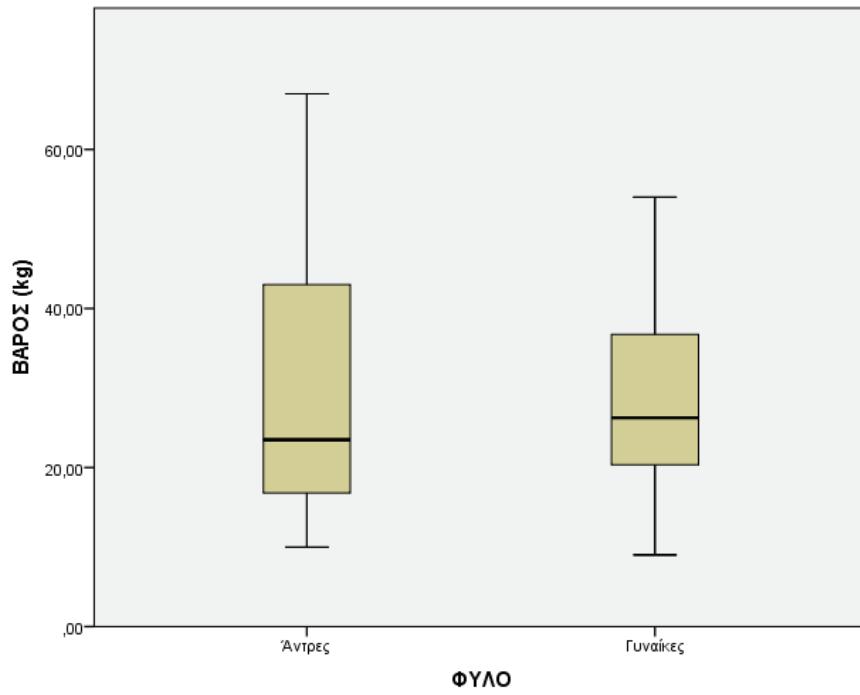
ΠΙΝΑΚΑΣ 1. Μέση ηλικία (σε έτη) και εύρος αυτής στις υποομάδες ανηλίκων και ενηλίκων ασθενών.				
Ηλικία	N	Μέση ηλικία ±SD (έτη)	Ελάχιστη	Μέγιστη
Ανήλικοι	58	8,05±4,02	0,83	15,50
Ενήλικοι	76	36,64±16,46	16,00	77,00
Συνολικά	134	24,26±76,17	0,83	77,00

Για κάθε ασθενή καταγράφηκαν τα σωματομετρικά δεδομένα (ύψος, βάρος σώματος, BMI σε ενήλικες) και χαρακτηριστικά της νόσου (ηλικία έναρξης, ενεργότητα νόσου, συνοδά αντιεπιληπτικά φάρμακα - αριθμός και είδος ως προς τη δυνατότητα επαγωγής ηπατικών ενζύμων). Ως φάρμακα επαγωγής ηπατικών ενζύμων θεωρήθηκαν οι εξής ουσίες: καρβαμαζεπίνη, εσλικαρβαζεπίνη, οξκαρβαζεπίνη, φαινοβαρβιτάλη, φαινυντοΐνη, πριμιδόνη, ρουφιναμίδη και τοπιραμάτη. Τα δεδομένα αυτά περιγράφονται στις επόμενες Εικόνες και Πίνακες.

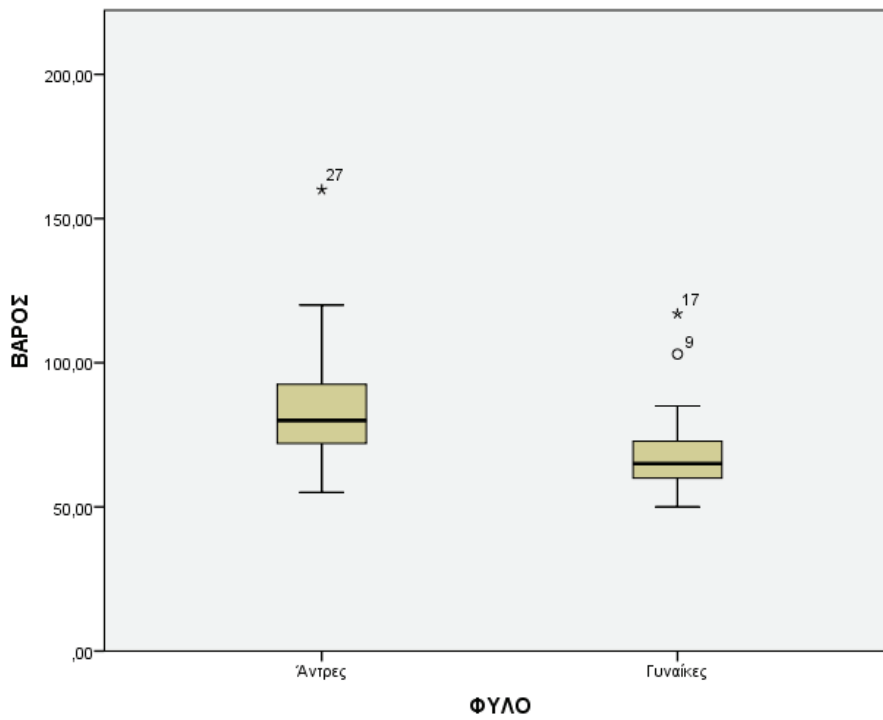
Στους Πίνακες 2 και 3, καθώς και στις Εικόνες 3 και 4 απεικονίζονται τα δεδομένα σχετικά με το βάρος των ασθενών. Για τους ανήλικους ασθενείς καταγράφηκε μόνο το βάρος, ενώ για τους ενήλικους ασθενείς υπολογίστηκε και ο δείκτης BMI (Πιν. 4). Οι τιμές του βάρους υπήρξαν παρόμοιες μεταξύ αρρένων και θηλέων ανηλίκων ασθενών, ενώ διαφορά παρατηρείται στους ενήλικες (μέσος όρος τιμών μεγαλύτερος στους άντρες). Ωστόσο, ο δείκτης BMI, όπως υπολογίστηκε στους ενήλικες μόνο, δεν διαφέρει σημαντικά μεταξύ των δύο φύλων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 2. Στοιχεία βάρους ανηλίκων ασθενών		ΒΑΡΟΣ (kg)			
		Μέσος όρος±SD	Μέσος	Μέγιστο	Ελάχιστο
ΦΥΛΟ	Άντρες	28,95±15,1	23,50	67,00	10,00
	Γυναίκες	28,44±12,67	26,25	54,00	9,00

ΠΙΝΑΚΑΣ 3. Στοιχεία βάρους ενηλίκων ασθενών		ΒΑΡΟΣ (kg)			
		Μέσος όρος±SD	Μέσος	Μέγιστο	Ελάχιστο
ΦΥΛΟ	Άντρες	83,81±18,75	80,00	160,00	55,00
	Γυναίκες	68,28±14,73	65,00	117,00	50,00



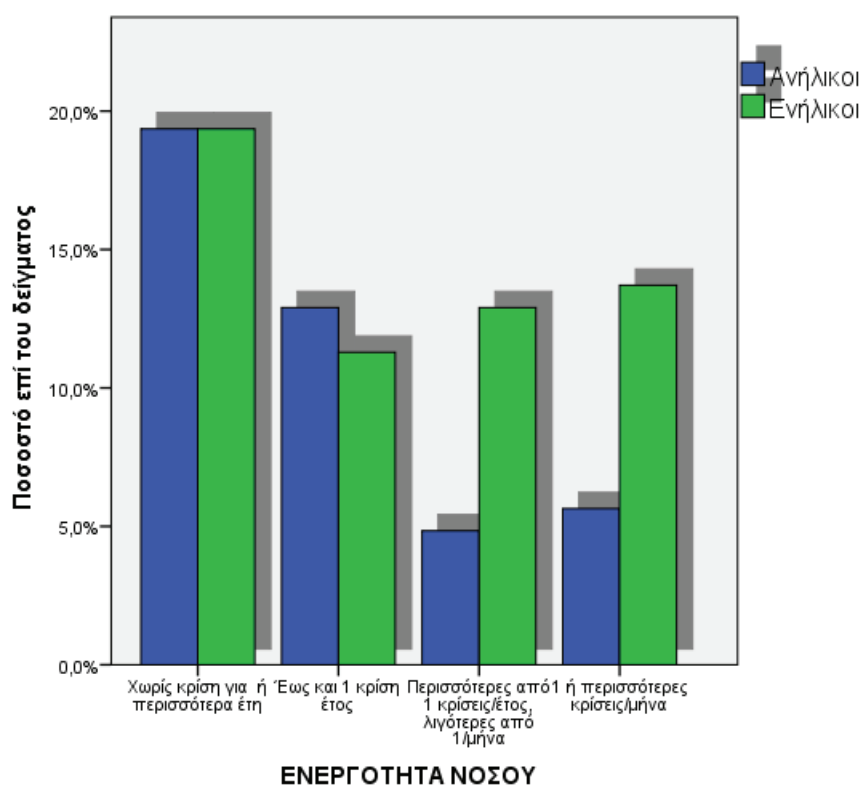
Εικόνα 3. Στοιχεία βάρους ανηλικών ασθενών.



Εικόνα 4. Στοιχεία βάρους ενηλίκων ασθενών.

ΠΙΝΑΚΑΣ 4. BMI ενήλικων ασθενών		BMI			
		Μέσος όρος±SD	Μέσος	Μέγιστο	Ελάχιστο
ΦΥΛΟ	Άντρες	26,97±5,02	26,26	45,75	16,98
	Γυναίκες	26,07±6,12	24,67	42,98	17,93

Στο επόμενο διάγραμμα απεικονίζεται η ενεργότητα της νόσου των ασθενών. Στην Εικόνα 5 αξίζει να σημειωθεί ότι οι ενήλικοι ασθενείς εμφανίζουν σε μεγαλύτερο ποσοστό ενεργότερες μορφές της νόσου συγκριτικά με τους ανηλικούς ασθενείς. Έτσι για συχνότητα κρίσεων > 1 έτος ισχύει OR = 2,67 (95% CI =1,22-5,83, p=0,015).

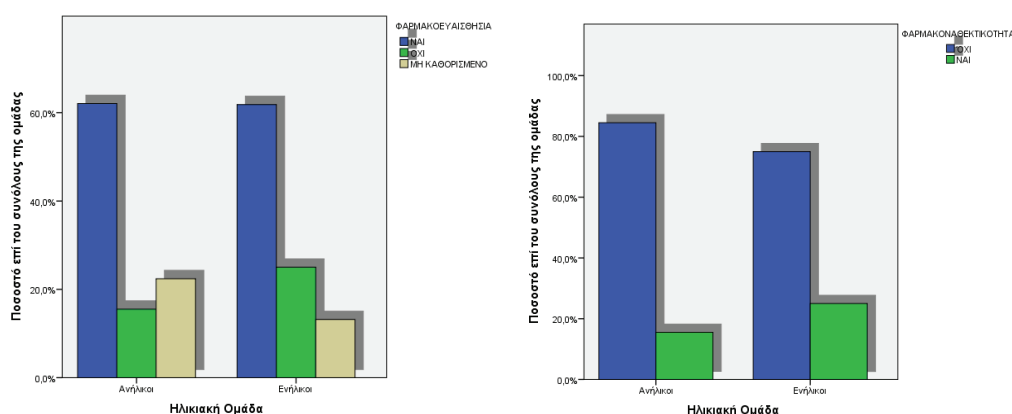


Εικόνα 5. Ενεργότητα νόσου στους ασθενείς του δείγματος. Σημειώνεται η ενεργότερη εικόνα νόσου που εμφανίζουν οι ενήλικοι ασθενείς συγκριτικά με τους ανηλικούς.

Στο διάγραμμα της Εικόνας 6α απεικονίζεται η κατανομή της φαρμακοευαίσθητης επιληψίας μεταξύ ενηλίκων και ανηλικών ασθενών.

Ως *μη καθορισμένο* χαρακτηρίζεται το άτομο στο οποίο δεν έχει παρέλθει αρκετός χρόνος, ώστε να χαρακτηριστεί ως προς την ικανότητα ελέγχου των κρίσεων με φαρμακευτική αγωγή. Αναμενόμενα, το ποσοστό αυτό είναι μεγαλύτερο στους ανηλικούς και μικρότερο στους ενήλικους ασθενείς, καθώς η μεγαλύτερη διάρκεια της νόσου σε αυτούς επιτρέπει τον ασφαλέστερο χαρακτηρισμό τους. Συγκριτικά,

στην εικόνα ββ αντιπαραβάλλονται οι φαρμακοανθεκτικοί ασθενείς (ασθενείς που έλαβαν δύο τουλάχιστον κατάλληλα επιλεχθείσες αντιεπιληπτικές ουσίες σε επαρκή δόση και χρονικό διάστημα) με τους υπόλοιπους ασθενείς (άθροισμα μη φαρμακοανθεκτικών και μη καθορισμένων ασθενών). Οι φαρμακοανθεκτικοί ασθενείς αποτελούν περίπου το 20% της κάθε υποομάδας, ποσοστό κοντά στις παρατηρήσεις της διεθνούς βιβλιογραφίας που θέλει περίπου 1 στους 3 ασθενείς να εμφανίζουν ανθεκτικότητα στην θεραπεία.



Εικόνα 6. α) Φαρμακοευαισθησία ως προς την ηλικιακή ομάδα. β) Φαρμακοανθεκτικότητα ως προς την ηλικιακή ομάδα

Σχετικά με τον αριθμό των χορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων (AEDs) τα δεδομένα απεικονίζονται στο Πίνακα 5.

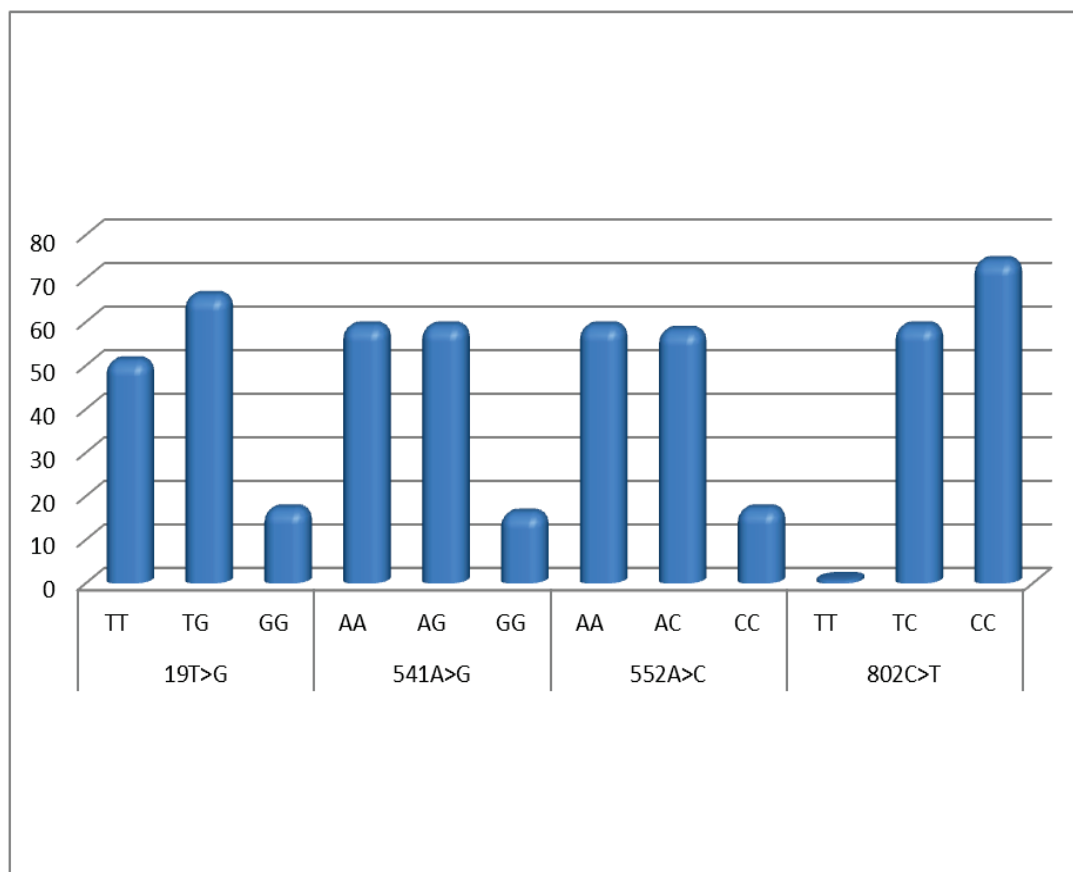
ΠΙΝΑΚΑΣ 5. Χορηγούμενα AEDs ανά ηλικιακή ομάδα		ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ AED				Σύνολο	
		1	2	3	4		
Ηλικία	Ανήλικοι	Απόλυτος αριθμός	45	6	7	0	58
		Σχετικός αριθμός	77,6%	10,3%	12,1%	0,0%	100,0%
	Ενήλικοι	Απόλυτος αριθμός	43	20	12	1	76
		Σχετικός αριθμός	56,6%	26,3%	15,8%	1,3%	100,0%
Σύνολο	Απόλυτος αριθμός	88	26	19	1	134	
	Σχετικός αριθμός	65,7%	19,4%	14,2%	0,7%	100,0%	

Φαρμακογενετική: Κάθε ασθενής που συμμετείχε στη μελέτη υπεβλήθη σε προσδιορισμό του γονοτύπου. Συγκεκριμένα προσδιορίστηκαν οι πολυμορφισμοί rs6759892, rs2070959 και rs1105879 του γονιδίου *UGT1A6* και ο rs7439366 του

UGT2B7, όπως φαίνονται στον Πίνακα 6. Στον Πίνακα 7 συνοψίζονται οι συχνότητες γονοτύπων των διαφόρων πολυμορφισμών και τα αποτελέσματα αυτά απεικονίζονται σχηματικά στο Διάγραμμα της Εικόνας 7.

ΠΙΝΑΚΑΣ 6. Μελετούμενοι πολυμορφισμοί γονιδίων <i>UGT1A6</i> και <i>UGT2B7</i>	SNP ID	Αντικατάσταση		Χρωμόσωμα	Θέση
		Νουκλεοτιδίου	Αμινοξέος		
<i>UGT1A6</i>	<i>rs6759892</i>	T σε G	Σερίνη σε Αλανίνη	2	g.108280T>G c.19T>G p.Ser7Ala
	<i>rs2070959</i>	A σε G	Θρεονίνη σε Αλανίνη	2	g.108802A>G c.541A>G p.Thr181Ala
	<i>rs1105879</i>	A σε C	Αργινίνη σε Σερίνη	2	g.108813A>C c.552A>C p.Arg184Ser
<i>UGT2B7</i>	<i>rs7439366</i>	C σε T	Ιστιδίνη σε Τυροσίνη	4	g.69964338T>C c.802T>C p.Tyr268His

ΠΙΝΑΚΑΣ 7. Συχνότητες γονοτύπων μελετούμενων πολυμορφισμών.	Απόλυτος αριθμός	Ποσοστό επί του συνόλου	
19T>G	TT	51	38,1%
	TG	66	49,3%
	GG	17	12,7%
541A>G	AA	59	44,0%
	AG	59	44,0%
	GG	16	11,9%
552A>C	AA	59	44,0%
	AC	58	43,3%
	CC	17	12,7%
802C>T	TT	1	0,7%
	TC	59	44,0%
	CC	74	55,2%



Εικόνα 7. Κατανομή γονοτύπων μελετούμενων πολυμορφισμών.

Η συχνότητα των πολυμορφισμών απεικονίζεται στο παρακάτω Πίνακα 8.

ΠΙΝΑΚΑΣ 8. Συχνότητες γονοτύπων		Απόλυτος αριθμός	Ποσοστό επί του συνόλου
19T>G	T (TT+TG)	168	63%
	G (TG+GG)	100	37%
541A>G	A (AA+AG)	177	66%
	G (AG+GG)	91	34%
552A>C	A (AA+AC)	176	65%
	C (AC+CC)	92	35%
802C>T	C (CC+CT)	207	77%
	T (CT+TT)	61	23%

Ο προσδιορισμός των απλοτύπων των γονιδίων έγινε σύμφωνα με την διεθνή βιβλιογραφία για τη συνδετική ανισορροπία (linkage disequilibrium) μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου *UGT1A6*. Όπως σημειώνεται στον Πίνακα 9 το 38,1% των ασθενών είναι ομοζυγώτες των wild-type πολυμορφισμών που αντιστοιχούν σε γονότυπο *1/*1. Παρομοίως, το 11,2% αντιστοιχεί σε ομοζυγώτες με παρουσία των μελετούμενων πολυμορφισμών, δηλαδή χαρακτηρίζονται από γονότυπο *2/*2. Τέλος, το 41,8% εμφανίζει μεικτή εικόνα πολυμορφισμών, όντας ετεροζυγώτης σε κάθε γονιδιακή θέση. Λόγω της συνδετικής ανισορροπίας που χαρακτηρίζει τους πολυμορφισμούς αυτούς, αλλά και της συχνότητας τους που αντανακλά παρόμοιες παρατηρήσεις στη βιβλιογραφία, οι ασθενείς αυτοί φαίνεται ότι μπορούν να καταταχθούν ως φέροντες τον γονότυπο *1/*2. Άλλωστε, η αναλογία τους στο δείγμα αντιστοιχεί στο αναμενόμενο ποσοστό από την εξίσωση Hardy-Weinberg, δηλαδή αν f η συχνότητα ενός γονοτύπου, τότε:

$f(*1/*1) = 0.381$ και $f(*2/*2)=0.33$, επομένως η αναμενόμενη συχνότητα του γονοτύπου *1/*2 είναι:

$$f(*1/*2) = 2 \times \sqrt{0,381} \times \sqrt{0,112} = 0,41$$

ΠΙΝΑΚΑΣ 9. Κατανομή απλοτύπων <i>UGT1A6</i>					Απόλυτος αριθμός	Ποσοστιαία αναλογία
19T>G	TT	AA	552A>C	AA	51	38,1%
				AC	0	0,0%
				CC	0	0,0%
		AG	552A>C	AA	0	0,0%
				AC	0	0,0%
				CC	0	0,0%
		GG	552A>C	AA	0	0,0%
				AC	0	0,0%
				CC	0	0,0%
	TG	AA	552A>C	AA	7	5,2%
				AC	1	0,7%
				CC	0	0,0%
		AG	552A>C	AA	1	0,7%
				AC	56	41,8%
				CC	0	0,0%
		GG	552A>C	AA	0	0,0%
				AC	0	0,0%
				CC	1	0,7%
	GG	AA	552A>C	AA	0	0,0%
				AC	0	0,0%
				CC	0	0,0%
		AG	552A>C	AA	0	0,0%
				AC	1	0,7%
				CC	1	0,7%
GG		552A>C	AA	0	0,0%	
			AC	0	0,0%	
			CC	15	11,2%	

Από τα υπόλοιπα αλληλία που περιγράφονται στην βιβλιογραφία σημαντικό είναι το αλληλίο *3, που παρατηρείται σε ετεροζυγωτία με το αλληλίο *1 σε ποσοστό 5,2%. Τέλος, σε ποσοστά < 1% διαπιστώθηκαν διάφοροι άλλοι συνδυασμοί.

Σχετικά με το γονίδιο *UGT2B7*, οι προκύπτοντες γονότυποι απεικονίζονται στον Πίνακα 7, όπου οι ασθενείς είναι είτε wild-type ομοζυγώτες είτε ετεροζυγώτες, ενώ οι φέροντες τον μελετούμενο πολυμορφισμό σε ομοζυγωτία σχεδόν απουσιάζουν.

Τα δεδομένα σχετικά με τη φαρμακευτική αγωγή των ασθενών παρουσιάζονται στη συνέχεια. Οι ασθενείς τελούν υπό φαρμακευτική αγωγή με βαλπροϊκό οξύ σε μονοθεραπεία ή σε συνδυασμό με άλλες αντιεπιληπτικές ουσίες.

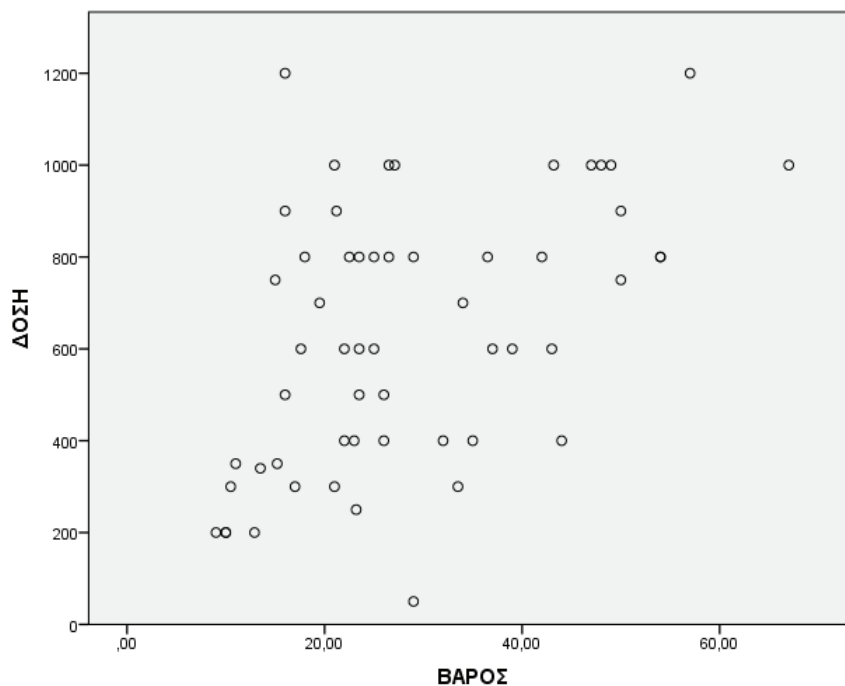
ΠΙΝΑΚΑΣ 10. Χαρακτηριστικά θεραπείας ασθενών υπό βαλπροϊκό οξύ				
Ηλικία		ΔΙΑΡΚΕΙΑ ΛΗΨΗΣ (έτη)	ΔΟΣΗ (mg/kg)	ΕΠΙΠΕΔΟ (mcg/mL)
Ανήλικοι	Μέση τιμή	3,21	24,70	59,722
	Μέσος	2,5	21,16	62,390
	Ελάχιστος	0,17	1,72	2,980
	Μέγιστος	10,5	75	119,700
Ενήλικοι	Μέση τιμή	5,26	18,94	71,841
	Μέσος	4	18,41	70,150
	Ελάχιστος	0,003	1,96	5,190
	Μέγιστος	25	42,55	155,900
Σύνολο	Μέση τιμή	4,27	21,46	66,596
	Μέσος	3	20	68,265
	Ελάχιστος	0,003	1,72	2,980
	Μέγιστος	25	75	155,900

Σχετικά με τη χορηγούμενη δόση βαλπροϊκού οξέος στους ασθενείς, παρατηρήθηκε, όπως πιθανώς αναμενόταν, διαφορά μεταξύ ενηλίκων και ανηλίκων ($p < 0.001$). Η σχέση το σωματικού βάρους των ασθενών με τη δόση απεικονίζεται στα διαγράμματα των Εικόνων 8 και 9.

Στην Εικόνα 8 απεικονίζεται η σχέση βάρους και δόσης βαλπροϊκού οξέος σε ανήλικους ασθενείς. Παρατηρείται αυξανόμενο του βάρους μια γραμμική αύξηση της χορηγούμενης δόσης (**Pearson correlation $\rho=0,293$, $p=0,025$**). Παρομοίως, η σχέση των μεταβλητών αυτών στους ενήλικες εμφανίζει θετική συσχέτιση (**$\rho=0,365$, $p=0,001$**). Από την εικόνα της κατανομής φαίνεται ότι εμφανίζεται ισχυρότερη θετική σχέση της δόσης με την αύξηση του βάρους σε μικρότερα σωματικά βάρη, η οποία μικραίνει και χάνεται σε βαρύτερους ασθενείς, γεγονός που πιθανότατα αντανακλά την επίτευξη ενός μεγίστου ορίου ημερήσιας δόσης (το 93,3% του συνόλου των ασθενών λαμβάνει ημερήσια δόση βαλπροϊκού οξέος έως 2000 mg / ημέρα). Έτσι, σε ενήλικες ασθενείς έως 75 κιλά η θετική συσχέτιση είναι ισχυρότερη σύμφωνα με τους αντίστοιχους δείκτες (**$\rho=0,458$, $p=0,003$**). Αντίθετα με το βάρος, η σχέση του δείκτη

BMI με τη χορηγούμενη δόση δεν εμφανίζει χαρακτήρες συσχέτισης στους ενήλικες ασθενείς ($\rho = 0,068, p=0,575$).

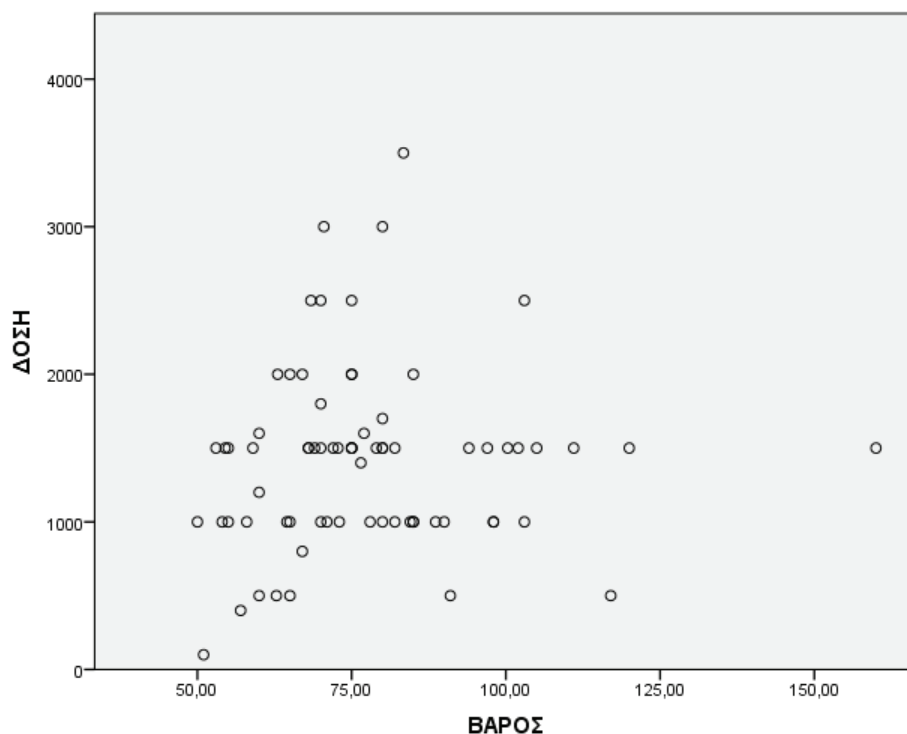
Ιδιαίτερη σημασία και συσχέτιση με το μέγεθος της χορηγούμενης δόσης εμφανίζει η ενεργότητα της νόσου, τόσο σε ανηλίκους όσο και σε ενήλικους ασθενείς, καθώς και στο σύνολο του δείγματος. Τα δεδομένα αυτά απεικονίζονται στους Πίνακες 11-13 που ακολουθούν.



Εικόνα 8. Σχέση βάρους-δόσης βαλπροϊκού οξέος σε ανήλικους ασθενείς υπό βαλπροϊκό οξύ.

Συνυπολογίζοντας τη σημασία του βάρους στην ημερήσια δόση, στη συνέχεια θα χρησιμοποιηθεί ο λόγος δόσης/βάρος και θα εννοείται αυτός, όπου γίνεται αναφορά στην ημερήσια δόση (mg/kg). Επίσης χρησιμοποιείται ο λόγος συγκέντρωση/δόση ($\Lambda\Sigma\Delta$) που αντιστοιχεί στην αναλογία της συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα σε σχέση με την ημερήσια δόση του φαρμάκου (L/Kg). Επειδή ο λόγος δεν εμφανίζει κανονική κατανομή στο δείγμα μας, αντί αυτού χρησιμοποιείται ο φυσικός λογάριθμός του $\ln\Lambda\Sigma\Delta$ που ακολουθεί κανονική κατανομή. Χαμηλότερες τιμές του λόγου αυτού αντικατοπτρίζουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος στο αίμα για την ίδια χορηγούμενη δοσολογία. Αυτό μπορεί να οφείλεται σε μειωμένη απορρόφηση από το γαστρεντερικό ή/και υψηλότερη ταχύτητα μεταβολισμού. Θεωρώντας ότι δεν υπάρχουν διαταραχές που να επηρεάζουν την βιοδιαθεσιμότητα του φαρμάκου στους ασθενείς, η αύξηση του λόγου αυτού συνδέεται με μειωμένη

ταχύτητα μεταβολισμού και, αντιστρόφως, χαμηλότερες τιμές του λόγου καταδεικνύουν υψηλότερη ταχύτητα μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος.



Εικόνα 9. Σχέση βάρους-δόσης βαλπροϊκού οξέος σε ενήλικους ασθενείς υπό βαλπροϊκό οξύ.

Η ημερήσια δόση στους ενήλικους ασθενείς είναι $18,94 \pm 8,77$ mg/kg, ενώ στα παιδιά $24,7 \pm 12,94$ mg/kg ($p=0,005$). Παρά την χαμηλότερη ημερήσια δόση, οι ενήλικες ασθενείς εμφανίζουν υψηλότερα επίπεδα συγκέντρωσης στο πλάσμα ($71,84 \pm 27,3$ mcg/mL) συγκριτικά με τους ανήλικους ασθενείς ($59,72 \pm 24$ mcg/mL) ($p=0,008$). Αντιστοίχως, ο λόγος lnΛΣΔ, που εμμέσως σχετίζεται με αντίστροφη σχέση με την ταχύτητα κάθαρσης του φαρμάκου, είναι στους ανήλικους ασθενείς $0,99 \pm 0,45$ L/Kg ενώ στους ενήλικους $1,35 \pm 0,47$ L/Kg, διαφορά που ξεπερνάει ισχυρά το όριο της στατιστικής σημαντικότητας ($p < 0,001$). Καμιά διαφορά δεν παρατηρείται στους δείκτες αυτούς ως προς το φύλο των ασθενών.

Στους παρακάτω Πίνακες απεικονίζεται η ημερήσια δόση και ο δείκτης lnΛΣΔ ως προς την ενεργότητα της νόσου για το σύνολο του δείγματος (Πίνακας 11), στους ενήλικους (Πίνακας 12) και στους ανήλικους (Πίνακας 13) ασθενείς. Να σημειωθούν οι υψηλές τιμές ημερήσιας δόσης σε ανήλικους ασθενείς με ιδιαίτερα ενεργή επιληψία, καθώς και οι χαμηλότερες τιμές του lnΛΣΔ, γεγονός που προφανώς

σχετίζεται με το χαμηλότερο βάρος τους συγκριτικά με τους ενήλικες ασθενείς, αλλά και την ικανότητα για ταχύτερο μεταβολισμό.

ΠΙΝΑΚΑΣ 11. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και ενεργότητας νόσου στο σύνολο των ασθενών		
ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ	Ημερήσια δόση±SD (mg/kg)	lnΛΣΔ±SD (L/Kg)
Χωρίς κρίση για 1 ή περισσότερα έτη	16,01±7,29	1,33±0,44
Έως και 1 κρίση έτος	22,12±6,95	1,14±0,42
Περισσότερες από 1 κρίσεις/έτος, λιγότερες από 1/μήνα	24,72±12,37	1,10±0,48
1 ή περισσότερες κρίσεις/μήνα	31,1±14,66	1,05±0,63

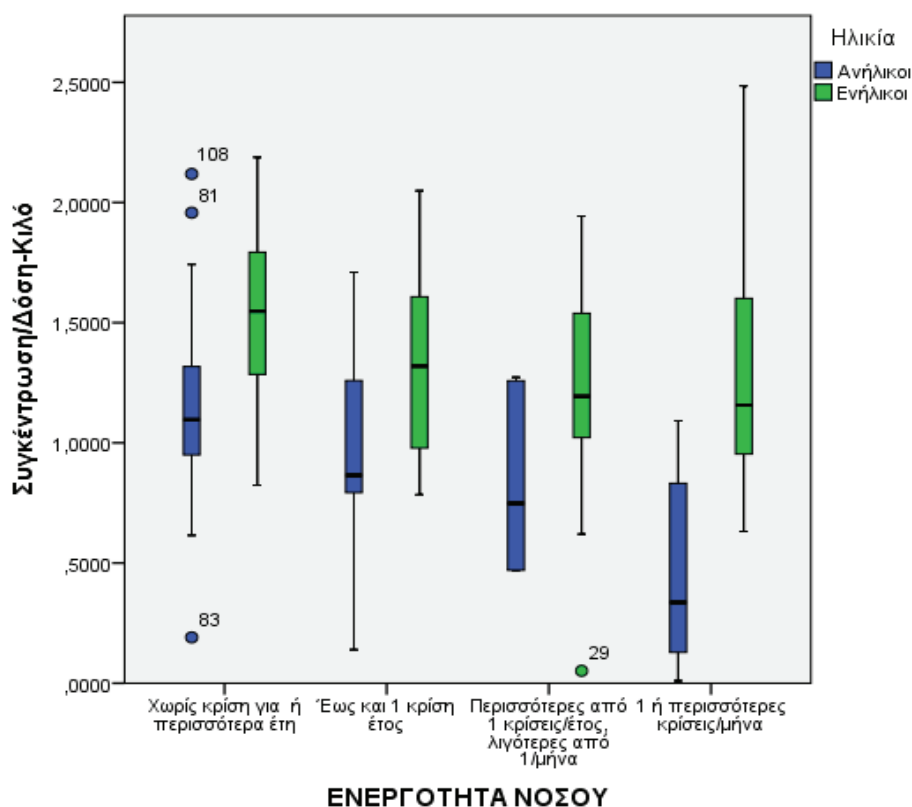
ΠΙΝΑΚΑΣ 12. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και ενεργότητας νόσου σε ενήλικους ασθενείς		
ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ	Ημερήσια δόση±SD (mg/kg)	lnΛΣΔ±SD (L/Kg)
Χωρίς κρίση για 1 ή περισσότερα έτη	14,12±5,84	1,52±0,37
Έως και 1 κρίση έτος	18,5±5,75	1,34±0,39
Περισσότερες από 1 κρίσεις/έτος, λιγότερες από 1/μήνα	21,84±9,16	1,22±0,48
1 ή περισσότερες κρίσεις/μήνα	25,78±10,38	1,31±0,53

ΠΙΝΑΚΑΣ 13. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και ενεργότητας νόσου σε ανήλικους ασθενείς		
ΕΝΕΡΓΟΤΗΤΑ ΝΟΣΟΥ	Ημερήσια δόση ± SD (mg/kg)	lnΛΣΔ ± SD (L/Kg)
Χωρίς κρίση για 1 ή περισσότερα έτη	17,9±8,18	1,14±0,43
Έως και 1 κρίση έτος	25,06±6,58	0,97±0,37
Περισσότερες από 1 κρίσεις/έτος, λιγότερες από 1/μήνα	31,91±17,02	0,83±0,38
1 ή περισσότερες κρίσεις/μήνα	42,46±16,73	0,48±0,44

Όπως γίνεται σαφές, και είναι λογικά αναμενόμενο, υπάρχει συσχέτιση της ενεργότητας της νόσου με την ημερήσια δόση. Η διαφορά μεταξύ της χορηγούμενης δοσολογίας σε ασθενείς ελεύθερους κρίσεων και σε ασθενείς με ενεργή νόσο κάθε μήνα είναι στατιστικά σημαντική ($p<0,05$) για όλες τις μελετούμενες υποομάδες. Ωστόσο, οι διαφορές του δείκτη lnΛΣΔ μεταξύ αυτών των υποομάδων είναι σημαντικές ($p=0,001$) μόνο για τους ανήλικους ασθενείς. Οι σχέσεις αυτές απεικονίζονται στο διάγραμμα της Εικόνας 10. Οι διαφορές αυτές είναι σημαντικότερες στους άντρες ασθενείς, στους οποίους απαιτείται τριπλάσια σχεδόν ημερήσια δόση ($p<0,001$) στους ασθενείς με κρίσεις κάθε μήνα συγκριτικά με τους

ελεύθερους κρίσεων ασθενείς, ενώ οι ίδιοι αυτοί ασθενείς εμφανίζουν lnΛΣΔ που ισούται με το ήμισυ του ΛΣΔ των ελεύθερων κρίσεων ασθενών ($p < 0,001$). Για τους άνδρες οι διαφορές αυτές παρατηρούνται τόσο στους ανηλίκους όσο και στους ενηλίκους ασθενείς, ενώ στις γυναίκες, παρόλο που διατηρείται κάποια τάση στις ανηλίκους ασθενείς, στις ενηλίκους και στο σύνολο του δείγματος αυτή χάνεται εντελώς. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει τον ρόλο του φύλου στην ενεργότητα της νόσου, μέσω του διαφορετικού ρυθμού κάθαρσης του φαρμάκου. Φαίνεται ότι στους άντρες ασθενείς (ενήλικοι και ανήλικοι) η ενεργότητα της νόσου οφείλεται (ή σχετίζεται) εν μέρει και στον ταχύτερο ρυθμό κάθαρσης του φαρμάκου. Το γεγονός αυτό δεν παρατηρήθηκε στις γυναίκες ασθενείς.

Συναφή με τα ευρήματα αυτά είναι οι παρατηρήσεις που περιγράφονται στη συνέχεια σχετικά με την ημερήσια δόση του βαλπροϊκού οξέος και την φαρμακοανθεκτικότητα της νόσου (Πίνακας 14), καθώς και του αριθμού (Πίνακας 15) των συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Οι σχέσεις αυτές προφανώς δεν είναι ανεξάρτητες μεταξύ τους, αλλά αντανακλούν το ίδιο φαινόμενο της ανάγκης αυξημένης αποτελεσματικότητας στην αντιμετώπιση ανθεκτικών μορφών της νόσου.



Εικόνα 10. Σχέση lnΛΣΔ και ενεργότητας νόσου στο σύνολο του δείγματος.

ΠΙΝΑΚΑΣ 14. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και φαρμακοανθεκτικότητας νόσου.			
ΑΝΘΕΚΤΙΚΟΤΗΤΑ	Ηλικία	Ημερήσια δόση (mg/kg)±SD	lnΛΣΔ (L/Kg)
ΜΗ ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ	Ανήλικοι	21,83±9,86	1,04±0,44
	Ενήλικοι	17,22±7,42	1,37±0,43
	Σύνολο	19,37±8,9	1,22±0,46
ΦΑΡΜΑΚΟΑΝΘΕΚΤΙΚΗ	Ανήλικοι	41,94±16,38	0,67±0,42
	Ενήλικοι	24,48±10,63	1,28±0,60
	Σύνολο	30,07±14,92	1,08±0,61

Οι παρατηρούμενες διαφορές στη μέση τιμή ημερήσιας δόσης μεταξύ φαρμακοανθεκτικών και μη ασθενών ξεπερνούν το όριο της στατιστικής σημαντικότητας τόσο για τους ανηλικούς ($p<0,001$) και ενηλικούς ($p=0,006$) ασθενείς όσο και για το σύνολο του δείγματος ($p<0,001$). Ωστόσο, οι διαφορές του δείκτη lnΛΣΔ είναι σημαντικές μόνο στα παιδιά ($p=0,031$), καταδεικνύοντας μια εξαρτώμενη από την ηλικία επίδραση στον μεταβολισμό του φαρμάκου σε φαρμακοανθεκτικούς ασθενείς, αλλά και την ανάγκη χορήγησης υψηλότερων δόσεων και επίτευξης υψηλότερων επιπέδων αίματος σε ανθεκτικούς ασθενείς σε μια προσπάθεια ελέγχου των κρίσεων.

ΠΙΝΑΚΑΣ 15. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και αριθμού συγχωρηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων.			
Ηλικία	ΑΡΙΘΜΟΣ ΧΟΡΗΓΟΥΜΕΝΩΝ ΑΕΔ	Ημερήσια δόση ± SD (mg/kg)	lnΛΣΔ±SD (L/Kg)
Ανήλικοι	1	20,92±8,98	1,07±0,43
	2	37,34±8,27	0,65±0,48
	3	42,53±8,9	0,65±0,41
Ενήλικοι	1	17,2±7,05	1,37±0,44
	2	18,62±7,98	1,38±0,40
	3	28±13,03	1,18±0,73
	4	18,18	1,42
Σύνολο	1	19,1±8,27	1,21±0,46
	2	25,52±13,92	1,23±0,51
	3	33,81±13,40	0,97±0,66
	4	18,18	1,42

Η ανάγκη αυξημένων ημερήσιων δόσεων βαλπροϊκού οξέος συμβαδίζει με την αύξηση των χορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων τόσο στους ανηλίκους ($p<0,001$) και τους ενηλίκους ασθενείς ($p=0,029$), όσο και στο σύνολο του δείγματος ($p=0,001$) (Η κατηγορία των 4 χορηγούμενων AEDs – antiepileptic drugs - αφορά στην ουσία έναν μόνο ασθενή και δεν λήφθηκε υπόψη). Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει την ανάγκη χορήγησης υψηλότερων δόσεων σε ανθεκτικούς ασθενείς, καθώς και την τακτική της αύξησης της ημερήσιας δόσης πριν την προσθήκη δεύτερου ή τρίτου φαρμάκου. Από την άλλη, η ανάγκη για αυξημένο αριθμό χορηγούμενων φαρμάκων δεν σχετίζεται με τον δείκτη $\ln\Lambda\Sigma\Delta$, παρά μόνο στους παιδιατρικούς ασθενείς. Σε αυτούς, οι ασθενείς που λαμβάνουν ένα AED χαρακτηρίζονται από δείκτη $\ln\Lambda\Sigma\Delta 1,07\pm 0,43$ εν αντιθέσει με αυτούς που λαμβάνουν 3 AEDs ($\ln\Lambda\Sigma\Delta 0,65\pm 0,41$), διαφορά που ξεπερνάει την στατιστική σημαντικότητα ($p=0,029$). Η παρατήρηση αυτή μπορεί να υποδηλώνει, πως οι αυξημένες ταχύτητες κάθαρσης του βαλπροϊκού οξέος σε ανήλικους άντρες ασθενείς σχετίζονται με τον αριθμό των συγχορηγούμενων AEDs. Ασθενείς με ταχύτερο μεταβολισμό απαιτούν περισσότερα φάρμακα για τον έλεγχο της νόσου (τα οποία και ενδεχομένως μεταβολίζουν εξίσου ταχύτερα) υποδηλώνοντας μια δυσχέρια στην αντιμετώπιση της νόσου σε ασθενείς με αυξημένο μεταβολισμό.

Προχωρώντας περαιτέρω την ανάλυση παραθέτουμε την σχέση των διαφόρων πολυμορφισμών με την δοσολογία στους ασθενείς. Τα δεδομένα απεικονίζονται στον Πίνακα 16 και αφορούν τη σχέση της ημερήσιας δόσης βαλπροϊκού οξέος και $\ln\Lambda\Sigma\Delta$ με τους μελετούμενους πολυμορφισμούς στο σύνολο του δείγματος. Οι παρατηρούμενες τιμές της ημερήσιας δόσης και του $\ln\Lambda\Sigma\Delta$ στις δύο βασικές υποομάδες (Πίνακες 17 και 18) και στο σύνολο του δείγματος δεν διαφέρουν σημαντικά με βάση τον γονότυπο.

ΠΙΝΑΚΑΣ 16. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και μελετούμενων πολυμορφισμών στο σύνολο του δείγματος

Πολυμορφισμός	Γονότυπος	Ημερήσια δόση ± SD (mg/kg)	lnΛΣΔ ± SD (L/Kg)
19G>T	TT	20,95±12,39	1,16±0,49
	TG	21,56±9,94	1,19±0,50
	GG	22,59±12,02	1,28±0,50
541A>G	AA	20,88±11,72	1,16±0,47
	AG	21,71±10,23	1,19±0,52
	GG	22,67±12,49	1,31±0,50
552A>C	AA	20,71±11,68	1,17±0,47
	AC	21,62±10,16	1,19±0,52
	CC	23,49±12,55	1,27±0,52
802C>T	CC	22,60±11,9	1,15±0,47
	TC	20,04±10,01	1,24±0,53
	TT	-	-

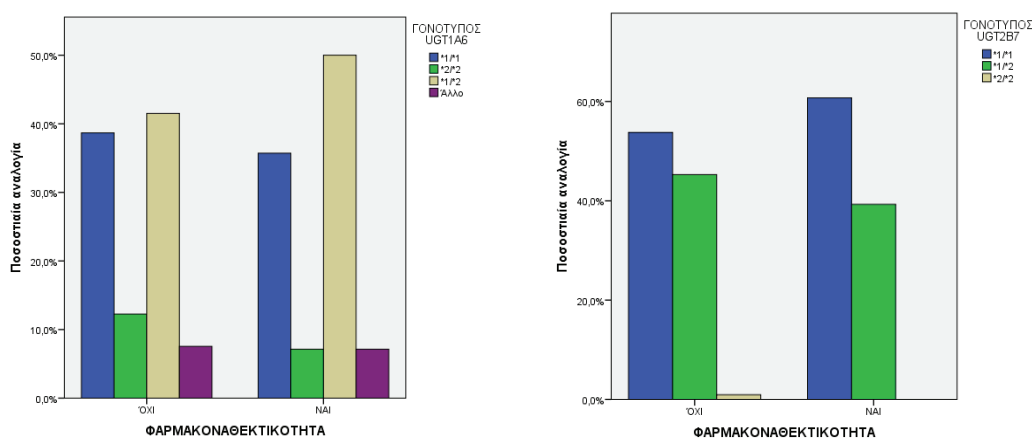
ΠΙΝΑΚΑΣ 17. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και μελετούμενων πολυμορφισμών σε ανηλικούς ασθενείς

Πολυμορφισμός	Γονότυπος	Ημερήσια δόση ± SD (mg/kg)	lnΛΣΔ ± SD (L/Kg)
19G>T	TT	24,94±15,03	0,94±0,50
	TG	24,61±11,33	1,00±0,41
	GG	24,18±11,85	1,12±0,48
541A>G	AA	25,00±14,46	0,93±0,48
	AG	24,40±11,56	1,01±0,41
	GG	24,51±12,94	1,17±0,50
552A>C	AA	24,87±14,73	0,94±0,49
	AC	24,58±11,34	0,99±0,41
	CC	24,51±12,94	1,17±0,50
802C>T	CC	27,28±13,85	0,95±0,46
	TC	21,27±10,99	1,03±0,45
	TT	-	-

ΠΙΝΑΚΑΣ 18. Σχέση χορηγούμενης δόσης βαλπροϊκού οξέος, lnΛΣΔ και μελετούμενων πολυμορφισμών σε ενήλικους ασθενείς

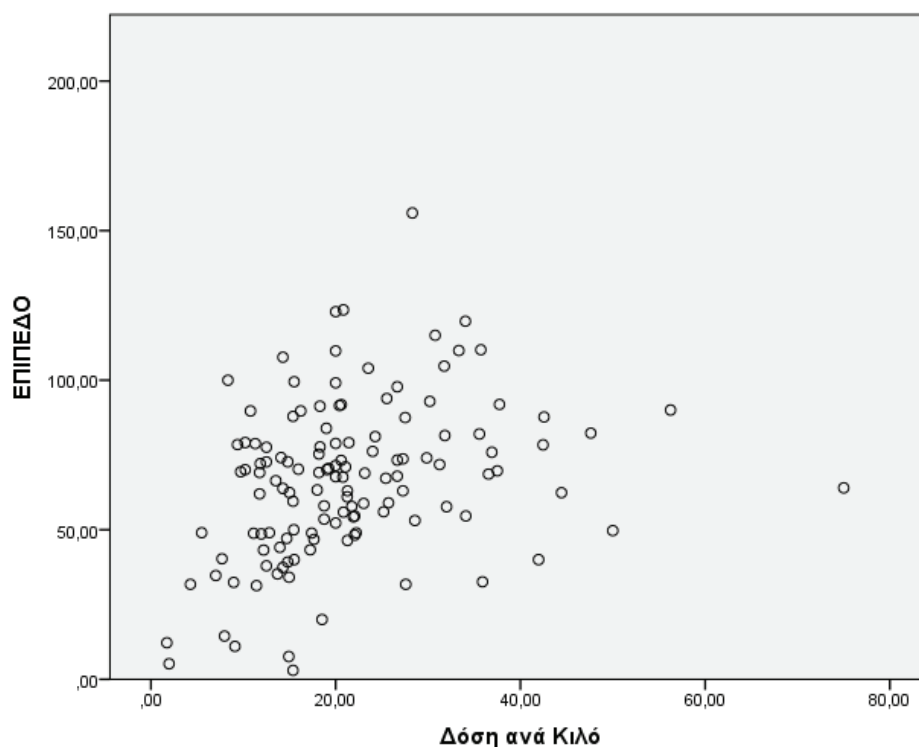
Πολυμορφισμός	Γονότυπος	Ημερήσια δόση ± SD (mg/kg)	lnΛΣΔ ± SD (L/Kg)
19G>T	TT	16,79±7,02	1,39±0,36
	TG	19,63±8,54	1,31±0,52
	GG	21,47±12,65	1,39±0,51
541A>G	AA	17,17±6,91	1,36±0,36
	AG	19,78±8,84	1,32±0,55
	GG	21,57±12,78	1,39±0,51
552A>C	AA	17,22±6,80	1,36±0,36
	AC	19,25±8,58	1,34±0,55
	CC	22,93±12,94	1,32±0,54
802C>T	CC	18,76±8,41	1,31±0,41
	TC	19,14±9,31	1,39±0,53
	TT	-	-

Η κατανομή των μελετούμενων πολυμορφισμών ήταν παρόμοια μεταξύ φαρμακοανθεκτικών και μη ασθενών. Σημαντικές διαφορές δεν προέκυψαν ούτε στις διάφορες υποομάδες των ασθενών. Ενδεικτικά στην Εικόνα 11 παρουσιάζεται η κατανομή του γονότυπου *UGT1A6* και *UGT2B7* του συνόλου των ασθενών ως προς την εμφάνιση ανθεκτικότητας.



Εικόνα 11. Κατανομή γονοτύπων ως προς την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας.

Τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα σχετίζονται φυσικά με τη χορηγούμενη δόση (Εικ. 12). Η αναλογική αυτή σχέση είναι ισχυρότερη στις χαμηλότερες δόσεις και χάνεται σε υψηλότερες δοσολογίες. Συγκεκριμένα, σε δόσεις χαμηλότερες των 20 mg/kg την ημέρα ο συντελεστής συσχέτισης Pearson είναι $\rho=0,328$ ($p=0,009$). Αντίθετα, ασθενείς που λαμβάνουν δόσεις ίσες ή μεγαλύτερες των 20 mg/kg την ημέρα ο αντίστοιχος συντελεστής συσχέτισης είναι $\rho=-0,026$ ($p=0,835$).



Εικόνα 12. Σχέση ημερήσιας δόσης βαλπροϊκού οξέος και επιπέδου στο αίμα.

Είναι γνωστό ότι το βαλπροϊκό οξύ συνδέεται ισχυρά με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Όσο αυξάνει η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, τόσο αυξάνει και η συγκέντρωση του ελεύθερου φαρμάκου. Χαρακτηριστικό του βαλπροϊκού οξέος είναι ότι το κλάσμα του ελεύθερου φαρμάκου δεν είναι σταθερό, αλλά από μια συγκέντρωση και πάνω αυξάνει, ενώ σε συγκεντρώσεις άνω των 100mg/L μπορεί να φτάσει και το 20% (από 5% που είναι εντός των θεραπευτικών συγκεντρώσεων). Έτσι η παρατηρούμενη μείωση στον ρυθμό άυξης του επιπέδου με την αύξηση της χορηγούμενης δόσης, αντανακλά, εν μέρει τουλάχιστον, τον αυξημένο μεταβολισμό του φαρμάκου σε υψηλότερες δοσολογίες (είναι το ελεύθερο ποσοστό του φαρμάκου

που μεταβολίζεται). Ωστόσο, θέτοντας ως όριο το 69mg/L (μέσος του δείγματος) δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές του δείκτη $\ln\Lambda\Sigma\Delta$ μεταξύ των διαφόρων γονοτύπων (Πίνακας 19). Άλλοι παράγοντες μπορεί επίσης να σχετίζονται με τη μη γραμμική αύξηση, όπως το ότι η μη περαιτέρω γραμμική αύξηση του επιπέδου με την αύξηση της χορηγούμενης δόσης αντιστοιχεί σε ένα κλινικό «φραγμό» και στόχο επίτευξης της μέγιστης ανεκτής συγκέντρωσης στο πλάσμα και επομένως ένα σφάλμα επιλογής ασθενών με ταχύ μεταβολισμό, που οφείλεται σε άλλους παράγοντες, για χορήγηση υψηλών δόσεων και αποκλεισμού βραδέων μεταβολιτών από υψηλές δοσολογίες.

ΠΙΝΑΚΑΣ 19. Σχέση $\ln\Lambda\Sigma\Delta$ και μελετούμενων πολυμορφισμών σε υψηλές και χαμηλές συγκεντρώσεις βαλπροϊκού οξέος					
<i>Συγκέντρωση (mg/L)</i>					
		<i>≤69</i>	<i>>69</i>		
		<i>$\ln\Lambda\Sigma\Delta \pm SD$ (L/Kg)</i>	<i>$\ln\Lambda\Sigma\Delta \pm SD$ (L/Kg)</i>		
UGT1A6	19T>G	<i>TT</i>	<i>0,99±0,47</i>	<i>1,39±0,42</i>	
		<i>TG</i>	<i>0,96±0,45</i>	<i>1,41±0,45</i>	
		<i>GG</i>	<i>1,15±0,56</i>	<i>1,37±0,47</i>	
	541A>G	<i>AA</i>	<i>1,00±0,45</i>	<i>1,39±0,42</i>	
		<i>AG</i>	<i>0,93±0,46</i>	<i>1,44±0,44</i>	
		<i>GG</i>	<i>1,33±0,58</i>	<i>1,30±0,50</i>	
	552A>C	<i>AA</i>	<i>1,01±0,45</i>	<i>1,39±0,41</i>	
		<i>AC</i>	<i>0,93±0,46</i>	<i>1,44±0,45</i>	
		<i>CC</i>	<i>1,21±0,59</i>	<i>1,30±0,50</i>	
	UGT2B7	802T>C	<i>TT</i>	-	-
			<i>TC</i>	<i>1,03±0,47</i>	<i>1,47±0,49</i>
			<i>CC</i>	<i>0,96±0,47</i>	<i>1,34±0,38</i>

Τα επίπεδα του φαρμάκου στο αίμα σχετίζονται με την ενεργότητα της νόσου, όπως λογικά θα ανέμενε κανείς. Ο Πίνακας 20 απεικονίζει τη σχέση αυτή σε ενηλίκους και ανηλίκους ασθενείς, καθώς και στο σύνολο του δείγματος. Παρατηρείται ότι σε κάθε

υποομάδα του δείγματος, αλλά και στο σύνολο, το στοχευόμενο επίπεδο κινείται ανοδικά με την αύξηση της δραστηριότητας της νόσου. Οι διαφορές στο τελικό επίπεδο μεταξύ ασθενών ελεύθερων νόσου και ασθενών με ενεργή κάθε μήνα νόσο δεν αγγίζουν τη στατιστική σημαντικότητα στους ανηλίκους ασθενείς. Στην ομάδα των ενηλίκων ασθενών οι παρατηρούμενες διαφορές είναι στατιστικά σημαντικές μεταξύ των ασθενών που παραμένουν πρακτικά ελεύθεροι κρίσεων και των ασθενών με κρίσεις κάθε μήνα ($p=0,019$). Επίσης, για το σύνολο του δείγματος οριακά μη σημαντικές διαφορές παρατηρούνται και μεταξύ των ελεύθερων νόσου ασθενών και των ασθενών με κρίσεις εντός του έτος ($p=0,072$) και φυσικά με κρίσεις κάθε μήνα ($p=0,005$).

Σαφή συσχέτιση εμφανίζει η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα με την φαρμακοανθεκτικότητα της νόσου. Έτσι, όπως απεικονίζεται στον Πίνακα 21, οι ασθενείς που εμφανίζουν φαρμακοανθεκτική μορφή της νόσου έχουν υψηλότερα επίπεδα φαρμάκου στο πλάσμα. Η παρατηρούμενη διαφορά είναι μεν σημαντική στο σύνολο του δείγματος ($p=0,008$), όχι όμως στις επιμέρους υποομάδες (οριακά σημαντικά στους ανηλίκους ασθενείς, $p=0,051$). Η μη επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας στις υποομάδες των ασθενών μπορεί να αποδοθεί, εν μέρει τουλάχιστον στο μικρό δείγμα των ασθενών που χαρακτηρίστηκε ως φαρμακοανθεκτικό. Μπορεί ενδεχομένως να εκφράζει και το φόβο των θεραπόντων ιατρών να υπερβούν ορισμένα επίπεδα συγκέντρωσης, ακόμα και σε ανθεκτικούς ασθενείς ή να εκφράζει τη συχνότερη εμφάνιση ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου.

ΠΙΝΑΚΑΣ 20. Σχέση επιπέδων βαλπροϊκού οξέος και ενεργότητας νόσου					
Ηλικία	Ενεργότητα νόσου	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	Χωρίς κρίση για ή περισσότερα έτη	55,03	55,10	7,60	92,91
	Έως και 1 κρίση έτος	66,57	66,55	31,76	93,90
	Περισσότερες από 1 κρίσεις/έτος, λιγότερες από 1/μήνα	66,95	67,38	40,00	90,02
	1 ή περισσότερες κρίσεις/μήνα	62,14	64,00	32,60	81,51
	Σύνολο	60,80	63,00	7,60	93,90
Ενήλικοι	Χωρίς κρίση για ή περισσότερα έτη	65,19	67,65	5,19	123,50
	Έως και 1 κρίση έτος	72,96	69,33	35,23	115,00
	Περισσότερες από 1 κρίσεις/έτος, λιγότερες από 1/μήνα	73,31	71,70	40,00	113,80
	1 ή περισσότερες κρίσεις/μήνα	86,56	87,70	31,74	155,90
	Σύνολο	73,67	72,10	5,19	155,90
Σύνολο	Χωρίς κρίση για ή περισσότερα έτη	60,11	62,50	5,19	123,50
	Έως και 1 κρίση έτος	69,55	66,55	31,76	115,00
	Περισσότερες από 1 κρίσεις/έτος, λιγότερες από 1/μήνα	71,57	70,58	40,00	113,80
	1 ή περισσότερες κρίσεις/μήνα	79,44	74,96	31,74	155,90
	Σύνολο	68,17	69,01	5,19	155,90

ΠΙΝΑΚΑΣ 21. Σχέση επιπέδων βαλπροϊκού οξέος και φαρμακοανθεκτικότητας νόσου					
Ηλικία	Ανθεκτικότητα νόσου	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	Ευαίσθητη	57,10	57,70	2,98	93,90
	Ανθεκτική	74,03	75,90	32,60	119,70
Ενήλικοι	Ευαίσθητη	69,03	69,38	5,19	155,90
	Ανθεκτική	80,28	74,02	31,74	123,50
Σύνολο	Ευαίσθητη	63,51	63,15	2,98	155,90
	Ανθεκτική	78,27	74,96	31,74	123,50

Στους Πίνακες 22-25 που ακολουθούν παρουσιάζεται η σχέση της συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα των ασθενών με τους πολυμορφισμούς και τους γονοτύπους των ασθενών. Η παρατηρούμενη σχέση μεταξύ αυξημένων επιπέδων βαλπροϊκού οξέος στο αίμα και παρουσίας των μελετούμενων πολυμορφισμών σε ετερόζυγη ή ομόζυγη μορφή θα πρέπει να συνδυαστεί, προτού ερμηνευθεί με ανάλογη αύξηση της χορηγούμενης δόσης στις ομάδες αυτές των ασθενών, μιας και το γεγονός αυτό μπορεί να λειτουργεί ως συγχυτικός παράγοντας. Ο Πίνακας 26 παρουσιάζει τη σχέση αυτή με τον γονότυπο των ασθενών για το *UGT1A6*.

Καμιά συσχέτιση δεν παρατηρήθηκε, τέλος, μεταξύ της διάρκειας λήψης βαλπροϊκού οξέος και της ημερήσιας δόσης ή του δείκτη *lnΛΣΔ*.

ΠΙΝΑΚΑΣ 22. Σχέση συγκέντρωσης βαλπροϊκού οξέος και πολυμορφισμών					
Ηλικία	19T>G	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	TT	56,32	59,19	2,98	93,90
	TG	60,65	58,80	7,60	119,70
	GG	69,05	70,50	48,95	87,89
Ενήλικοι	TT	68,03	69,38	5,19	122,90
	TG	73,50	70,24	14,45	155,90
	GG	74,58	73,40	48,80	109,91
Σύνολο	TT	62,06	63,80	2,98	122,90
	TG	68,63	69,31	7,60	155,90
	GG	72,30	70,50	48,80	109,91

ΠΙΝΑΚΑΣ 23. Σχέση συγκέντρωσης βαλπροϊκού οξέος και πολυμορφισμών					
Ηλικία	541>G	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	AA	56,29	57,40	2,98	93,90
	AG	60,55	58,80	7,60	119,70
	GG	72,40	71,61	57,70	87,89
Ενήλικοι	AA	66,86	67,70	5,19	122,90
	AG	75,44	75,31	14,45	155,90
	GG	74,69	73,70	48,80	109,91
Σύνολο	AA	61,84	63,00	2,98	122,90
	AG	69,39	70,06	7,60	155,90
	GG	73,83	71,61	48,80	109,91

ΠΙΝΑΚΑΣ 24. Σχέση συγκέντρωσης βαλπροϊκού οξέος και πολυμορφισμών					
Ηλικία	552A>C	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	AA	56,41	58,80	2,98	93,90
	AC	60,26	54,60	7,60	119,70
	CC	72,40	71,61	57,70	87,89
Ενήλικοι	AA	67,39	68,54	5,19	122,90
	AC	75,39	75,31	14,45	155,90
	CC	74,13	69,70	48,80	109,91
Σύνολο	AA	62,37	63,80	2,98	122,90
	AC	68,87	69,49	7,60	155,90
	CC	73,52	70,50	48,80	109,91

ΠΙΝΑΚΑΣ 25. Σχέση συγκέντρωσης βαλπροϊκού οξέος και πολυμορφισμών					
Ηλικία	802C>T	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	TC	55,00	55,90	7,60	93,90
	CC	63,30	63,00	2,98	119,70
Ενήλικοι	TT	91,40	91,40	91,40	91,40
	TC	73,40	69,24	14,45	155,90
	CC	70,07	72,10	5,19	122,90
Σύνολο	TT	91,40	91,40	91,40	91,40
	TC	65,60	67,70	7,60	155,90
	CC	67,05	68,52	2,98	122,90

ΠΙΝΑΚΑΣ 26. Σχέση συγκέντρωσης βαλπροϊκού οξέος και γονοτύπου UGT1A6					
Ηλικία	Γονότυπος UGT1A6	Μέση τιμή (mcg/mL)	Μέσος (mcg/mL)	Ελάχιστο (mcg/mL)	Μέγιστο (mcg/mL)
Ανήλικοι	*1/*1	56,32	59,19	2,98	93,90
	*1/*2	60,73	58,80	7,60	119,70
	*2/*2	72,40	71,61	57,70	87,89
	Άλλο	53,88	53,88	48,95	58,80
Ενήλικοι	*1/*1	68,03	69,38	5,19	122,90
	*1/*2	75,34	74,51	14,45	155,90
	*2/*2	75,24	77,70	48,80	109,91
	Άλλο	65,04	67,90	35,23	83,91
Σύνολο	*1/*1	62,06	63,80	2,98	122,90
	*1/*2	69,30	70,15	7,60	155,90
	*2/*2	74,10	72,72	48,80	109,91
	Άλλο	62,81	64,60	35,23	83,91

Συμπερασματικά, το δείγμα των ασθενών μας περιελάμβανε 76 ενηλίκους και 58 ανηλίκους (<16 έτη) ασθενείς με μέσους όρους ηλικίας $36,64 \pm 16,46$ και $8,05 \pm 4,02$ έτη αντιστοίχως. Η νόσος εμφανίστηκε ενεργότερη στους ενήλικες του δείγματος, οι οποίοι εμφάνισαν μεγαλύτερο κίνδυνο εμφάνισης συχνότητας κρίσεων υψηλότερης της μίας ανά έτος.

Γονοτυπικά, το 38,1% των ασθενών βρέθηκε ομοζυγώτες των wild-type πολυμορφισμών του γονιδίου UGT1A6 που αντιστοιχούν σε γονότυπο *1/*1. Παρομοίως, το 11,2% αντιστοιχεί σε ομοζυγώτες των μελετούμενων πολυμορφισμών, δηλαδή χαρακτηρίζεται από γονότυπο *2/*2. Τέλος, το 41,8% εμφανίζει μεικτή εικόνα πολυμορφισμών, όντας ετεροζυγώτης σε κάθε γονιδιακή θέση (*1/*2). Από τα υπόλοιπα αλληλία που περιγράφονται στην βιβλιογραφία σημαντικό είναι το το αλληλίο *3, που παρατηρείται σε ετεροζυγωτία με το αλληλίο *1 σε ποσοστό 5,2%. Οι αντίστοιχες συχνότητες του γονιδίου UGT2B7 υπολογίστηκαν σε 55,2%, 44% και 0,7%.

Τα χαρακτηριστικά της φαρμακευτικής αντιμετώπισης της νόσου με τα χρήση βαλπροϊκού οξέος συνοψίζονται ακολούθως. Η μέση ημερήσια δόση ήταν χαμηλότερη στους ενήλικους ασθενείς, ενώ οι ίδιοι αυτοί ασθενείς χαρακτηρίζονται από υψηλότερα ποσοστά συγκέντρωσης του φαρμάκου στο αίμα. Οι υψηλότερες τιμές του lnΛΣΔ στους ενήλικους ασθενείς είναι χαρακτηριστικές του βραδύτερου

μεταβολισμού του φαρμάκου σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Οι διαφορές αυτές είναι εντονότερες στους άντρες ασθενείς. Παρατηρήθηκε ότι οι ενήλικες άντρες ασθενείς με συχνότερες κρίσεις εμφάνιζαν ανάγκη για υψηλότερες ημερήσιες δόσεις και χαμηλότερο $\ln\Lambda\Delta$ συγκριτικά τους ελεύθερους κρίσεων ενήλικους άντρες ασθενείς. Οι παρατηρήσεις αυτές υποδηλώνουν τον ρόλο του φύλου (και της ηλικίας) στην ενεργότητα της νόσου, μέσω του διαφορετικού ρυθμού κάθαρσης του φαρμάκου. Φαίνεται ότι στους άντρες ασθενείς (ενήλικοι και ανήλικοι) η ενεργότητα της νόσου οφείλεται (ή σχετίζεται) εν μέρει και με τον ταχύτερο ρυθμό κάθαρσης του φαρμάκου. Το φαινόμενο αυτό δεν παρατηρήθηκε στις γυναίκες ασθενείς.

Οι φαρμακοανθεκτικοί ασθενείς εμφάνισαν ανάγκη υψηλότερων ημερήσιων δόσεων, όπως αναμενόταν. Ωστόσο, είναι ενδιαφέρον ότι ο $\ln\Lambda\Delta$ εμφάνισε στατιστικά σημαντική διαφορά μόνο στην υποομάδα των ανηλίκων ασθενών, φανερώνοντας έναν εξαρτώμενο από την ηλικία ρυθμό κάθαρσης του φαρμάκου σε ανθεκτικούς και μη ασθενείς. Στα ίδια πλαίσια, ασθενείς που λάμβαναν υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού οξέος, χαρακτηριζόταν από υψηλότερο αριθμό συγχορηγούμενων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, αλλά και χρήσης αντιεπιληπτικών φαρμάκων επαγωγέων των ηπατικών ενζύμων, χαρακτηριστικό της αντιμετώπισης της φαρμακοανθεκτικότητας στους ασθενείς αυτούς.

Τέλος, ο ρόλος των μελετούμενων πολυμορφισμών αναδείχτηκε ιδιαίτερα περιορισμένος. Δεν κατέστη δυνατό να αναδειχθούν στατιστικά σημαντικές διαφορές στην ταχύτητα μεταβολισμού μεταξύ των διαφόρων γονοτυπικών υποομάδων. Ακόμα και όταν έγινε διαστρωμάτωση του δείγματος ως προς τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα των ασθενών, δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές.

Η κατανομή των πολυμορφισμών ήταν ανεξάρτητη από την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας στο σύνολο του δείγματος, καθώς και στις διάφορες υποομάδες. Ο ρόλος του πολυμορφισμού στην εμφάνιση του φαινομένου φαίνεται να είναι ιδιαίτερα περιορισμένος. Τα αποτελέσματα αυτά θα σχολιαστούν εκτενέστερα στη συνέχεια.

7. ΣΥΖΗΤΗΣΗ

Ο ρόλος των δύο παραπάνω μελετούμενων ενζύμων έχει απασχολήσει σημαντικά τη βιβλιογραφία με αντικρουόμενα έως τώρα αποτελέσματα. Αν και η συμμετοχή τους στον μεταβολισμό ξενοβιοτικών παραγόντων είναι αναμφισβήτητη και σημαντική, αποτελώντας βασικές οδούς του ηπατικού μεταβολισμού, ωστόσο η σημασία των πολυμορφισμών τους παραμένει ασαφής.

Το UGT1A6 αποτελεί ένα σημαντικό μέλος της οικογένειας των UGT ενζύμων, που όπως και τα υπόλοιπα της οικογένειάς του, βρίσκεται συνδεδεμένο στο ενδοπλασματικό δίκτυο, όπου το μεγαλύτερο τμήμα της πρωτεΐνης βρίσκεται εντός του αυλού, ενώ το καρβοξυτελικό άκρο της πρωτεΐνης προέχει προς το κυτταρόπλασμα. Διαφορές μεταξύ ατόμων στο ρυθμό γλυκουρονίδωσης που συντελείται από το ένζυμο αυτό μπορεί να έχουν σημαντικές φαρμακευτικές και θεραπευτικές επιπτώσεις. Οι διαφορές αυτές αποκαλύφθηκαν από τον Krishaswamy και τους συνεργάτες του, οι οποίοι παρατήρησαν μια διακύμανση, έως και 120 φορές, τόσο της συγκέντρωσης όσο και της δραστηριότητας της πρωτεΐνης UGT1A6 ως προς την γλυκουρονίδωση της σεροτονίνης (1). Παρομοίως, οι Nagar και συνεργάτες ανέφεραν διαφορές στην συγκέντρωση της πρωτεΐνης και στη δραστηριότητα του ενζύμου που έφταναν ως και 85 και 25 φορές, αντιστοίχως, μεταξύ των διαφόρων αλληλίων (2). Αν και διάφορα αίτια μπορεί να σχετίζονται με τις διακυμάνσεις αυτές στην έκφραση και την δραστηριότητα του ενζύμου, όπως διάφοροι γενετικοί παράγοντες, εξωγενείς ουσίες και ορμόνες, ο ρόλος των πολυμορφισμών παραμένει στο επίκεντρο.

Στην βιβλιογραφία έχουν χαρακτηριστεί αρκετοί σημειακοί πολυμορφισμοί (SNPs) και μεταλλάξεις του πρώτου εξονίου του γονιδίου *UGT1A6*, με πολλές εξ αυτών να είναι χαρακτηριστικές για διάφορες εθνικές και πληθυσμιακές ομάδες (3). Μεταξύ αυτών, συχνότεροι και καλύτερα μελετημένοι είναι οι πολυμορφισμοί που αποτελούν αντικείμενο της παρούσας διατριβής. Αρχικά, περιγράφηκαν από τους Ciotti *et al* (4) οι rs2070959 και rs1105879, ενώ αργότερα προσετέθη σε αυτούς ο rs6759892 από τους Nagar *et al* (2). Οι πολυμορφισμοί αυτοί, όταν συνυπάρχουν συναποτελούν το αλληλίο *2 του γονιδίου *UGT1A6*, το οποίο αποτελεί το συχνότερο αλληλίο μετά το wild-type *UGT1A6**1.

Η αυξημένη συχνότητα του συγκεκριμένου αλληλίου έθεσε από νωρίς το ερώτημα για την πιθανή σημασία του στην φαρμακοκινητική των διαφόρων ουσιών. Το ερώτημα επιχείρησαν να απαντήσουν αρχικά οι Ciotti *et al* χρησιμοποιώντας ανασυνδυασμένα ισοένζυμα UGT1A6.1 και UGT1A6.2 (4). Οι ερευνητές αυτοί διαπίστωσαν πως το ισοένζυμο UGT1A6.2 μεταβολίζει βραδύτερα τις διάφορες υπό δοκιμή ουσίες σε ποσοστό που κυμαίνεται από 27%-75% συγκριτικά με την wild-type μορφή του ενζύμου. Τα δεδομένα αυτά, ωστόσο, δεν επαληθεύτηκαν αργότερα, όταν χρησιμοποιήθηκαν μικροσώματα από ανθρώπινο ήπαρ (5). Περαιτέρω, οι Nagar *et al* (2) δημοσιεύοντας την ανακάλυψη του πολυμορφισμού rs6759892, ανέφεραν και τις παρατηρήσεις τους σχετικά με τα χαρακτηριστικά των ισοενζύμων αυτών. Σε αντίθεση με τις προηγούμενες αναφορές, οι συγγραφείς αυτοί διαπίστωσαν διπλάσια ενζυμική δραστηριότητα σε ιστούς ομόζυγους για το αλληλίο *2 συγκριτικά με ιστούς ομόζυγους στο αλληλίο *1 (4). Ωστόσο, η ετερόζυγη έκφρασή τους συνδεόταν με χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα, η οποία ερμηνευόταν, κατά τους συγγραφείς, με την υπόθεση διαταραχής του διμερισμού των ενζύμων. Σύμφωνα δηλαδή με τους συγγραφείς, οι σχηματιζόμενες ετεροδιμερείς ενώσεις των ενζύμων αυτών (αποτελούμενες από συνδυασμό ισοενζύμων *1 και *2) εμφάνιζαν μια πιθανή διαταραχή σύνδεσης με το ενδοπλασματικό δίκτυο, αστάθεια ή αναποτελεσματικό διμερισμό. Ωστόσο, όταν για τον υπολογισμό της ενζυμικής δραστηριότητας λήφθηκε υπόψη το ποσό της ανοσοαντιδρώσας πρωτεΐνης, οι διαφορές στο ρυθμό γλυκουρονίδωσης εξαλείφθηκαν. Το εύρημα αυτό συνδέει την ετερόζυγη μορφή με αστάθεια των ετεροδιμερών ή πλημμελή εντόπισή τους στο ενδοπλασματικό δίκτυο παρά με μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμού.

Ακολούθησαν δύο μελέτες από τους Krishnaswamy *et al* (6, 7) που υποστήριζαν τα ευρήματα της εργασίας του Nagar. Αν και ο Krishnaswamy απέτυχε να ανιχνεύσει κάποια σχέση μεταξύ των παρατηρούμενων διακυμάνσεων στη συγκέντρωση του mRNA του *UGT1A6*, της συγκέντρωσης της πρωτεΐνης και του ρυθμού γλυκουρονίδωσης σε μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος με την παρουσία των πολυμορφισμών του γονιδίου (6), ανέφερε ενδιαφέρουσες παρατηρήσεις κατά την μελέτη ανασυνδυασμένων ισομορφών του *UGT1A6* (7). Έτσι, τα ανασυνδυασμένα ισοένζυμα που αντιστοιχούσαν στον πολυμορφισμό rs1105879 είχαν κατά 50% χαμηλότερες τιμές K_m συγκριτικά με τα wild-type ισοένζυμα. Η τιμή της V_{max} επηρεαζόταν από την παρουσία του συνδυασμού των πολυμορφισμών

rs6759892/rs2070959, χαρακτηριζόμενη από μια 40%-70% αύξηση της τιμής της συγκριτικά με τον ισοένζυμο UGT1A6.1 (η σταθερά V_{max} ισούται με το μέγιστο της ταχύτητας της αντίδρασης που καταλύεται από το ένζυμο, όταν η συγκέντρωση του υποστρώματος προκαλεί κορεσμό στο ένζυμο, ενώ η σταθερά K_m αντιστοιχεί στη συγκέντρωση του υποστρώματος στην οποία τη ταχύτητα της αντίδρασης ισούται με το ήμισυ της V_{max} . Με άλλα λόγια, αυξημένες τιμές V_{max} σημαίνουν μεγαλύτερη ενζυμική δραστηριότητα, ενώ αυξημένες τιμές K_m αντιστοιχούν σε μειωμένη συνάφεια ενζύμου-υποστρώματος, επομένως σε χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα). Οι ερευνητές, χρησιμοποιώντας μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος επιχείρησαν να αναπαράγουν τα αποτελέσματά τους με μερική επιτυχία. Έτσι, αν και οι τιμές K_m των ομόζυγων $*1/*1$ μικροσωμάτων ήταν παρόμοιες με αυτές του ανασυνδυασμένου ισοενζύμου UGT1A6.1, οι ερευνητές παρατήρησαν μια αναντιστοιχία μεταξύ των τιμών K_m των ομόζυγων $*2/*2$ μικροσωμάτων και του ανασυνδυασμένου ισοενζύμου UGT1A6.2, το οποίο χαρακτηριζόταν από χαμηλότερο K_m σε σχέση με αυτό των μικροσωμάτων. Οι συγγραφείς απέτυχαν επίσης να αναπαράγουν το εύρημα του χαμηλότερου ρυθμού γλυκουρονίδωσης των ετεροζυγωτικών $*1/*2$ κυττάρων HEK293. Οι Krishnaswamy *et al* διαπίστωσαν πως η δραστηριότητα των κυττάρων σε ετεροζυγωτία είναι ενδιάμεση αυτών των ομόζυγων κυττάρων (7), αδυνατώντας να επιβεβαιώσουν έτσι την υπόθεση της μειωμένης λειτουργικότητας των ετεροδιμερών.

Μεγαλύτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν οι κλινικές μελέτες και παρατηρήσεις, χωρίς ωστόσο και αυτές να διαφωτίζουν επαρκώς το ρόλο των πολυμορφισμών. Οι κλινικές αυτές μελέτες της σχέσης του επιπέδου του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα με τους πολυμορφισμούς του γονιδίου *UGT1A6* μπορεί να μην διαφωτίζουν το φαινόμενο σε κυτταρικό επίπεδο, ωστόσο μπορεί να έχουν άμεσες κλινικές συνέπειες. Οι Sun *et al* μελέτησαν 67 ασθενείς υπό βαλπροϊκό οξύ, ταξινομώντας τους ως προς την παρουσία του πολυμορφισμού rs1105879 (8). Οι ερευνητές διαπίστωσαν μια κατά 20% χαμηλότερη μέση τιμή της συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος σε ασθενείς με τον αναφερόμενο πολυμορφισμό, είτε σε ετερόζυγη είτε σε ομόζυγη μορφή. Η παρατήρηση αυτή υποδηλώνει την ανάγκη αυξημένων δόσεων βαλπροϊκού οξέος για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων.

Σχετικά με τον πολυμορφισμό rs2070959, μια μελέτη των Wang *et al* απέτυχε να ανιχνεύσει σχέση μεταξύ των διαφορών στην συγκέντρωση του βαλπροϊκού οξέος

και της ύπαρξης του πολυμορφισμού σε παιδιά της εθνοτικής ομάδας Han (9). Παρόμοια έλλειψη συσχέτισης μεταξύ των πολυμορφισμών του γονιδίου και της φαρμακοκινητικής του βαλπροϊκού οξέος διαπίστωσε μια πρόσφατη μελέτη 242 ασθενών με επιληψία (10). Προς την ίδια κατεύθυνση, μία μελέτη από την Ινδία απέτυχε να ανιχνεύσει κάποια συσχέτιση των πολυμορφισμών αυτών με τη χορηγούμενη δοσολογία βαλπροϊκού οξέος. Η μελέτη αυτή (11) αφορούσε 80 παιδιά ηλικίας 3-12 ετών υπό μονοθεραπεία με βαλπροϊκό οξύ. Οι ερευνητές μελέτησαν τους τρεις πολυμορφισμούς του γονιδίου *UGT1A6* που αποτελούν αντικείμενο και της παρούσας διατριβής. Η συχνότητα των πολυμορφισμών ήταν αντίστοιχη του δικού μας δείγματος. Οι ερευνητές δεν διαπίστωσαν κάποια σχέση μεταξύ των πολυμορφισμών αυτών και της ημερήσιας δόσης, της συγκέντρωσης του βαλπροϊκού οξέος στο αίμα ή του λόγου συγκέντρωσης προς δόση.

Εν αντιθέσει, μια μελέτη από την Ταϊβάν, που περιελάμβανε 162 ασθενείς με επιληψία υπό μονοθεραπεία σε βαλπροϊκό οξύ (12), υποστηρίζει ότι οι ασθενείς που φέρουν και τους τρεις μελετούμενους πολυμορφισμούς είτε σε ομόζυγη είτε σε ετερόζυγη μορφή φαίνεται ότι απαιτούν υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού οξέος και εμφανίζουν χαμηλότερες τιμές λόγου δόσης προς συγκέντρωση συγκριτικά με τους ομοζυγώτες μη φορείς των πολυμορφισμών αυτών. Στην ίδια κατεύθυνση, η μελέτη των Guo *et al* αναφέρει την ανάγκη υψηλότερων δόσεων βαλπροϊκού οξέος και χαμηλότερων τιμών λόγου συγκέντρωσης προς δόση σε 98 παιδιά με επιληψία που φέρουν τους πολυμορφισμούς αυτούς σε ομοζυγωτία, συγκριτικά με τους φορείς αυτών σε ετεροζυγωτία ή τους ομοζυγώτες wild-type ασθενείς (13). Σε αντίθεση με αυτές τις παρατηρήσεις, ερευνητές από την Ινδία (14) ανέφεραν τη σχέση της παρουσίας του πολυμορφισμού 552A>C με υψηλότερο χρόνο ημίσειας ζωής του βαλπροϊκού οξέος και χαμηλότερο ρυθμό κάθαρσης, φαινόμενα που οδηγούσαν σε υψηλότερο ποσοστό εμφάνισης τοξικότητας στις ομάδες των ασθενών που έφεραν τον πολυμορφισμό.

Η ταχύτητα γλυκουρονίδωσης σε ασθενείς φέροντες το αλληλίο *2 εξετάστηκε και σε διάφορες άλλες μελέτες φαρμακοκινητικής για άλλες φαρμακευτικές ουσίες. Έτσι σε δύο μελέτες μεταβολισμού του σαλικυλικού οξέος, η ομοζυγωτία *2/*2 συνδέθηκε με χαμηλότερες τιμές συγκέντρωσης πλάσματος σαλικυλικού οξέος (15, 16), υποδηλώνοντας αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα, ευρήματα που δεν επαληθεύτηκαν ωστόσο από άλλους ερευνητές, που απέτυχαν να παρατηρήσουν

σχέση των μελετούμενων πολυμορφισμών με εμφάνιση δυσανεξίας στο ακετυλοσαλικυλικό οξύ (17). Και άλλοι συγγραφείς επίσης δεν διαπιστώνουν αυξημένο ρυθμό γλυκουρονίδωσης της ακεταμινοφαίνης σε ασθενείς φέροντες το αλληλίο *2 (18). Οι ποικίλες αυτές σχέσεις και αλληλεπιδράσεις συνοψίζονται σε μια πρόσφατη ενδιαφέρουσα ανασκοπική μελέτη (19). Στην συνοπτική τους ανασκόπηση για το ρόλο του αλληλίου *2 στην ταχύτητα μεταβολισμού της παρακεταμόλης, οι συγγραφείς διαπιστώνουν αυξημένη κάθαρση, που μπορεί να φτάσει και στο διπλάσιο, σε φορείς του αλληλίου *2. Η σχέση αυτή δεν φαίνεται να ισχύει για τον μεταβολισμό της ασπιρίνης. Για το βαλπροϊκό οξύ, οι συγγραφείς στην μετα-ανάλυσή τους καταλήγουν σε απουσία σχέσης που να φτάνει το όριο της στατιστικής σημαντικότητας.

Η σημασία των πολυμορφισμών αυτών καθορίζεται και από την συχνότητά τους στους πληθυσμούς. Ο Nagar υπολόγισε τη συχνότητα των αλληλίων του *UGT1A6* σε 115 υγιείς Καυκάσιους και 75 υγιείς Αφρο-αμερικανούς. Τα αλληλία *1 και *2 στους Καυκάσιους υπολογίστηκαν σε 61,7% και 27,4%, αντίστοιχα. Τα αλληλία *3 και *4 εμφανίστηκαν σε σημαντικά χαμηλότερη συχνότητα, 5,7% και 5,2% αντίστοιχα. Παρόμοιες συχνότητες υπολογίστηκαν και στο δείγμα της παρούσας διατριβής. Παρόμοιες συχνότητες υπολογίστηκαν και για τους Αφρο-αμερικανούς συμμετέχοντες. Σε μια μελέτη του Saeki *et al* (20), η οποία περιελάμβανε Ιάπωνες, η συχνότητα του αλληλίου *1 υπολογίστηκε σε 77,4%, ενώ του αλληλίου *2 σε 21,3%. Τα υπόλοιπα αλληλία υπολογίστηκαν σε συχνότητα < 1%. Η παρούσα μελέτη διαπίστωσε την παρουσία του αλληλίου *1 σε συχνότητα 61,6%, του αλληλίου *2 σε συχνότητα 32,5%, του *3 σε συχνότητα 5,2% και των υπολοίπων σε <1%. Τα μεγέθη αυτά ταυτίζονται σχεδόν με τις παρατηρήσεις του Nagar σε Καυκάσιους δότες αίματος.

Το *UGT2B7* καταλύει αντιδράσεις γλυκουρονίδωσης διαφόρων ενδογενών και εξωγενών ουσιών, όπως στεροειδείς ορμόνες, χολικό οξύ, ναπροξένη, κετοπροφαίνη, ιβουπροφαίνη, μορφίνη, προπρανολόλη, καρβεδιλόλη και ζιδοβουδίνη (21-25). Το βαλπροϊκό οξύ έχει επίσης δειχθεί ότι αποτελεί υπόστρωμα του ενζύμου αυτού (21-23). Διάφοροι ερευνητές μάλιστα υποστηρίζουν πως η γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος από το *UGT2B7* χαρακτηρίζεται από χαμηλό K_m και υψηλό V_{max} , εμφανίζοντας το ένζυμο αυτό ως το πιο ενεργές για τη γλυκουρονίδωση του βαλπροϊκού οξέος (22, 26, 27).

Το ισοένζυμο UGT2B7.2 προκύπτει από την αντικατάσταση ενός καταλοίπου τυροσίνης με ένα κατάλοιπο ιστιδίνης στη θέση 268 του πρωτεϊνικού μορίου του ενζύμου. Η επίπτωση της αντικατάστασης αυτής στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος είναι αμφίβολη, καθώς πρόσφατες κλινικές παρατηρήσεις αναφέρουν απουσία ή ελάχιστες διαφορές μεταξύ των ισοενζύμων αυτών ως προς τον μεταβολισμό του φαρμάκου (10, 12, 13, 28). Η επίπτωση του πολυμορφισμού αυτού στον μεταβολισμό άλλων υποστρωμάτων είναι επίσης αμφιλεγόμενη. Ο μεταβολισμός της μορφίνης, που καταλύεται σημαντικά από το ένζυμο αυτό, δεν φαίνεται να σχετίζεται με την παρουσία του μελετούμενου πολυμορφισμού (25, 29, 30). Ωστόσο, άλλοι συγγραφείς αναφέρουν διαφορετικά επίπεδα συγκέντρωσης μορφίνης και των μεταβολιτών αυτής στο αίμα ασθενών αναλόγως της παρουσίας των αλληλίων *1 και *2 (31). Απουσία συσχέτισης αναφέρεται και για τον μεταβολισμό της ζιδοβουδίνης και της κωδεΐνης, βασικών υποστρωμάτων του ενζύμου (30, 32). Το UGT2B7 αποτελεί και το βασικό ένζυμο του μεταβολισμού του μυκοφαινολικού οξέος, ενός ανοσοκατασταλτικού φαρμάκου που χρησιμοποιείται στην πρόληψη της απόρριψης μοσχευμάτων. Ορισμένοι συγγραφείς (33, 34) αναφέρουν απουσία σημαντικής σχέσης των κινητικών παραμέτρων του φαρμάκου με την παρουσία των αλληλίων *1 και *2, ενώ άλλοι αναφέρουν αυξημένη συγκέντρωση του φαρμάκου σε ομόζυγους *2/*2 ασθενείς συγκριτικά με ομόζυγους *1/*1 ασθενείς, υποδηλώνοντας μικρότερη μεταβολική δραστηριότητα στους *2 ομοζυγώτες (35). Παρομοίως, χαμηλότερη ενζυμική δραστηριότητα ως προς την γλυκουρονίδωση της φλουρβιπροφαΐνης παρατηρείται με την αύξηση του αριθμού των αλληλίων *2 (36, 37), ενώ καμιά διαφορά δεν σημειώθηκε ως προς τον μεταβολισμό της καρβεδιλόλης (38, 39).

Συγκεκριμένη παραμένει η εικόνα και ως προς τον μεταβολισμό ενδοβιοτικών ουσιών. Ενώ ορισμένοι συγγραφείς αναφέρουν απουσία διαφοράς στους ρυθμούς γλυκουρονίδωσης των στεροειδών ορμονών μεταξύ των δύο ισοενζύμων (25, 40), άλλοι αναφέρουν ταχύτερους ρυθμούς γλυκουρονίδωσης για το ένζυμο UGT2B7.2 ως προς τον μεταβολισμό της τεστοστερόνης, της διυδροτεστοστερόνης και της οιστραδιόλης (41) ή των 4-υδροξυ-κατεχολοιστρογόνων, μεταβολιτών της οιστραδιόλης (42). Στην ανασκοπική μελέτη, που αναφέρθηκε νωρίτερα (19), οι ερευνητές καταλήγουν στο συμπέρασμα πως η δραστηριότητα του ισοενζύμου UGT2B7.2 ενδέχεται να μην διαφέρει από αυτή του ενζύμου UGT2B7.1 και εξαρτάται πιθανώς από το υπόστρωμα. Έτσι, αντικρουόμενες παρατηρήσεις υπάρχουν για τον

μεταβολισμό του efavirenz, ενός αντιρετροϊκού φαρμάκου, με κάποιους ερευνητές να διαπιστώνουν χαμηλότερες συγκεντρώσεις πλάσματος (άρα αυξημένη ενζυμική δραστηριότητα) σε φορείς του αλληλίου *2 (43), ενώ το εύρημα αυτό δεν επαληθεύεται από άλλους μελετητές (44). Απουσία συσχετισμού αναφέρεται επίσης και για τη ζιδοβουδίνη (45). Ο μεταβολισμός της μορφίνης φαίνεται ότι επηρεάζεται σημαντικά από την παρουσία του αλληλίου *2 και η κάθαρσή της μπορεί ακόμα και να τριπλασιαστεί (31). Τα δεδομένα αυτά υποστηρίζονται από αντίστοιχες παρατηρήσεις για τον μεταβολισμό της κωδεΐνης (46). Ωστόσο, άλλοι ερευνητές έχουν σημειώσει απουσία διαφοράς ή ακόμα και μειωμένη δραστηριότητα του αλληλίου *2 σε *in vitro* παρατηρήσεις (47). Επίσης, το αλληλίο *2 έχει συσχετισθεί με μειωμένη ταχύτητα μεταβολισμούς της λαμοτριγίνης (48). Σχετικά με το βαλπροϊκό οξύ, σύμφωνα με τους συγγραφείς της μετα-ανάλυσης, η παρουσία του αλληλίου *2 φαίνεται ότι αυξάνει την κάθαρση του φαρμάκου με οριακή επίτευξη στατιστικής σημαντικότητας.

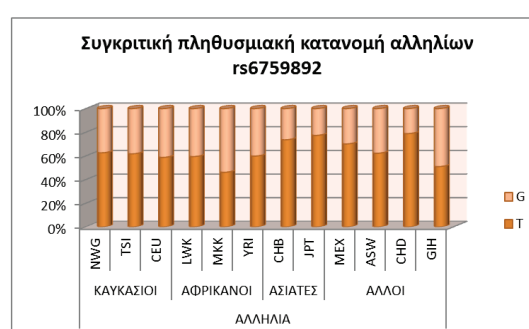
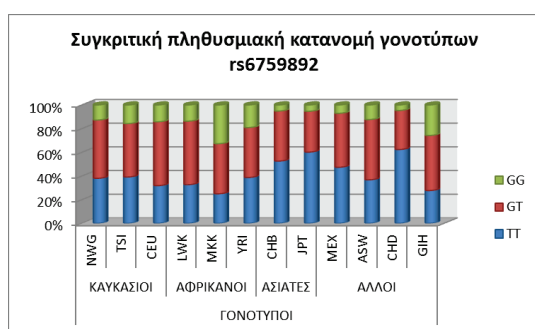
Στο σημείο αυτό αξίζει να σημειωθεί πως η παρατηρούμενη πολυφωνία σχετικά με την επίδραση των πολυμορφισμών στην ενζυμική δραστηριότητα των μελετούμενων UGTs μπορεί να οφείλεται στο εκάστοτε υπόστρωμα. Ωστόσο, διχογνωμίες υπάρχουν και κατά την μελέτη του ίδιου υποστρώματος. Το γεγονός αυτό μπορεί να αποδοθεί σε σχεδιαστικές ατέλειες των μελετών ή σε εθνοτικές διαφορές, ωστόσο αξίζει να αναφερθεί το συμπέρασμα μιας πρόσφατης μελέτης (49). Σε αυτή μελετήθηκαν οι ταχύτητες γλυκουρονίδωσης και τα επίπεδα έκφρασης 10 UGT γονιδίων (μεταξύ αυτών και του *UGT1A6* και *UGT2B7*). Οι μελετούμενες αυτές μεταβλητές συσχετίστηκαν με την παρουσία πολυμορφισμών στα γονίδια αυτά (συνολικά μελετήθηκαν 167 πολυμορφισμοί), καθώς και με την έκφραση 15 παραγόντων ρύθμισης της γονιδιακής μεταγραφής σε 125 δείγματα ανθρωπίνου ήπατος. Οι ερευνητές παρατήρησαν μεγάλη διακύμανση στην έκφραση και τη δραστηριότητα των UGT ενζύμων και συσχέτισαν την ενζυμική δραστηριότητα με τα επίπεδα μεταγραφής των *UGT* γονιδίων. Ως σημαντικοί ρυθμιστές της έκφρασης των γονιδίων αποδείχθηκαν οι μεταγραφικοί παράγοντες CAR, PXR και ESR1. Οι παρατηρήσεις αυτές, εισάγουν ένα ακόμα επίπεδο στην πολυπλοκότητα του μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος και φαίνεται να ερμηνεύουν, εν μέρει τουλάχιστον, τα αντικρουόμενα αποτελέσματα των διαφόρων ερευνητικών ομάδων.

Η συχνότητα των αλληλίων του *UGT2B7* φαίνεται ότι υπόκειται σε εθνοτικές διαφορές. Συγκεκριμένα, ενώ στους Καυκάσιους η συχνότητα του αλληλίου *1 υπολογίζεται σε 44%-51% και του *2 σε 49-56% (25, 29, 40, 50, 51), σε πληθυσμούς Ασιατικής καταγωγής η συχνότητα του αλληλίου *1 είναι υψηλότερη (71%-76%), ενώ του αλληλίου *2 χαμηλότερη (24%-29%) (25, 50-55). Δεδομένα για τις συχνότητες των αλληλίων *1 και *2 έχουν αναφερθεί και για πληθυσμούς της δυτικής Αφρικής (79%-21%), της Παπούα-Νέας Γουινέας (72%-28%) και πληθυσμών Ισπανο-αμερικανικής καταγωγής (72%-28%) (51).

Στην παρούσα μελέτη, οι υπολογιζόμενες συχνότητες είναι πλησιέστερα στις τιμές που αναφέρονται για τους Μη Καυκάσιους πληθυσμούς. Συγκεκριμένα, η συχνότητα του αλληλίου *1 είναι 77,2% και του αλληλίου *2 22,7%. Κατ' αντιστοιχία η συχνότητα ομοζυγωτίας *1/*1 είναι 55,2%, *2/*2 0,7% και ετεροζυγωτίας *1/*2 44%. Στις Εικόνες 13-16 παρουσιάζονται οι συχνότητες των αλληλίων και των γονοτύπων συγκριτικά με αντίστοιχες άλλων πληθυσμών.

	ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ											
	ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
	NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
TT	0,381	0,392	0,319	0,327	0,25	0,388	0,526	0,602	0,474	0,368	0,624	0,277
GT	0,493	0,451	0,54	0,536	0,423	0,422	0,423	0,345	0,456	0,509	0,33	0,465
GG	0,127	0,157	0,142	0,136	0,327	0,19	0,051	0,053	0,07	0,123	0,046	0,257

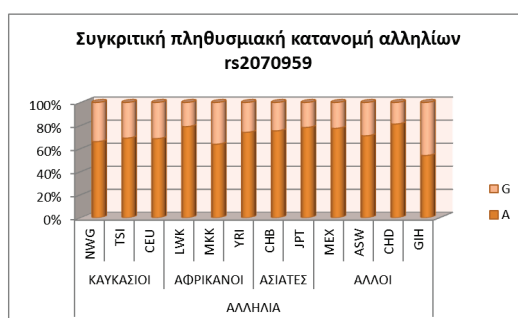
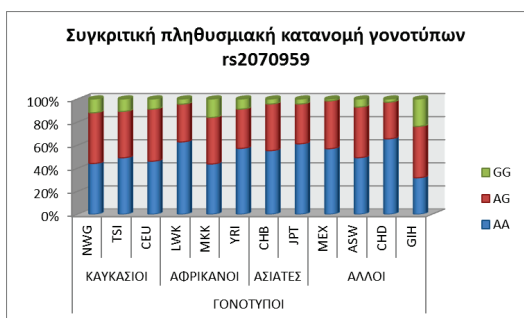
	ΑΛΛΗΛΙΑ											
	ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
	NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
T	0,627	0,618	0,588	0,595	0,462	0,599	0,737	0,774	0,702	0,623	0,789	0,51
G	0,373	0,382	0,412	0,405	0,538	0,401	0,263	0,226	0,298	0,377	0,211	0,49



Εικόνα 13. Συγκριτική κατανομή πολυμορφισμού rs6759892.

		ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ											
		ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
		NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
AA		0,440	0,49	0,46	0,627	0,436	0,571	0,551	0,611	0,569	0,491	0,654	0,317
AG		0,440	0,402	0,451	0,327	0,404	0,34	0,404	0,345	0,414	0,439	0,318	0,446
GG		0,119	0,108	0,088	0,045	0,16	0,088	0,044	0,044	0,017	0,07	0,028	0,238

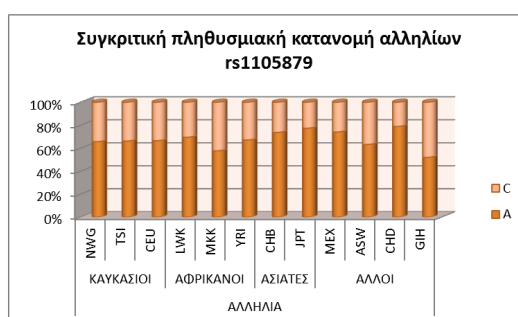
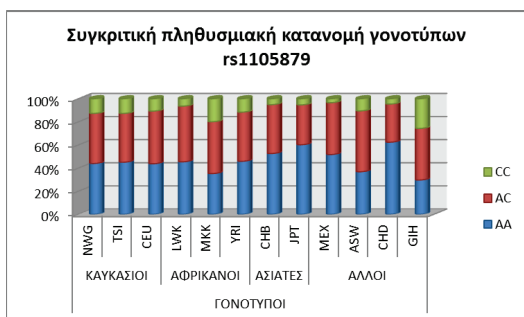
		ΑΛΛΗΛΙΑ											
		ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
		NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
A		0,660	0,691	0,686	0,791	0,638	0,741	0,754	0,783	0,776	0,711	0,813	0,54
G		0,340	0,309	0,314	0,209	0,362	0,259	0,246	0,217	0,224	0,289	0,187	0,46



Εικόνα 14. Συγκριτική κατανομή πολυμορφισμού rs2070959.

		ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ											
		ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
		NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
AA		0,440	0,451	0,438	0,455	0,353	0,459	0,526	0,602	0,517	0,368	0,624	0,297
AC		0,433	0,422	0,455	0,482	0,449	0,425	0,423	0,345	0,448	0,526	0,33	0,446
CC		0,127	0,127	0,107	0,064	0,199	0,116	0,051	0,053	0,034	0,105	0,046	0,257

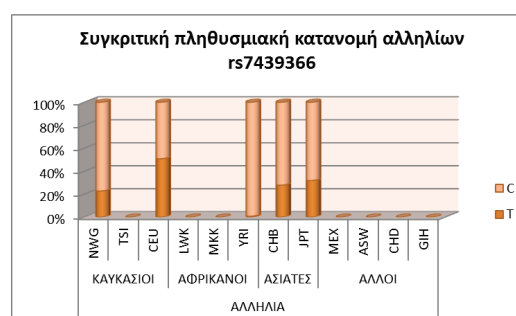
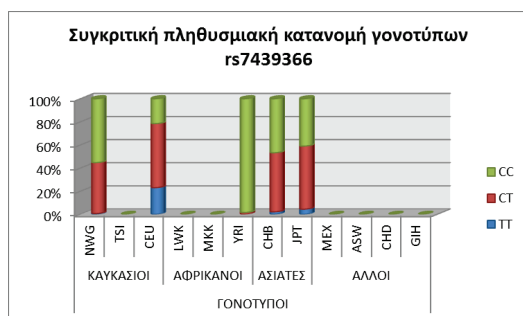
		ΑΛΛΗΛΙΑ											
		ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
		NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
A		0,657	0,662	0,665	0,695	0,577	0,671	0,737	0,774	0,741	0,632	0,789	0,52
C		0,343	0,338	0,335	0,305	0,423	0,329	0,263	0,226	0,259	0,368	0,211	0,48



Εικόνα 15. Συγκριτική κατανομή πολυμορφισμού rs1105879.

		ΓΟΝΟΤΥΠΟΙ											
		ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
		NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
TT		0,007	n/a	0,231	n/a	n/a	0	0,022	0,045	n/a	n/a	n/a	n/a
CT		0,440	n/a	0,554	n/a	n/a	0,016	0,511	0,545	n/a	n/a	n/a	n/a
CC		0,552	n/a	0,215	n/a	n/a	0,984	0,467	0,409	n/a	n/a	n/a	n/a

		ΑΛΛΗΛΙΑ											
		ΚΑΥΚΑΣΙΟΙ			ΑΦΡΙΚΑΝΟΙ			ΑΣΙΑΤΕΣ			ΑΛΛΟΙ		
		NWG	TSI	CEU	LWK	MKK	YRI	CHB	JPT	MEX	ASW	CHD	GIH
T		0,228	n/a	0,508	n/a	n/a	0,008	0,278	0,318	n/a	n/a	n/a	n/a
C		0,772	n/a	0,492	n/a	n/a	0,992	0,722	0,682	n/a	n/a	n/a	n/a



Εικόνα 16. Συγκριτική κατανομή πολυμορφισμού rs7439366.

ASW (A): African ancestry in Southwest USA, CEU (C): Utah residents with Northern and Western European ancestry from the CEPH collection, CHB (H): Han Chinese in Beijing, China, CHD (D): Chinese in Metropolitan Denver, Colorado, GIH (G): Gujarati Indians in Houston, Texas, JPT (J): Japanese in Tokyo, Japan, LWK (L): Luhya in Webuye, Kenya, MEX (M): Mexican ancestry in Los Angeles, California, MKK (K): Maasai in Kinyawa, Kenya, TSI (T): Tuscan in Italy, YRI (Y): Yoruban in Ibadan, Nigeria

Η δραστηριότητα των ενζύμων αυτών, σύμφωνα με τους πολυμορφισμούς τους απεικονίζεται ενδεικτικά στους Πίνακες 27 και 28, όπως αυτοί δημοσιεύθηκαν σε ανασκοπική μελέτη της ομάδας μας (56). Στους Πίνακες αυτούς απεικονίζονται συνοπτικά οι αντικρουόμενες παρατηρήσεις των ερευνητών με κάποια ενδεικτική συνοδευτική βιβλιογραφία.

ΠΙΝΑΚΑΣ 27. UGT1A6 Ισοένζυμα, διαφορές νουκλεοτιδίων και αμινοξέων και ενζυμική δραστηριότητα			
Πρωτεΐνη	Νουκλεοτίδια	Αμινοξέα	Δραστηριότητα
UGT1A6.1	Wild Type	Wild Type	Wild Type
UGT1A6.2	158(T>G)/680(A>G)/691(A>C)	S ⁷ A/T ¹⁸¹ A/R ¹⁸⁴ S	Αυξημένη (4, 9, 10, 12) Παρόμοια προς wild type (10, 20) Μειωμένη (4, 9)
UGT1A6.3	158(T>G)	S ⁷ A	Αυξημένη (4)
UGT1A6.4	158(T>G)/ 691(A>C)	S ⁷ A/ R ¹⁸⁴ S	Αυξημένη (4, 9, 12)
UGT1A6.5	680(A>G)	T ¹⁸¹ A	Παρόμοια προς wild type (20)
UGT1A6.6	158(T>G)/447(C>A)/680(A>G)/691(A>C)	S ⁷ A/S ¹⁰³ X/T ¹⁸¹ A/R ¹⁸⁴ S	Αυξημένη (9, 12) Παρόμοια προς wild type (20)
UGT1A6.7	158(T>G)/408(G>A)/680(A>G)/691(A>C)	S ⁷ A/R ⁹⁰ H/T ¹⁸¹ A/R ¹⁸⁴ S	Αυξημένη (37) Παρόμοια προς wild type (20)
UGT1A6.8	680(A>G)/691(A>C)	T ¹⁸¹ A/R ¹⁸⁴ S	Παρόμοια προς wild type (12)
UGT1A6.9	691(A>C)	R ¹⁸⁴ S	Αυξημένη (13)

ΠΙΝΑΚΑΣ 28. UGT2B7 Ισοένζυμα, διαφορές νουκλεοτιδίων και αμινοξέων και			
Πρωτεΐνη	Νουκλεοτίδια	Αμινοξέα	Δραστηριότητα
UGT2B7.1	Wild Type	Wild Type	Wild Type
UGT2B7.2	848(C>T)	H ²⁶⁸ Y	Αυξημένη (36, 42) Παρόμοια προς wild type (10, 12, 13, 27, 28, 30, 31, 34, 35, 39, 41, 52) Μειωμένη (9, 13, 40)
UGT2B7.3	257(G>T)	A ⁷¹ S	Παρόμοια προς wild type (57) Μειωμένη (39, 52)
UGT2B7.4	1238(G>A)	D ³⁹⁸ N	Μειωμένη (39, 50)

8. ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Τα δεδομένα της μελέτης μας φαίνεται να συνάδουν εν μέρει με την υπάρχουσα βιβλιογραφία. Οι μελετούμενοι πολυμορφισμοί και οι διάφοροι γονότυποι ανιχνεύονται σε συχνότητες αντίστοιχες με αυτές άλλων μελετών και ταυτίζονται σχεδόν με μελέτες που αφορούν πληθυσμούς Καυκάσιας προέλευσης. Τα δεδομένα μας σχετικά με τους πολυμορφισμούς αυτούς καταδεικνύουν την απουσία σαφούς επίδρασης των γονοτύπων των γονιδίων UGT1A6 και UGT2B7 στο ρυθμό γλυκουρονίδωσης του βαλπροϊκού οξέος, όπως αυτός εκφράζεται εμμέσως από τον

δείκτη InΛΣΔ. Η διαστρωμάτωση ως προς την ηλικία και το φύλο δεν ανέδειξε κάποια διαφορά στις μελετούμενες υποομάδες, όπως επίσης και μετά τη διαστρωμάτωση ως προς τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα των ασθενών.

Όπως αναφέρθηκε ήδη, το ελεύθερο κλάσμα του βαλπροϊκού οξέος αρχίζει να αυξάνει, λόγω κορεσμού των θέσεων σύνδεσης του φαρμάκου στην αλβουμίνη, σε συγκεντρώσεις που ξεπερνάνε τα 60mg/L (58). Ωστόσο, το φαινόμενο αυτό γίνεται σημαντικό μόνο όταν η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα ξεπερνάει τα 100mg/L (59, 60). Αυτή η μη γραμμικότητα μπορεί να επηρεάσει την σωστή ανάλυση των δεδομένων. Διαστρωματώσαμε τα δεδομένα μας, χρησιμοποιώντας ως όριο την τιμή των 69 mg/L, που αποτελούσε τον αριθμητικό μέσο του δείγματός μας. Η τιμή αυτή ως όριο δεν λειτουργεί μόνο ως μια συμβατή με τη βιβλιογραφία τιμή, μια τιμή πάνω από την οποία αναμένονται αλλαγές στο κλάσμα του αδέσμευτου φαρμάκου, αλλά και μια τιμή που δίνει σημαντικό αριθμό ασθενών στις δύο ομάδες για σύγκριση. Η μη ανίχνευση διαφορών μεταξύ των γονοτύπων στις δύο αυτές ομάδες, μπορεί να υποδηλώνει την ανάγκη να μελετηθούν οι γονότυποι σε ακόμα υψηλότερες τιμές συγκέντρωσης του φαρμάκου. Ωστόσο, η στρατολόγηση ασθενών, με συγκεντρώσεις φαρμάκου άνω των 100 mg/L, ένα όριο πάνω από το οποίο το ελεύθερο κλάσμα αυξάνει δραματικά, είναι δύσκολη, καθώς εμφανίζονται ζητήματα ανοχής του φαρμάκου από τους ασθενείς.

Στη βιβλιογραφία δεν υπάρχουν πολλές δημοσιεύσεις που να μελετούν το ρόλο των γονοτύπων αυτών ελέγχοντας ταυτόχρονα παράγοντες, όπως η συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα. Άλλοι παράγοντες που μπορεί να επηρεάσουν τη σύνδεση του φαρμάκου με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι οι διάφορες φαρμακοτεχνικές μορφές της ουσίας, καθώς και διάφορες παθήσεις ή συγχορηγούμενα φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν τη διαθεσιμότητα ή τη σύνδεση με τις πρωτεΐνες. Καθώς, οι διάφορες μελέτες που εμφανίζονται στη βιβλιογραφία σπάνια ελέγχουν τους παράγοντες αυτούς συστηματικά, οι παρατηρούμενες διαφωνίες και τα αντικρουόμενα αποτελέσματα σχετικά με τον ρόλο των γονοτύπων, μπορεί να οφείλονται εν μέρει σε αυτούς τους παράγοντες.

Ένας άλλος παράγοντας που επηρεάζει σημαντικά την αναγκαία ημερήσια δόση και τον InΛΣΔ είναι η ηλικία των ασθενών. Φαίνεται ότι οι ανήλικοι ασθενείς χαρακτηρίζονται από σημαντικά αυξημένη μεταβολική δραστηριότητα,

παρουσιάζοντας χαμηλότερες τιμές InΛΣΔ και υψηλότερες ανάγκες ημερήσιας δόσης. Η παρατήρηση αυτή συνάδει με την άποψη πως η ενζυμική ηπατική δραστηριότητα καθορίζεται πιθανώς ισχυρότερα από αλλαγές στους μεταγραφικούς παράγοντες, παρά από την παρουσία πολυμορφισμών των γονιδίων που κωδικοποιούν ένζυμα του μεταβολισμού.

Εκτός αυτού, δύο άλλοι μηχανισμοί μπορεί να σχετίζονται με τις παρατηρούμενες με την ηλικία αλλαγές της κάθαρσης του βαλπροϊκού οξέος: οι αλλαγές στη δυνατότητα σύνδεσης με την αλβουμίνη και η μειωμένη μεταβολική ικανότητα των ηλικιωμένων ατόμων. Αν και υπάρχουν μελέτες που υποστηρίζουν ότι δεν υπάρχει διαφορά στην κάθαρση του βαλπροϊκού οξέος μεταξύ ηλικιωμένων και μη ασθενών (61-63), τα αποτελέσματα αυτά θα πρέπει να ερμηνεύονται με προσοχή. Τα δεδομένα υποστηρίζουν ότι το ελεύθερο κλάσμα αυξάνει στους ηλικιωμένους ασθενείς (63, 64) και αυτό μπορεί να έχει αντίκτυπο στην ανάλυση των δεδομένων (65). Το φαινόμενο αυτό μπορεί να είναι σημαντικό μεταξύ των ενηλίκων (66), αλλά όχι μεταξύ των παιδιών (67), λειτουργώντας σαν συγχυτικός παράγοντας που δεν θα πρέπει να αγνοείται κατά την μελέτη της φαρμακογενετικής του βαλπροϊκού οξέος σε ενήλικες ασθενείς. Επιπλέον, οι αλλαγές στην λειτουργία του ήπατος (63, 64, 68) που επέρχονται με την ηλικία μπορεί επίσης να λειτουργούν ως συγχυτικός παράγοντας προκαλώντας εν μέρει τις διαφορές που παρατηρούνται στη βιβλιογραφία. Πρόσφατα, αναδείχτηκε ο ρόλος της ηλικίας στην ανίχνευση διαφορών σχετιζόμενων με την ηλικία στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος (69).

Περαιτέρω, οι ενεργείς και φαρμακοανθεκτικές μορφές της νόσου απαιτούν υψηλότερες ημερήσιες δόσεις βαλπροϊκού οξέος. Ωστόσο, οι ιδιαίτερα ενεργείς μορφές χαρακτηρίζονται επιπλέον από χαμηλό InΛΣΔ στους ανήλικους ασθενείς. Το γεγονός αυτό υποδηλώνει ξανά μια συσχέτιση με την ηλικία, όπως αναφέρθηκε πιο πάνω.

Στα ίδια πλαίσια, οι ασθενείς που χαρακτηρίζονται ως φαρμακοανθεκτικοί και αυτοί που λαμβάνουν μεγαλύτερο αριθμό αντιεπιληπτικών φαρμάκων φαίνεται ότι απαιτούν υψηλότερες ημερήσιες δόσεις.

Η συγκέντρωση του φαρμάκου στο αίμα σχετιζόταν, όπως αναμένεται, με τη χορηγούμενη δόση. Η σχέση αυτή είναι ισχυρότερη σε χαμηλότερες δοσολογίες, ενώ μειώνεται στις υψηλότερες. Αναφέρθηκε ήδη πως αυτό πιθανώς οφείλεται τόσο στην

αύξηση του ελεύθερου κλάσματος όσο ενδεχομένως και στην επιλογή των ασθενών που θα λάβουν υψηλότερες δόσεις, μιας και οι κλινικοί ιατροί αποφεύγουν να ξεπεράσουν τα διεθνώς αποδεκτά θεραπευτικά όρια του φαρμάκου. Ωστόσο, οι παρατηρούμενες διαφορές στον μεταβολισμό δεν φαίνεται να σχετίζονται με γονοτυπικές διαφορές. Αναμενόμενη ήταν επίσης και η παρατήρηση υψηλών των επιπέδων του φαρμάκου σε ασθενείς με αυξημένη ενεργότητα της νόσου.

Ολοκληρώνοντας και συνοψίζονται την παρούσα διατριβή, αξίζει να σημειωθεί ότι η παρουσία των πολυμορφισμών δεν σχετίζονταν με την εμφάνιση φαρμακοανθεκτικότητας. Φαίνεται πως ο ρόλος των πολυμορφισμών των γονιδίων *UGT1A6* και *UGT2B7* στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος είναι ιδιαίτερα περιορισμένος. Μελλοντικές μελέτες θα μπορούσαν να αναδείξουν και να προσδώσουν περισσότερα στοιχεία γύρω από το φαινόμενο αυτό, λαμβάνοντας υπόψη τις παρατηρούμενες αλλαγές που εμφανίζονται με την ηλικία, καθώς και τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά του βαλπροϊκού οξέος, όπως η αύξηση του ελεύθερου κλάσματος με την αύξηση της συγκέντρωσης ή το ρόλο φαρμάκων που επηρεάζουν τη σύνδεση με την αλβουμίνη του πλάσματος, ερμηνεύοντας έτσι και την πλήθος των αντικρουόμενων στοιχείων στη βιβλιογραφία.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

1. Krishnaswamy S, Duan SX, Von Moltke LL, et al. Validation of serotonin (5-hydroxytryptamine) as an in vitro substrate probe for human UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 1A6. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2003;31(1):133-9. Epub 2002/12/18.
2. Nagar S, Zalatoris JJ, Blanchard RL. Human UGT1A6 pharmacogenetics: identification of a novel SNP, characterization of allele frequencies and functional analysis of recombinant allozymes in human liver tissue and in cultured cells. *Pharmacogenetics*. 2004;14(8):487-99. Epub 2004/07/31.
3. Xing Y, Yang L, Wang L, et al. Systematic screening for polymorphisms within the UGT1A6 gene in three Chinese populations and function prediction through structural modeling. *Pharmacogenomics*. 2009;10(5):741-52. Epub 2009/05/20.
4. Ciotti M, Marrone A, Potter C, et al. Genetic polymorphism in the human UGT1A6 (planar phenol) UDP-glucuronosyltransferase: pharmacological implications. *Pharmacogenetics*. 1997;7(6):485-95. Epub 1998/01/16.
5. Peters WH, te Morsche RH, Roelofs HM. Combined polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferases 1A1 and 1A6: implications for patients with Gilbert's syndrome. *Journal of hepatology*. 2003;38(1):3-8. Epub 2002/12/14.
6. Krishnaswamy S, Hao Q, Al-Rohaimi A, et al. UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 pharmacogenetics: I. Identification of polymorphisms in the 5'-regulatory and exon 1 regions, and association with human liver UGT1A6 gene expression and glucuronidation. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;313(3):1331-9. Epub 2005/03/12.
7. Krishnaswamy S, Hao Q, Al-Rohaimi A, et al. UDP glucuronosyltransferase (UGT) 1A6 pharmacogenetics: II. Functional impact of the three most common nonsynonymous UGT1A6 polymorphisms (S7A, T181A, and R184S). *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2005;313(3):1340-6. Epub 2005/03/12.
8. Sun YP, Tan L, Wang Y, et al. [Effect of UGT1A6 genetic polymorphisms on the metabolism of sodium valproate]. *Zhonghua yi xue za zhi*. 2007;87(29):2033-5. Epub 2007/10/11.
9. Wang Y, Gao L, Liu YP, et al. [Effect of UGT1A6 A541G genetic polymorphism on the metabolism of valproic acid in Han epileptic children from Henan]. *Zhongguo dang dai er ke za zhi = Chinese journal of contemporary pediatrics*. 2010;12(6):429-32. Epub 2010/06/15.
10. Chu XM, Zhang LF, Wang GJ, et al. Influence of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms on valproic acid pharmacokinetics in Chinese epilepsy patients. *European journal of clinical pharmacology*. 2012;68(10):1395-401. Epub 2012/04/06.
11. Jain P, Shastri S, Gulati S, et al. Prevalence of UGT1A6 polymorphisms in children with epilepsy on valproate monotherapy. *Neurology India*. 2015;63(1):35-9. Epub 2015/03/10.
12. Hung CC, Ho JL, Chang WL, et al. Association of genetic variants in six candidate genes with valproic acid therapy optimization. *Pharmacogenomics*. 2011;12(8):1107-17. Epub 2011/08/03.
13. Guo Y, Hu C, He X, et al. Effects of UGT1A6, UGT2B7, and CYP2C9 genotypes on plasma concentrations of valproic acid in Chinese children with epilepsy. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2012;27(5):536-42. Epub 2012/10/27.
14. Munisamy M, Tripathi M, Behari M, et al. The effect of uridine diphosphate glucuronosyltransferase (UGT)1A6 genetic polymorphism on valproic acid pharmacokinetics in Indian patients with epilepsy: a pharmacogenetic approach. *Molecular diagnosis & therapy*. 2013;17(5):319-26. Epub 2013/06/12.

15. Mojarrabi B, Butler R, Mackenzie PI. cDNA cloning and characterization of the human UDP glucuronosyltransferase, UGT1A3. *Biochemical and biophysical research communications*. 1996;225(3):785-90. Epub 1996/08/23.
16. Green MD, King CD, Mojarrabi B, et al. Glucuronidation of amines and other xenobiotics catalyzed by expressed human UDP-glucuronosyltransferase 1A3. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1998;26(6):507-12. Epub 1998/06/17.
17. Palikhe NS, Kim SH, Nam YH, et al. Polymorphisms of Aspirin-Metabolizing Enzymes CYP2C9, NAT2 and UGT1A6 in Aspirin-Intolerant Urticaria. *Allergy, asthma & immunology research*. 2011;3(4):273-6. Epub 2011/10/04.
18. Navarro SL, Chen Y, Li L, et al. UGT1A6 and UGT2B15 polymorphisms and acetaminophen conjugation in response to a randomized, controlled diet of select fruits and vegetables. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2011;39(9):1650-7. Epub 2011/06/15.
19. Stingl JC, Bartels H, Viviani R, et al. Relevance of UDP-glucuronosyltransferase polymorphisms for drug dosing: A quantitative systematic review. *Pharmacology & therapeutics*. 2014;141(1):92-116. Epub 2013/10/01.
20. Saeki M, Saito Y, Jinno H, et al. Genetic polymorphisms of UGT1A6 in a Japanese population. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2005;20(1):85-90. Epub 2005/03/17.
21. Jin C, Miners JO, Lillywhite KJ, et al. Complementary deoxyribonucleic acid cloning and expression of a human liver uridine diphosphate-glucuronosyltransferase glucuronidating carboxylic acid-containing drugs. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 1993;264(1):475-9. Epub 1993/01/01.
22. Sakaguchi K, Green M, Stock N, et al. Glucuronidation of carboxylic acid containing compounds by UDP-glucuronosyltransferase isoforms. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2004;424(2):219-25. Epub 2004/03/30.
23. Burchell B, Brierley CH, Rance D. Specificity of human UDP-glucuronosyltransferases and xenobiotic glucuronidation. *Life sciences*. 1995;57(20):1819-31. Epub 1995/01/01.
24. Coffman BL, King CD, Rios GR, et al. The glucuronidation of opioids, other xenobiotics, and androgens by human UGT2B7Y(268) and UGT2B7H(268). *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 1998;26(1):73-7. Epub 1998/03/14.
25. Bhasker CR, McKinnon W, Stone A, et al. Genetic polymorphism of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) at amino acid 268: ethnic diversity of alleles and potential clinical significance. *Pharmacogenetics*. 2000;10(8):679-85. Epub 2001/02/24.
26. Argikar UA, Rimmel RP. Effect of aging on glucuronidation of valproic acid in human liver microsomes and the role of UDP-glucuronosyltransferase UGT1A4, UGT1A8, and UGT1A10. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2009;37(1):229-36. Epub 2008/10/08.
27. Ethell BT, Anderson GD, Burchell B. The effect of valproic acid on drug and steroid glucuronidation by expressed human UDP-glucuronosyltransferases. *Biochemical pharmacology*. 2003;65(9):1441-9. Epub 2003/05/07.
28. Chung JY, Cho JY, Yu KS, et al. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of lorazepam and valproic acid in relation to UGT2B7 genetic polymorphism in healthy subjects. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2008;83(4):595-600. Epub 2007/08/10.
29. Holthe M, Rakvag TN, Klepstad P, et al. Sequence variations in the UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) gene: identification of 10 novel single nucleotide polymorphisms (SNPs) and analysis of their relevance to morphine glucuronidation in cancer patients. *The pharmacogenomics journal*. 2003;3(1):17-26. Epub 2003/03/12.

30. Court MH, Krishnaswamy S, Hao Q, et al. Evaluation of 3'-azido-3'-deoxythymidine, morphine, and codeine as probe substrates for UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7) in human liver microsomes: specificity and influence of the UGT2B7*2 polymorphism. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2003;31(9):1125-33. Epub 2003/08/16.
31. Sawyer MB, Innocenti F, Das S, et al. A pharmacogenetic study of uridine diphosphate-glucuronosyltransferase 2B7 in patients receiving morphine. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2003;73(6):566-74. Epub 2003/06/18.
32. Barbier O, Turgeon D, Girard C, et al. 3'-azido-3'-deoxythymidine (AZT) is glucuronidated by human UDP-glucuronosyltransferase 2B7 (UGT2B7). *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2000;28(5):497-502. Epub 2000/04/20.
33. Bernard O, Tojic J, Journault K, et al. Influence of nonsynonymous polymorphisms of UGT1A8 and UGT2B7 metabolizing enzymes on the formation of phenolic and acyl glucuronides of mycophenolic acid. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2006;34(9):1539-45. Epub 2006/06/23.
34. Kagaya H, Inoue K, Miura M, et al. Influence of UGT1A8 and UGT2B7 genetic polymorphisms on mycophenolic acid pharmacokinetics in Japanese renal transplant recipients. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(3):279-88. Epub 2007/01/11.
35. Levesque E, Delage R, Benoit-Biancamano MO, et al. The impact of UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7 genetic polymorphisms on the pharmacokinetic profile of mycophenolic acid after a single oral dose in healthy volunteers. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2007;81(3):392-400. Epub 2007/03/07.
36. Blevins-Primeau AS, Sun D, Chen G, et al. Functional significance of UDP-glucuronosyltransferase variants in the metabolism of active tamoxifen metabolites. *Cancer research*. 2009;69(5):1892-900. Epub 2009/02/27.
37. Wang H, Yuan L, Zeng S. Characterizing the effect of UDP-glucuronosyltransferase (UGT) 2B7 and UGT1A9 genetic polymorphisms on enantioselective glucuronidation of flurbiprofen. *Biochemical pharmacology*. 2011;82(11):1757-63. Epub 2011/08/23.
38. Takekuma Y, Takenaka T, Kiyokawa M, et al. Contribution of polymorphisms in UDP-glucuronosyltransferase and CYP2D6 to the individual variation in disposition of carvedilol. *Journal of pharmacy & pharmaceutical sciences : a publication of the Canadian Society for Pharmaceutical Sciences, Societe canadienne des sciences pharmaceutiques*. 2006;9(1):101-12. Epub 2006/07/20.
39. Takekuma Y, Takenaka T, Kiyokawa M, et al. Evaluation of effects of polymorphism for metabolic enzymes on pharmacokinetics of carvedilol by population pharmacokinetic analysis. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2007;30(3):537-42. Epub 2007/03/03.
40. Sparks R, Ulrich CM, Bigler J, et al. UDP-glucuronosyltransferase and sulfotransferase polymorphisms, sex hormone concentrations, and tumor receptor status in breast cancer patients. *Breast cancer research : BCR*. 2004;6(5):R488-98. Epub 2004/08/21.
41. Swanson C, Lorentzon M, Vandenput L, et al. Sex steroid levels and cortical bone size in young men are associated with a uridine diphosphate glucuronosyltransferase 2B7 polymorphism (H268Y). *The Journal of clinical endocrinology and metabolism*. 2007;92(9):3697-704. Epub 2007/06/21.
42. Thibaudeau J, Lepine J, Tojic J, et al. Characterization of common UGT1A8, UGT1A9, and UGT2B7 variants with different capacities to inactivate mutagenic 4-hydroxylated metabolites of estradiol and estrone. *Cancer research*. 2006;66(1):125-33. Epub 2006/01/07.

43. Kwara A, Lartey M, Sagoe KW, et al. CYP2B6, CYP2A6 and UGT2B7 genetic polymorphisms are predictors of efavirenz mid-dose concentration in HIV-infected patients. *AIDS*. 2009;23(16):2101-6. Epub 2009/09/26.
44. Elens L, Vandercam B, Yombi JC, et al. Influence of host genetic factors on efavirenz plasma and intracellular pharmacokinetics in HIV-1-infected patients. *Pharmacogenomics*. 2010;11(9):1223-34. Epub 2010/09/24.
45. Kwara A, Lartey M, Boamah I, et al. Interindividual variability in pharmacokinetics of generic nucleoside reverse transcriptase inhibitors in TB/HIV-coinfected Ghanaian patients: UGT2B7*1c is associated with faster zidovudine clearance and glucuronidation. *Journal of clinical pharmacology*. 2009;49(9):1079-90. Epub 2009/07/25.
46. Madadi P, Ross CJ, Hayden MR, et al. Pharmacogenetics of neonatal opioid toxicity following maternal use of codeine during breastfeeding: a case-control study. *Clinical pharmacology and therapeutics*. 2009;85(1):31-5. Epub 2008/08/23.
47. Guillemette C. Pharmacogenomics of human UDP-glucuronosyltransferase enzymes. *The pharmacogenomics journal*. 2003;3(3):136-58. Epub 2003/06/20.
48. Blanca Sanchez M, Herranz JL, Leno C, et al. UGT2B7_-161C>T polymorphism is associated with lamotrigine concentration-to-dose ratio in a multivariate study. *Therapeutic drug monitoring*. 2010;32(2):177-84. Epub 2010/03/11.
49. Liu W, Ramirez J, Gamazon ER, et al. Genetic factors affecting gene transcription and catalytic activity of UDP-glucuronosyltransferases in human liver. *Human molecular genetics*. 2014;23(20):5558-69. Epub 2014/06/01.
50. Lampe JW, Bigler J, Bush AC, et al. Prevalence of polymorphisms in the human UDP-glucuronosyltransferase 2B family: UGT2B4(D458E), UGT2B7(H268Y), and UGT2B15(D85Y). *Cancer epidemiology, biomarkers & prevention : a publication of the American Association for Cancer Research, cosponsored by the American Society of Preventive Oncology*. 2000;9(3):329-33. Epub 2000/04/06.
51. Mehlotra RK, Bockarie MJ, Zimmerman PA. Prevalence of UGT1A9 and UGT2B7 nonsynonymous single nucleotide polymorphisms in West African, Papua New Guinean, and North American populations. *European journal of clinical pharmacology*. 2007;63(1):1-8. Epub 2006/11/23.
52. Hirota T, Ieiri I, Takane H, et al. Sequence variability and candidate gene analysis in two cancer patients with complex clinical outcomes during morphine therapy. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2003;31(5):677-80. Epub 2003/04/16.
53. Saeki M, Saito Y, Jinno H, et al. Single nucleotide polymorphisms and haplotype frequencies of UGT2B4 and UGT2B7 in a Japanese population. *Drug metabolism and disposition: the biological fate of chemicals*. 2004;32(9):1048-54. Epub 2004/08/21.
54. Saito K, Moriya H, Sawaguchi T, et al. Haplotype analysis of UDP-glucuronosyltransferase 2B7 gene (UGT2B7) polymorphisms in healthy Japanese subjects. *Clinical biochemistry*. 2006;39(3):303-8. Epub 2006/02/10.
55. Hwang MS, Lee SJ, Jeong HE, et al. Genetic variations in UDP-glucuronosyltransferase 2B7 gene (UGT2B7) in a Korean population. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2010;25(4):398-402. Epub 2010/09/04.
56. Chatzistefanidis D, Georgiou I, Kyritsis AP, et al. Functional impact and prevalence of polymorphisms involved in the hepatic glucuronidation of valproic acid. *Pharmacogenomics*. 2012;13(9):1055-71. Epub 2012/07/31.
57. Honda M, Toyoda W, Shimizu T, et al. UGT2B7*3 did not affect the pharmacokinetics of R- and S-carvedilol in healthy Japanese. *Drug metabolism and pharmacokinetics*. 2007;22(5):382-6. Epub 2007/10/30.
58. Cramer JA, Mattson RH. Valproic acid: in vitro plasma protein binding and interaction with phenytoin. *Therapeutic drug monitoring*. 1979;1(1):105-16. Epub 1979/01/01.

59. Gomez MJ, Santos Buelga D, Alonso AC, et al. Effect of dose on the kinetic behaviour of valproic acid: modifications in plasma protein binding. *European journal of drug metabolism and pharmacokinetics*. 1991;Spec No 3:239-42. Epub 1991/01/01.
60. Gomez Bellver MJ, Garcia Sanchez MJ, Alonso Gonzalez AC, et al. Plasma protein binding kinetics of valproic acid over a broad dosage range: therapeutic implications. *Journal of clinical pharmacy and therapeutics*. 1993;18(3):191-7. Epub 1993/06/01.
61. Bryson SM, Verma N, Scott PJ, et al. Pharmacokinetics of valproic acid in young and elderly subjects. *British journal of clinical pharmacology*. 1983;16(1):104-5. Epub 1983/07/01.
62. Birnbaum AK, Hardie NA, Conway JM, et al. Valproic acid doses, concentrations, and clearances in elderly nursing home residents. *Epilepsy research*. 2004;62(2-3):157-62. Epub 2004/12/08.
63. Fattore C, Messina S, Battino D, et al. The influence of old age and enzyme inducing comedication on the pharmacokinetics of valproic acid at steady-state: A case-matched evaluation based on therapeutic drug monitoring data. *Epilepsy research*. 2006;70(2-3):153-60. Epub 2006/05/30.
64. Perucca E, Grimaldi R, Gatti G, et al. Pharmacokinetics of valproic acid in the elderly. *British journal of clinical pharmacology*. 1984;17(6):665-9. Epub 1984/06/01.
65. Lampon N, Tutor JC. Apparent clearance of valproic acid in elderly epileptic patients: estimation of the confounding effect of albumin concentration. *Upsala journal of medical sciences*. 2012;117(1):41-6. Epub 2011/12/31.
66. Kodama Y, Kodama H, Kuranari M, et al. Gender- or age-related binding characteristics of valproic acid to serum proteins in adult patients with epilepsy. *European journal of pharmaceutics and biopharmaceutics : official journal of Arbeitsgemeinschaft fur Pharmazeutische Verfahrenstechnik eV*. 2001;52(1):57-63. Epub 2001/07/05.
67. Kodama Y, Kodama H, Kuranari M, et al. No effect of gender or age on binding characteristics of valproic acid to serum proteins in pediatric patients with epilepsy. *Journal of clinical pharmacology*. 1999;39(10):1070-6. Epub 1999/10/12.
68. Butler JM, Begg EJ. Free drug metabolic clearance in elderly people. *Clinical pharmacokinetics*. 2008;47(5):297-321. Epub 2008/04/11.
69. Wang Q, Liang M, Dong Y, et al. Effects of UGT2B7 genetic polymorphisms on serum concentrations of valproic acid in Chinese epileptic children comedicated with lamotrigine. *Therapeutic drug monitoring*. 2015. Epub 2015/12/31.

ΠΕΡΙΛΗΨΗ

Το ένα τρίτο των ασθενών που πάσχουν από επιληψία εμφανίζει φαρμακοανθεκτικές επιληπτικές κρίσεις. Παρά την έλευση νέων αντιεπιληπτικών φαρμάκων, το ποσοστό αυτό δεν έχει μειωθεί σε σχέση με το παρελθόν. Το φαινόμενο της φαρμακοανθεκτικότητας είναι ιδιαίτερα σύνθετο και η κατανόησή του απαιτεί το συνδυασμό γνώσεων και παρατηρήσεων σε πολλαπλά επίπεδα. Ένα εξ αυτών, είναι ο ηπατικός μεταβολισμός των φαρμάκων.

Ο ηπατικός μεταβολισμός των αντιεπιληπτικών ουσιών μπορεί να αποτελεί σημαντικό μηχανισμό στην ανάδυση του φαινομένου της φαρμακοανθεκτικότητας. Πολυμορφισμοί και μεταλλάξεις των γονιδίων που κωδικοποιούν ηπατικά ένζυμα σημαντικά για τον μεταβολισμό φαρμακευτικών ουσιών μπορεί να ευθύνονται για την παραγωγή ενζύμων που εμφανίζουν διαφορετικές ταχύτητες μεταβολισμού. Οι ασθενείς, φορείς των μεταλλάξεων αυτών, μπορεί επομένως να χαρακτηρίζονται ως βραδείς ή ταχείς μεταβολίτες, απαιτώντας αντίστοιχα χαμηλότερες ή υψηλότερες δόσεις της χορηγούμενης αγωγής για την επίτευξη θεραπευτικών επιπέδων στο πλάσμα. Γονιδιακά καθοριζόμενες διαφορές στον ηπατικό μεταβολισμό μπορεί να ευθύνονται επίσης για την εμφάνιση τοξικότητας ή άλλων ανεπιθύμητων ενεργειών.

Το βαλπροϊκό οξύ αποτελεί ένα συχνά χορηγούμενο αντιεπιληπτικό φάρμακο. Υφίσταται εκτενή ηπατικό μεταβολισμό. Ο σημαντικότερος μηχανισμός μεταβολισμού του στο ήπαρ είναι μέσω της γλυκουρονίδωσης από τα ένζυμα της οικογένειας UGT. Διάφορα ένζυμα έχουν εμπλακεί στον μεταβολισμό του φαρμάκου, ωστόσο τα σημαντικότερα φαίνεται ότι είναι τα UGT1A6 και UGT2B7. Οι καλύτερα μελετημένοι και συχνότεροι πολυμορφισμοί του γονιδίου *UGT1A6* είναι οι rs2070959 rs1105879 και rs67598. Αντίστοιχα του γονιδίου *UGT2B7* είναι ο rs7439366.

Για την απάντηση του ερωτήματος της σχέσης των πολυμορφισμών αυτών με την ταχύτητα μεταβολισμού του βαλπροϊκού οξέος συμπεριλάβαμε στη μελέτη μας 58 ανηλικούς και 76 ενήλικους ασθενείς υπό θεραπεία με βαλπροϊκό οξύ. Η ημερήσια δόση συσχετίζεται με το βάρος των ασθενών (ανήλικοι ασθενείς $\rho=0,293$, $p=0,025$, ενήλικοι ασθενείς $\rho=0,365$, $p=0,001$), όχι όμως με το BMI. Οι ασθενείς με αυξημένη ενεργότητα της νόσου απαιτούν υψηλότερες δόσεις βαλπροϊκού οξέος ($p<0,05$).

Η συχνότητα των μελετούμενων πολυμορφισμών στο δείγμα μας ήταν αντίστοιχη της αναφερόμενης στη βιβλιογραφία και ταυτιζόταν με αντίστοιχες άλλων πληθυσμών Καυκάσιας προέλευσης. Δεν παρατηρήθηκαν συσχετίσεις των γονοτύπων με αλλαγές στην ταχύτητα κάθαρσης του βαλπροϊκού οξέος στο σύνολο του δείγματος, ούτε στις υποομάδες με βάση το φύλο ή την ηλικία. Περαιτέρω, η διστρωμάτωση του δείγματος με βάση τη συγκέντρωση του φαρμάκου στο πλάσμα, με στόχο τον έλεγχο ως προς τις αλλαγές του ελεύθερου κλάσματος της ουσίας, δεν ανέδειξε διαφορές του ρυθμού κάθαρσης μεταξύ των μελετούμενων γονοτύπων των δύο γονιδίων.

Διάφορες μελέτες στη βιβλιογραφία επιχειρούν να απαντήσουν το ερώτημα της επίπτωσης των πολυμορφισμών αυτών στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος. Τα μέχρι τώρα δεδομένα είναι αντικρουόμενα. Η παρούσα διατριβή αυτή φαίνεται να επιβεβαιώνει τις παρατηρήσεις για τον ιδιαίτερα περιορισμένο ρόλο των πολυμορφισμών αυτών, τη σημασία της ηλικίας στον μεταβολισμό του βαλπροϊκού οξέος, καθώς και την ανάγκη συνυπολογισμού κατά το σχεδιασμό μελλοντικών ερευνών παραγόντων που χαρακτηρίζουν την κινητική της ουσίας και δεν έχουν μελετηθεί επαρκώς, όπως η μη γραμμικότητα του μεταβολισμού του φαρμάκου, ιδιαίτερα σε αυξημένες συγκεντρώσεις αυτού στο πλάσμα.

SUMMARY

One third of patients with epilepsy suffers from medically refractory seizures. Despite the advent of new antiepileptic drugs, the number of these patients has not decreased compared to the past. The phenomenon of pharmacoresistance is particularly complex and a sound understanding of it requires a combination of knowledge and observations at multiple levels. One of them is the hepatic metabolism of drugs.

Hepatic metabolism of antiepileptic substances may be an important mechanism in the emergence of the phenomenon of pharmacoresistance. Polymorphisms and mutations in genes encoding liver enzymes, important in drug metabolism, may be responsible for producing enzymes exhibiting different metabolic reaction speeds. Patients, who are carriers of these mutations, can thus be characterized as slow or fast metabolizers, requiring either lower or higher doses of the prescribed medication to achieve therapeutic plasma levels. Gene determined differences in liver metabolism may also account for the occurrence of toxicity or other side effects.

Valproic acid is a commonly administered antiepileptic drug. It undergoes extensive hepatic metabolism. The main metabolic pathway in the liver is glucuronidation by enzymes of the UGT superfamily. Various enzymes are involved in drug metabolism. However, the most important seems to be *UGT1A6* and *UGT2B7*. The best studied and most common polymorphisms of gene *UGT1A6* are rs2070959 rs1105879 and rs67598, while for *UGT2B7* gene is rs7439366.

To answer the question regarding the relation between those genes' polymorphisms and valproic acid clearance rate, 58 children and 76 adult patients treated with valproic acid were included in our study. The daily drug dose is related to patients' weight (children $\rho = 0.293$, $p = 0.025$, adult $\rho = 0.365$, $p = 0.001$). However, it was not related to patients' BMI. Patients with increased disease activity required higher doses of valproic acid ($p < 0.05$).

The frequency of the studied polymorphisms in our sample was the same as that reported in literature and similar to those of other populations of Caucasian origin. No correlations were observed between studied genotypes and changes in clearance rates of valproic acid in our sample, nor in subgroups based on gender or age. Further,

when we stratified our sample based on the plasma drug concentration, in order to control for alterations of free fraction of the substance, we failed to reveal any differences in the clearance rate between the studied genotypes of the two genes.

Several studies in literature attempt to define the impact of these polymorphisms on metabolism of valproic acid. Current data are conflicting. This thesis seems to confirm the observations of the very limited role of these polymorphisms, the importance of age in the metabolism of valproic acid as well as the need to take into account factors that characterize valproic acid's kinetics and other that have not been adequately studied such as non-linearity of drug metabolism, especially under high plasma concentrations when designing future studies.

