

Էպիլեպսիաների ILAE դասակարգումը. ILAE – ի դասակարգման և տերմինաբանության դիրքորոշման փաստաթուղթ

^{1,2,3}Ingrid E. Scheffer, ¹Samuel Berkovic, ⁴Giuseppe Capovilla, ⁵Mary B. Connolly, ⁶Jacqueline French, ⁷Laura Guilhoto, ^{8,9}Edouard Hirsch, ¹⁰Satish Jain, ¹¹Gary W. Mathern, ¹²Solomon L. Moshe, ¹³Douglas R. Nordli, ¹⁴Emilio Perucca, ¹⁵Torbjorn Tomson, ¹⁶Samuel Wiebe, ¹⁷Yue-Hua Zhang, and ^{18,19}Sameer M. Zuberi

Epilepsia, 58(4):512–521, 2017
doi: 10.1111/epi.13709

ՀԱՄԱՌՈՏ ԱՄՓՈՓՈՒՄ

Էպիլեպսիայի դեմ միջազգային լիգայի (ILAE) կողմից էպիլեպսիաների դասակարգումը թարմացվել է, որպեսզի արտացոլի էպիլեպսիաների և նրանց հիմքում ընկած մեխանիզմների բնագավառում մեր գիտելիքների ավելացումը՝ հաշվի առնելով հիմնական գիտական ձեռքբերումները, որոնք տեղի են ունեցել 1989թ. – ին հաստատված դասակարգումից հետո: Որպես պրակտիկ բժշկի համար կարևոր գործիք՝ էպիլեպսիայի դասակարգումը պետք է լինի մտածողության փոփոխություններին համապատասխան և դինամիկ, միաժամանակ՝ հուսալի և թարգմանվող աշխարհի բոլոր մասերի համար: Դրա առաջնային նպատակը պացիենտներին ախտորոշելն է, սակայն այն նաև կարևոր է էպիլեպսիայի հետազոտությունների, հակաէպիլեպտիկ բուժման զարգացման, ինչպես նաև աշխարհի հետ հաղորդակցման համար: Նոր դասակարգումը առաջացել է 2013թ. – ին հանրային քննարկման համար ընդունված փաստաթղթի հիման վրա, որը վերանայվել է, որպեսզի ներառի էպիլեպսիայի միջազգային համայնքի լայնածավալ հետադարձ կապը խորհրդակցությունների մի քանի փուլերի ընթացքում: Այն ներկայացնում է 3 մակարդակ՝ սկսելով *ցնցումների տեսակից*, որտեղ ենթադրվում է, որ պացիենտն ունի էպիլեպտիկ ցնցում՝ ինչպես սահմանվում է 2017թ. – ի ILAE ցնցումների նոր դասակարգմամբ: Ցնցման տեսակը ախտորոշելուց հետո հաջորդ քայլը *էպիլեպսիայի տեսակն* ախտորոշել է՝ ներառյալ ֆոկալ էպիլեպսիան, գեներալիզացված էպիլեպսիան, կոմբինացված՝ գեներալիզացված և ֆոկալ էպիլեպսիան, ինչպես նաև անհայտ էպիլեպսիայի խումբը: Երրորդ մակարդակը *էպիլեպսիայի համախտանիշի* ախտորոշումն է, որտեղ կարելի է կատարել սպեցիֆիկ համախտանիշային ախտորոշում: Նոր դասակարգումը յուրաքանչյուր փուլում ներառում է *էթիոլոգիան*՝ շեշտը դնելով էթիոլոգիայի որոշման կարևորության վրա ախտորոշման յուրաքանչյուր փուլում, քանի որ դա հաճախ կրում է նշանակալի բուժական ենթատեքստ: Էթիոլոգիան ունի 6 ենթախումբ, որոնք ընտրված են՝ հիմնվելով իրենց պոտենցիալ թերապևտիկ հետևանքների վրա: Ներդրվել է նոր տերմինաբանություն, ինչպիսին է, օրինակ՝

զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիան: «Բարորակ» տերմինը փոխարինվել է «ինքնասահմանափակվող» և «դեղորայքային բուժմանը ենթարկվող» տերմիններով: Մենք հուսով ենք, որ այս նոր ձևակերպումը կօգնի բարելավել էպիլեպսիայով տառապող պացիենտների խնամքը և հետազոտումը 21 – րդ դարում:

Բանալի բառեր. Դասակարգում, էպիլեպսիայի համախտանիշներ, Տերմինաբանություն, էթիոլոգիա:

ՀԻՄՆԱԿԱՆ ԿԵՏԵՐ

- ILAE - ն ներկայացնում է էպիլեպսիաների դասակարգման մի վերանայված համակարգ, որը նախագծված է ցնցումների տեսակի դասակարգման հետ աշխատելու համար
- Ախտորոշման մակարդակներ. *ցնցումների տեսակ, էպիլեպսիայի տեսակ* (ֆոկալ, գեներալիզացված, կոմբինացված՝ գեներալիզացված և ֆոկալ, անհայտ) և *էպիլեպտիկ համախտանիշ*
- Էթիոլոգիկ ախտորոշումը պետք է քննարկվի այն պահից սկսած, երբ պացիենտը ներկայանում է առաջին անգամ և ախտորոշմանը հասնելու ճանապարհի յուրաքանչյուր փուլում. պացիենտի մոտ առկա էպիլեպսիան կարող է դասակարգվել մեկից ավելի էթիոլոգիական ենթախմբերում
- «Բարորակ» տերմինը փոխարինվել է «ինքնասահմանափակվող» և «դեղորայքային բուժմանը ենթարկվող» տերմիններով՝ դրանք օգտագործելով համապատասխան համատեքստում
- «Զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա» տերմինը կարող է օգտագործվել ամբողջությամբ կամ մասնակի՝ համապատասխան համատեքստում

Էպիլեպսիայի դեմ միջազգային լիգայի կողմից շարունակաբար ջանքեր են ներդրվել էպիլեպսիայի դասակարգումը բարելավելու համար սկսած 1909թ. – ին դրա ներդրումից, որն այնուհետև հատուկ թափ առավ 1960 – սկանների սկզբին, երբ Հենրի Գաստոն առաջարկեց դասակարգման նոր հայեցակարգը:¹⁻³ Ինտենսիվ բանավեճերը և նոր գիտելիքների ձեռքբերումը հաջորդող երկու տասնամյակների ընթացքում հանգեցրին ILAE - ի կողմից 1985թ. – ին առաջարկված «էպիլեպսիաների և

Էպիլեպտիկ սինդրոմների դասակարգման» ստեղծմանը,⁴ որին շուտով հաջորդեց ILAE Գլխավոր Ասամբլեայի կողմից 1989թ. – ին վերանայված և հաստատված տարբերակը:⁵ 1989թ. դասակարգումը շատ մեծ արձագանք գտավ ամբողջ աշխարհում և հսկայական ազդեցություն թողեց էպիլեպսիայով հիվանդների խնամքի և էպիլեպսիայի հետազոտման վրա: Այստեղ ներկայացված աշխատանքը կառուցվում է ավելի քան մեկդարյա ջանքերի վրա. մենք երախտապարտ ենք նրանց անգնահատելի ներդրման համար էպիլեպսիաների դասակարգման զարգացման մեջ:

Թեպետ 1989թ. ILAE դասակարգման մեջ ընդգծված շատ հայեցակարգեր մնում են ճշգրիտ մինչ օրս, սակայն պարզ է դարձել, որ անհրաժեշտ է վերանայել այն՝ հաշվի առնելով գիտական նոր հայտնագործությունները, որոնք վերջին մի քանի տասնյակ տարիների ընթացքում հիմնովին փոխել են էպիլեպսիայի մասին մեր գիտելիքները, ինչպես նաև էպիլեպսիա ունեցող անհատների ախտորոշման և վարման մեր մտեցումները:

Էպիլեպսիայի դասակարգումը ցնցումների գանգատով բժշկին դիմած անհատի հետազոտման հիմնական կլինիկական գործիքն է: Այն ազդում է յուրաքանչյուր կլինիկական խորհրդատվության վրա, սակայն դրա ազդեցությունը ձգվում է կլինիկական տիրույթից մինչև էպիլեպսիայի կլինիկական և հիմնական հետազոտությունների և նոր թերապիաների մշակումը: Դասակարգումը շատ նպատակների է ծառայում. թույլ է տալիս հասկանալ պացիենտի ունեցած ցնցումների տեսակը, այլ տեսակի ցնցումների առաջացման հավանականությունը տվյալ անհատի մոտ, ցնցումների պոտենցիալ դրդիչները և հաճախ՝ նաև կանխատեսումը: Դասակարգումը նաև տեղեկացնում է ուղեկցող վիճակների ռիսկի մասին՝ սովորելու դժվարություններ, ինտելեկտուալ խնդիրներ, հոգեբուժական այնպիսի խանգարումներ, ինչպիսիք են աուտիզմի սպեկտրի խանգարումները, և մահացության ռիսկը, ինչպիսին է էպիլեպսիայի ժամանակ հանկարծամահությունը (SUDEP): Ուշագրավ է, որ դասակարգումը հաճախ ուղղորդում է հակաէպիլեպտիկ թերապիայի ընտրությունը:

Էպիլեպսիաների դասակարգումը խիստ զարգացել է այն բանից հետո, երբ այն ներդրվեց 1960 – ականներին:⁶⁻⁹ Դասակարգման մեջ շատ կրկնություններ արտացոլում են ֆենոտիպային պատտեռնների և առաջացման մեխանիզմների մասին պատկերացման առաջընթացները, որոնք հիմնված են ամբողջ աշխարհից ստացված կլինիկական և հետազոտական ներդրումների վրա: Այս պատկերացումները ներառում են պացիենտների կլինիկական խնամքի բազմաթիվ կողմեր և բերում են նորարական բուժումների զարգացմանը՝ կլինեն դրանք դեղորայքային, թե սննդակարգային թերապիաներ, վիրաբուժական մոտեցումներ, թե սարքավորումների զարգացում: Դասակարգումը միշտ լինելու է դինամիկ գործընթաց՝ կրկնելով

հետազոտությունների հիման վրա ձեռք բերվող նոր պատկերացումները և հիվանդությունների այս հետերոգեն խմբի մասին բարելավված հասկացողությունը: Դրա շարունակական էվոլյուցիան ապագայում խոստանում է հանգեցնել պացիենտների խնամքի հետագա բարելավմանը:

Դասակարգումը թեժ բանավեճեր է առաջացնում: Սա մասամբ այն պատճառով է, որ այն հիմնված է էպիլեպսիայի ախտորոշման հիմքում ընկած բարդ կլինիկական գաղափարների վրա, և մասամբ այն պատճառով, որ այն շատ կարևոր է մեր ամենօրյա պրակտիկայում: Դասակարգումը հիմնվել է փորձագետների կարծիքի վրա՝ համախմբելով էպիլեպտոլոգներին և հարակից փորձագետներին ամբողջ աշխարհից: Թեպետ կասկած չկա, որ ցանկալի վերջնակետը գիտականորեն հիմնավորված դասակարգումն է, սակայն մեր ունեցած գիտելիքները բավարար չեն, որպեսզի դասակարգումը կառուցվի հստակ գիտական հիմքի վրա:⁹ Այսպիսով, ընթացիկ առաջարկները հիմնված են վերջին գիտական տվյալների և բարձր մակարդակի փորձագետների կարծիքի համադրության վրա՝ ներառելով ամբողջ աշխարհից էպիլեպսիայի ոլորտի մասնագետների և էպիլեպսիայի՝ ավելի լայն համայնքի լայնածավալ խորհրդատվությունները:

Երբ պացիենտը ներկայանում է ցնցումների գանգատով, հիվանդության ախտորոշման ճանապարհին բժիշկն անցնում է մի քանի կրիտիկական փուլերով: Նախքան ցնցումը դասակարգելու փորձ կատարելը բժիշկը պետք է որոշի՝ արդյո՞ք տվյալ պարոքսիզմը էպիլեպտիկ ցնցում է՝ հաշվի առնելով հնարավոր տարբերակիչ ախտորոշման մեծ ծավալը: Այն ներառում է կոնվուլսիվ սինկոպեն, պարասումնիաները, շարժողական խանգարումները և այլ՝ ոչ էպիլեպտիկ պարոքսիզմներ (<https://www.epilepsydiagnosis.org/epilepsy-imitators.html>): Ախտորոշիչ այս քայլն արդեն պետք է արված լինի, երբ սկսում ենք դասակարգել պացիենտի էպիլեպսիան:

Էպիլեպսիան դասակարգելու համար բժիշկը նախ պետք սկսի ցնցման տեսակի դասակարգումից: Սա հարակից մեկ այլ հոդվածի թեման է՝ ցնցումների տեսակների նոր դասակարգման մասին:¹⁰ Դրանից հետո անհրաժեշտ է դասակարգել պացիենտի էպիլեպսիայի տեսակը, և շատ դեպքերում կարող է ախտորոշվել սպեցիֆիկ էպիլեպտիկ համախտանիշ: Նույնչափ կարևոր են նաև պացիենտի էպիլեպսիայի էթիոլոգիան պարզելուն ուղղված եռանդուն ջանքերը, որոնք պետք է գործադրվեն ախտորոշման ճանապարհի յուրաքանչյուր քայլին: Ցնցման և էպիլեպսիայի տեսակի դասակարգումը հիմնվում է այնպիսի հետազոտությունների վրա, ինչպիսիք են էլեկտրաէնցեֆալոգրաֆիան (ԷԷԳ), նեյրոտեսապատկերումը՝ զուգակցված էպիլեպսիայի էթիոլոգիայի բացահայտմանն ուղղված այլ հետազոտությունների հետ: Այստեղ մենք ներկայացնում ենք էպիլեպսիաների առաջին մեծ Դասակարգումը՝ 1989թ. ILAE վավերացված վերջին դասակարգումից հետո:

ՄԵԹՈԴՆԵՐ

Նախկինում ILAE փաստաթղթերը այնպիսի հիմնարար թեմաների շուրջ, ինչպիսիք են տերմինաբանությունը, սահմանումը և ցնցումների դասակարգումը, վավերացվում էին Գլխավոր Ասամբլեայի կողմից՝ ամբողջ աշխարհի ILAE ներկայացուցիչների քվեարկության միջոցով:⁵ Այս մոտոցումն այլևս ակտուալ չէ, քանի այն թույլ չի տալիս ընդգրկել բավարար թվով էքսպերտներ՝ էպիլեպսիայի լայն համայնքից, ինչպես նաև չեն օգտագործվում հաղորդակցման գործիքների տպավորիչ առաջընթացի ընձեռած հնարավորությունները:

Ուստի, 2013 թվականին Լիգան նոր գործընթաց սկսեց դիրքորոշման փաստաթղթերի վերջնական ձևակերպման և հաստատման համար, այն է՝ փաստաթղթեր, որոնք արտացոլում են ILAE դիրքորոշումը այն թեմաների վերաբերյալ, որոնք ներառում են ընդհանուր լեզվի կիրառում կամ մի շարք սահմանումներ (օրինակ, էպիլեպսիայի սահմանումը, դասակարգումը): Սա անընդհատ կատարելագործվող գործընթաց է և ներառում է փաստաթղթի նախնական պատրաստում Լիգայի կողմից ընտրված փորձագետների խմբի կողմից, փաստաթղթի տեղադրում ILAE կայքում՝ հայցելով մեկնաբանություններ և քննադատություններ բոլոր շահագրգիռ կողմերից և նշանակելով առանձին փորձագիտական խումբ՝ վերանայելու և ներառելու հանրային մեկնաբանությունները: Այս գործընթացը տեղի է ունենում ավագ գործընկերների վերանայմանը զուգահեռ, որն անցկացվում է այն ամսագրի կողմից, որին ներկայացվում է փաստաթուղթը հրապարակման համար (<http://www.ilae.org/Visitors/Documents/Guideline-PublPolicy-2013Aug.pdf>):

Այս վերանայված Դասակարգման դեպքում առաջին առաջարկը, որը նախորդել է նախանշված ընթացակարգի իրականացմանը, հրապարակվել է ILAE Դասակարգման և Տերմինաբանություն հանձնաժողովի կողմից 2010թ.-ին:⁹ Շեշտը դրված էր թափանցիկ տերմինաբանություն օգտագործելու վրա, որտեղ բառերն արտացոլում են իրենց իրական իմաստը: 2010 թվականի հրապարակումը լայնածավալ քննարկումների և մեկնաբանությունների առիթ դարձավ:¹²⁻²⁹ Դասակարգման և Տերմինաբանության նոր հանձնաժողովը հետագայում հանդիպեց ILAE գործադիր մարմնի հետ և հանձնարարություն ստացավ ստեղծելու վերանայված դասակարգումը՝ ILAE դիրքորոշման փաստաթղթերի համար նախատեսված ընթացակարգով: Հանձնաժողովը ներկայացրել է նախնական փաստաթուղթը 2013թ.-ին, և փաստաթուղթը տեղադրվել է առցանց՝ հրավիրելով քննարկման (Supporting Information for Scheffer et al.³⁰): Համայնքը բուռն ներգրավվեց և բանավեճ տեղի ունեցավ՝ 43 երկրներից ստացված 128 մեկնաբանություններով: Արձագանքն այնքան ծավալուն էր, և կարծիքները կարևոր հասկացությունների մասին այնքան

հակասական, որ պատասխանատու հանձնաժողովը, վերանայելով հանրային մեկնաբանությունները, որոշեց, որ հետագայում հանրային ներգրավվածությունն անհրաժեշտ է համաձայնության առավելագույն հնարավոր մակարդակը ապահովելու համար: Ճանապարհային քարտեզը և դրան հաջորդող հետագա ներգրավվածություն ապահանջող և շահագրգիռ կողմերի կարծիքներին արձագանքելու համար նախատեսված հարթակը նկարագրված է 2016 թվականին Epilepsia Open-ում հրապարակված հոդվածում, որը գլոբալ համայնքին կրկին հրավիրում է արձագանքելու: ³⁰ Հետագա մեկնաբանությունները և կարծիքները քննարկվել են և դիտարկվել են ներկա դիրքորոշման փաստաթուղթը վերջնական տեսքի բերելու համար, որը կոչվում է Էպիլեպսիաների Դասակարգում 2017թ.:

ԷՊԻԼԵՊՍԻԱՆԵՐԻ ԴԱՍԱԿԱՐԳՈՒՄԸ

Էպիլեպսիաների նոր դասակարգումը բազմամակարդակ դասակարգում է, որը նախատեսված է տարբեր կլինիկական միջավայրերում էպիլեպսիայի դասակարգման համար (նկ. 1): Սա արտացոլումն է նրա, թե որքան տարբեր են ռեսուրսները ամբողջ աշխարհում, ինչը նշանակում է, որ հնարավոր է լինեն դասակարգման տարբեր մակարդակներ՝ կախված ախտորոշումը կատարող բժշկին հասանելի ռեսուրսներից: Հնարավորության դեպքում պետք է իրականացնել ախտորոշման բոլոր երեք մակարդակները, ինչպես նաև որոշել տվյալ անհատի էպիլեպսիայի էթիոլոգիան:

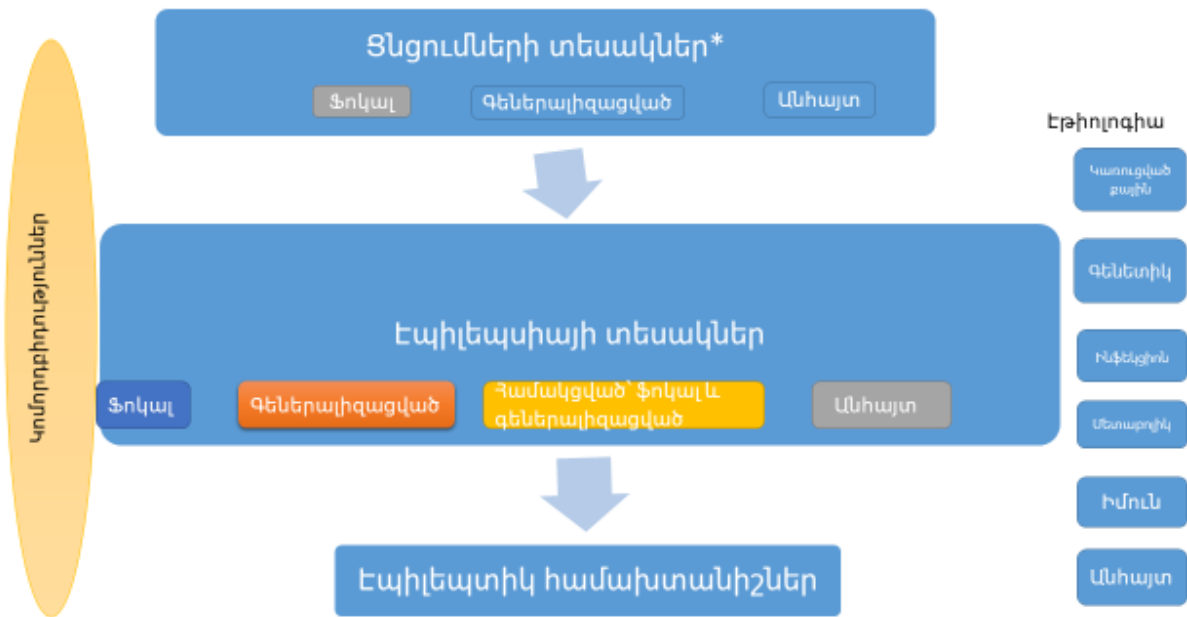
Ցնցումների տեսակը

Էպիլեպսիայի դասակարգման մեկնարկային կետը ցնցման տեսակն է. այն ենթադրում է, որ բժիշկն արդեն իսկ հստակ ախտորոշել է էպիլեպտիկ ցնցումը և կարիք չկա ախտորոշիչ ալգորիթմի՝ տարբերակելու համար էպիլեպտիկ ցնցումները ոչ էպիլեպտիկ նոպաներից: Ցնցման տեսակի դասակարգումը կատարվում է ըստ նոր անվանացանկի, որը ներկայացված է կից հոդվածում: ¹⁰ Ցնցումները դասակարգվում են որպես օջախային՝ ֆոկալ սկզբով, գեներալիզացված սկզբով և անհայտ սկզբով:

Որոշ դեպքերում ցնցման տեսակի դասակարգումը կարող է լինել ախտորոշման հնարավոր առավելագույն մակարդակը, քանի որ հասանելի չեն ԷԷԳ, տեսագրությունը կամ տեսապատկերման հետազոտությունները: Այլ դեպքերում պարզապես առկա տեղեկատվությունը կարող է շատ քիչ լինել ավելի բարձր մակարդակի ախտորոշում կատարելու համար, ինչպես, օրինակ այն դեպքում, երբ պացիենտը ունեցել է միայն մեկ ցնցում:

Էպիլեպսիայի տեսակը

Երկրորդ մակարդակը Էպիլեպսիայի Տեսակի որոշումն է և ենթադրում է, որ պացիենտի մոտ արդեն ախտորոշվել է Էպիլեպսիա՝ 2014թ.-ի սահմանման վրա հիմնվելով:³¹ Էպիլեպսիայի տեսակի մակարդակը ներառում է նոր՝ «Համակցված՝ գեներալիզացված և ֆոկալ Էպիլեպսիա» կատեգորիա՝ ի հավելումն հաստատված գեներալիզացված Էպիլեպսիայի և ֆոկալ Էպիլեպսիաների: Այն ներառում է նաև անհայտ կատեգորիայի Էպիլեպսիա: Շատ Էպիլեպսիաների դեպքում առկա են բազմաթիվ տեսակների ցնցումներ:



Նկար 1. Էպիլեպսիայի դասակարգման ուղեցույց: * Վերաբերում է ցնցման սկզբին: *Epilepsia* ILAE

Գեներալիզացված Էպիլեպսիա ախտորոշելու համար հիվանդի ԷԷԳ-ն սովորաբար պետք է ցույց տա գեներալիզացված պիկ-ալիքային ակտիվություն: Գեներալիզացված Էպիլեպսիա ունեցող անհատները կարող են ունենալ այնպիսի ցնցումների տեսակներ, ինչպիսիք են աբսանսային, միոկլոնիկ, ատոնիկ, տոնիկ և տոնիկ-կլոնիկ ցնցումները: Գեներալիզացված Էպիլեպսիան ախտորոշվում է կլինիկորեն՝ բնորոշ ինտերիկտալ ԷԷԳ փոփոխությունների հայտնաբերմամբ: Անհրաժեշտ է զգուշության ցուցաբերել այն դեպքում, որք պացիենտն ունեցել է գեներալիզացված տոնիկ-կլոնիկ նոպաներ և ԷԷԳ-ն նորմալ է: Այսպիսի դեպքում գեներալիզացված Էպիլեպսիա ախտորոշելու

համար անհրաժեշտ են հիմնավոր ապացույցներ, ինչպես օրինակ՝ միոկլոնիկ ցնցումներ կամ համապատասխան ընտանեկան պատմություն:

Ֆոկալ էպիլեպսիաներն ընդգրկում են եզակի օջախային կամ բազմաօջախային խանգարումները, ինչպես նաև մեկ կիսագունդն ընդգրկող ցնցումները: Ցնցման տեսակների շրջանակն ընդգրկում է պահպանված գիտակցությամբ ֆոկալ ցնցումները, գիտակցության խանգարմամբ ֆոկալ ցնցումները, ֆոկալ շարժողական ցնցումները, ֆոկալ ոչ շարժողական ցնցումները և ֆոկալից բիլատերալ տոնիկ-կլոնիկ դարձող ցնցումները: Ինտերիկտալ ԷԷԳ-ն սովորաբար ցույց է տալիս օջախային էպիլեպտիֆորմ փոփոխություններ, սակայն ախտորոշումը դրվում է կլինիկորեն՝ ԷԷԳ տվյալների աջակցությամբ:

Գոյություն ունի համակցված՝ գեներալիզացված և ֆոկալ էպիլեպսիաների նոր խումբ, քանի որ կան պացիենտներ, ովքեր ունեն ինչպես գեներալիզացված, այնպես էլ ֆոկալ նոպաներ: Ախտորոշումը դրվում է կլինիկորեն՝ ԷԷԳ տվյալների աջակցությամբ: Իկտալ (նոպայական) գրանցումները օգնող են, բայց պարտադիր չեն: Ինտերիկտալ (միջնոպայական) ԷԷԳ-ն կարող է ցույց տալ ինչպես գեներալիզացված պիկ-ալիքային, այնպես էլ օջախային էպիլեպտիֆորմ փոփոխություններ, սակայն էպիլեպտիֆորմ ակտիվությունը պարտադիր պայման չէ ախտորոշման համար: Երկու տեսակի ցնցումների առկայության ակնառու օրինակներ են Դրավեի համախտանիշը և Լենոքս-Գաստոյի համախտանիշը:

Էպիլեպսիայի տեսակի որոշումը կարող է լինել ախտորոշման վերջնական մակարդակ, երբ բժիշկը հնարավորություն չունի ախտորոշելու էպիլեպտիկ համախտանիշ: Օրինակները հետևյալն են՝ հաճախ հանդիպող իրավիճակ, երբ քունքային բլթի ակնհայտ տեսանելի օջախ չունեցող էպիլեպսիայով երեխան կամ մեծահասակն ունի ֆոկալ էպիլեպսիա՝ առանց հայտնի պատճառի; 5 տարեկան երեխա գեներալիզացված տոնիկ-կլոնիկ ցնցումներով և գեներալիզացված պիկ-ալիքային ԷԷԳ ակտիվությամբ չի կարող դասակարգվել որպես հայտնի էպիլեպտիկ համախտանիշ, սակայն հստակորեն ախտորոշվում է Գեներալիզացված էպիլեպսիա; կամ ավելի հազվադեպ հանդիպող իրավիճակ, երբ 20 տարեկան կնոջ մոտ առկա են ինչպես գիտակցության խանգարմամբ օջախային նոպաներ, այնպես էլ արսանսային նոպաներ, ԷԷԳ գրանցումներով ինչպես ֆոկալ, այնպես էլ գեներալիզացված պիկ-ալիքային փոփոխություններ, նորմալ ՄՌՏ, այսպիսով ախտորոշվում է համակցված՝ գեներալիզացված և ֆոկալ էպիլեպսիա:

<<Անհայտ>> տերմինը օգտագործվում է այն դեպքերում, երբ պարզ է, որ պացիենտն ունի էպիլեպսիա, սակայն բժիշկը չի կարող որոշել էպիլեպսիայի Տեսակը՝ օջախային է, թե՞ գեներալիզացված, քանի որ առկա տեղեկությունները բավարար չեն: Դա կարող է լինել բազմաթիվ պատճառներով: Հնարավոր է, որ ԷԷԳ հետազոտություններ

հասանելի չեն, կամ ոչ ինֆորմատիվ են, օրինակ՝ նորմալ են: Եթե Ցնցման Տեսակը (ները) անհայտ են, ապա Էպիլեպսիայի Տեսակը ևս կարող է լինել անհայտ նմանատիպ պատճառներով, թեև այս երկուսը միշտ չէ, որ կհամընկնեն: Օրինակ՝ պացիենտը կարող է ունենալ բազմաթիվ սիմետրիկ տոնիկ-կլոնիկ ցնցումներ՝ առանց օջախային նշանների և նորմալ ԷԷԳ գրանցումներով: Այսպիսով ցնցումների սկիզբն անհայտ է և տվյալ անձն ունի անհայտ տեսակի էպիլեպսիա:

Էպիլեպտիկ համախտանիշ

Ախտորոշման երրորդ մակարդակը էպիլեպտիկ համախտանիշի ախտորոշումն է: Էպիլեպտիկ համախտանիշը միասին հանդես եկող հատկանիշների խումբ է, որն ընդգրկում է ցնցման տեսակները, ԷԷԳ-ն և տեսապատկերման տվյալները: Այն հաճախ ունենում է տարիք- կախյալ հատկանիշներ, ինչպես օրինակ՝ ախտանիշների սկզբի տարիքը և ռեմիսիայի տարիքը (եթե կիրառելի է), նոպաների դրդապատճառները, օրվա ընթացքում տատանումները և երբեմն՝ կանխատեսումը:⁴⁻⁵ Այն կարող է ունենալ նաև տարբերակիչ ուղեկցող նշաններ, ինչպիսիք են ինտելեկտուալ և հոգեբուժական դիսֆունկցիայի հետ մեկտեղ ԷԷԳ և նեյրոտեսապատկերման հետազոտություններում հատուկ նշանները: Կարևոր է նշել, որ էպիլեպտիկ համախտանիշը չունի հստակ կորելացիա էպիլեպսիայի էթիոլոգիայի հետ և այլ նպատակի է ծառայում՝ ուղղորդում է վարման հարցում: Կան բազմաթիվ հայտնի համախտանիշներ, ինչպիսիք են մանկական արսանսային էպիլեպսիան, Ուեսթի համախտանիշը և Դրավեի համախտանիշը, թեև պետք է նշել, որ ILAE-ի կողմից համախտանիշների պաշտոնական դասակարգում երբեք չի եղել:⁹ Վերջերս մշակված կրթական ILAE կայքը՝ epilepsydiagnosis.org, տրամադրում է գերազանց ռեսուրս՝ ախտորոշման պարամետրերը հասկանալու, տարբեր տիպի ցնցումների վիդեոներ և համախտանիշների ԷԷԳ առանձնահատկություններ դիտելու համար:

Իդիոպաթիկ գեներալիզացված էպիլեպսիա

Իդիոպաթիկ գեներալիզացված էպիլեպսիաները (ԻԳԷ) Գեներալիզացված էպիլեպսիաների լավ ճանաչված և տարածված ենթախումբ են: ԻԳԷ ընդգրկում է 4 շատ հայտնի էպիլեպտիկ համախտանիշներ՝ մանկական արսանսային էպիլեպսիա, պատանեկան արսանսային էպիլեպսիա, պատանեկան միոկլոնիկ էպիլեպսիա, էպիլեպսիա միայն գեներալիզացված տոնիկ-կլոնիկ ցնցումներով (նախկինում կոչվում էր արթնացման գեներալիզացված տոնիկ-կլոնիկ ցնցումներ, սակայն փոփոխվել է՝ հաշվի առնելով, որ նոպաները կարող են առաջանալ օրվա ցանկացած

ժամի): Մտադրություն կար էպիլեպսիայի դասակարգման նումենկլատուրայից «իդիոպաթիկ» տերմինը հանելու, քանի որ դա ենթադրում էր «ոչ մի հայտնի կամ ենթադրյալ էթիոլոգիաներ, բացառությամբ հնարավոր ժառանգական նախատրամադրվածությունը»: Հունական «իդիոս տերմինը վերաբերում է «ես» - ին՝ սեփական և անհատական, և այդպիսով կոչված է արտացոլելու գենետիկական էթիոլոգիան՝ առանց դրա մասին ուղղակիորեն խոսելու: Այսպիսով, «իդիոպաթիկ» տերմինը կարելի է համարել ոչ ճիշտ՝ հաշվի առնելով բազմաթիվ էպիլեպսիաների հիմքում ընկած գեների հայտնաբերումը, ներառյալ նրանք, որոնք ունեն մոնոգեն (ժառանգական կամ de novo պաթոգեն տարբերակներով) կամ բարդ (պոլիգենային՝ շրջակա միջավայրի գործոններով կամ առանց դրանց) ժառանգություն: Բացի այդ, «գենետիկ» բառը երբեմն կարող է սխալ մեկնաբանվել որպես «ժառանգված» բառի հոմանիշ:

Հետևաբար, ավելի նպատակահարմար է այս խումբը անվանել Գենետիկ գեներալիզացված էպիլեպսիաներ (ԳԳԷ), քանի որ նման դասակարգման համար բավարար հիմք կարող են հանդիսանալ կլինիկական նշանները: Նման տվյալները վերցված են այս համախտանիշների ժառանգականության մանրակրկիտ կլինիկական ուսումնասիրությունից ըստ երկվորյակների և ընտանեկան հետազոտությունների, և բնավ չեն նշանակում, որ հայտնաբերվել են հատուկ գենետիկ մուտացիաներ: Իրոք, ներկայումս հազվադեպ է հնարավոր պարզել հիվանդի մոտ էպիլեպսիա առաջացնող գենետիկ մուտացիան (մուտացիաները), բացառությամբ կրծքի հասակում սկիզբ առնող զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիայի դեպքերը, երբ շատ հիվանդների մոտ հայտնաբերվում են de novo պաթոգեն տարբերակներ:³²

Համենայն դեպս, մեծ ցանկություն կար պահպանելու իդիոպաթիկ գեներալիզացված էպիլեպսիա տերմինը: Եվ այսպիսով, աշխատանքային խումբը որոշեց, որ իդիոպաթիկ գեներալիզացված էպիլեպսիա տերմինը կկիրառվի միայն այս 4 էպիլեպտիկ համախտանիշների դեպքում՝ մանկական աբսանսային էպիլեպսիա, պատանեկան աբսանսային էպիլեպսիա, պատանեկան միոկլոնիկ էպիլեպսիա, էպիլեպսիա միայն գեներալիզացված տոնիկ-կլոնիկ ցնցումներով: Առանձին դեպքերում գենետիկ գեներալիզացված էպիլեպսիա տերմինը կարող է օգտագործվել, երբ բժիշկը ցանկանում է շեշտել գենետիկական էթիոլոգիան:

Ինքնասահմանափակվող ֆոկալ էպիլեպսիաներ

Կան մի քանի ինքնասահմանափակվող ֆոկալ էպիլեպսիաներ, որոնք հիմնականում սկսվում են մանկական հասակում: Ամենահաճախ հանդիպողը էպիլեպսիան է կենտրոնաքունքային պիկերով՝ նախկինում կոչվում էր բարորակ

Էպիլեպսիա կենտրոնաքունքային պիկերով: Այս լայն խմբում ընդգրկված մյուս էպիլեպտիկ համախտանիշներն են մանկական ինքնասահմանափակվող ծոծրակային էպիլեպսիաները՝ Պանայոտոպուլուսի կողմից նկարագրված վաղ սկզբով ձևը և Գաստոյի կողմից նկարագրված ուշ սկզբով ձևը:³³ Նկարագրված են նաև ճակատային,³⁴ քունքային,³⁵ գագաթային բլթերի³⁶ ինքնասահմանափակվող էպիլեպսիաներ, որոնք սկսվում են պատանեկան տարիքում կամ անգամ հասուն կյանքում:

Էթիոլոգիա

Այն պահից, երբ պացիենտը ներկայանում է առաջին էպիլեպտիկ նոպայի գանգատով, բժշկի նպատակը էպիլեպսիայի էթիոլոգիան որոշելն է: Էպիլեպսիայի մի շարք էթիոլոգիական խմբեր են առանձնացվել՝ ընդգծելով նրանք, որոնք ունեն առնչություն բուժման հետ: Կատարվող առաջին հետազոտությունը հաճախ ներյոտեսապատկերումն է՝ հնարավորության դեպքում՝ ՄՌՏ հետազոտությունը: Սա թույլ է տալիս բժշկին որոշել, թե արդյո՞ք էպիլեպսիայի պատճառը կառուցվածքային է: Մյուս 5 էթիոլոգիական խմբերն են գենետիկ, ինֆեկցիոն, մետաբոլիկ և իմուն պատճառները, ինչպես նաև անհայտ էթիոլոգիայի խումբը: Պացիենտի էպիլեպսիան կարող է դասակարգվել մեկից ավելի էթիոլոգիական խմբերում, էթիոլոգիաները հիերարխիկ չեն և հիվանդին՝ որևէ էթիոլոգիական խմբին դասակարգելը կարող է կախված լինել հանգամանքներից: Օրինակ՝ տուբերոզ սկլերոզ ախտորոշման դեպքում էպիլեպսիան ունի և՛ կառուցվածքային, և՛ գենետիկական էթիոլոգիա: Կառուցվածքային պատճառը կարևոր է էպիլեպսիայի վիրաբուժության տեսանկյունից, այնինչ գենետիկ էթիոլոգիան առանցքային է գենետիկական խորհրդատվության և նոր թերապիաների քննարկման առումով՝ ինչպիսիք են օրինակ կաթնասունների ռապամիցինային թիրախի (mTOR) արգելակիչները:

Կառուցվածքային էթիոլոգիա

Մեծաթիվ հետազոտություններ են փաստում այն, որ կառուցվածքային անոմալիաներն ասոցացված են էպիլեպսիայի առաջացման բարձր ռիսկի հետ:⁹ Կառուցվածքային էթիոլոգիան վերաբերում է ներյոտեսապատկերման հետազոտությամբ հայտնաբերված այն տեսանելի անոմալիաներին, որոնք հավանաբար պատասխանատու են պացիենտի ցնցումների համար՝ հիմնվելով էլեկտրակլինիկական գնահատման արդյունքների և տեսապատկերման տվյալների համադրման վրա: Կառուցվածքային էթիոլոգիաները կարող են լինել ձեռքբերովի,

ինչպիսիք են՝ կաթվածը, տրավման, ինֆեկցիան կամ գենետիկական՝ գլխուղեղի կեղևի զարգացման անոմալիաներ և բազմաթիվ մալֆորմացիաներ: Մալֆորմացիաների դեպքում էպիլեպսիայի պատճառ է հանդիսանում կառուցվածքի փոփոխությունը՝ անկախ դրանց գենետիկական հիմքից: Հազիվ նկատելի կառուցվածքային փոփոխությունների հայտնաբերումը պահանջում է համապատասխան ՄՌՏ հետազոտություն՝ էպիլեպսիայի հատուկ պրոտոկոլների կիրառմամբ:³⁷

Կան հայտնի ասոցացիաներ էպիլեպսիայի տեսակի և կառուցվածքային էթիոլոգիայի միջև. դրանք են՝ ցնցումների հաճախ լինելը մեզիալ քունքային բլթի անոմալիաների և հիպոկամպալ սկլերոզի ժամանակ: Այլ ասոցացիաներից են գելաստիկ ցնցումները հիպոթալամիկ համարտոմայի ժամանակ, Ռասմուսսենի համախտանիշը և հեմիկոնվուլսիվ-հեմիպլեզիկ էպիլեպսիան: Այս ասոցացիաների իմացությունը կարևոր է համոզվելու համար, որ պացիենտի նեյրոտեսապատկերման արդյունքները մանրակրկիտ դիտվեն՝ հատուկ կառուցվածքային անոմալիաները ժխտելու համար: Սա էլ իր հերթին ընդգծում է էպիլեպսիայի վիրաբուժության դիտարկման անհրաժեշտությունը՝ դեղորայքային թերապիայի ձախողման պարագայում:

Կառուցվածքային անոմալիաների հիմքը կարող է լինել գենետիկական և/կամ ձեռքբերովի: Օրինակ՝ պոլիմիկրոգիրիան կարող է լինել երկրորդային այնպիսի մուտացիաների դեպքում, ինչպիսին է GPR56 կամ ձեռքբերովի՝ ներարգանդային ցիտոմեգալովիրուսային ինֆեկցիայի պատճառով:³⁸ Ձեռքբերովի կառուցվածքային պատճառները ներառում են հիպոքսիկ-իշեմիկ էնցեֆալոպաթիան, տրավման, ինֆեկցիան և կաթվածը: Այն դեպքում, երբ կառուցվածքային էթիոլոգիան ունի հայտնի գենետիկական հիմք, կարելի է օգտագործել և՛ գենետիկական, և՛ կառուցվածքային բնորոշումները, օրինակ՝ տուբերոզ սկլերոզ կոմպլեքսը՝ պայմանավորված *TSC1* և *TSC2* գեների մուտացիաներով, որոնք համապատասխանաբար կոդավորում են համարտին և տուբերին սպիտակուցները:

Գենետիկական էթիոլոգիա

Էպիլեպսիան կոչվում է գենետիկական, երբ կա հայտնի կամ ենթադրյալ մուտացիա, որը պայմանավորում է ցնցումները՝ որպես հիվանդության հիմնական ախտանիշ:

Գենետիկական հիմք ունեցող էպիլեպսիաները բազմազան են և շատ դեպքերում հիմքում ընկած գենը դեռ հայտնի չէ:

Նախևառաջ, գենետիկական էթիոլոգիայի մասին կարելի է եզրակացնել՝ հիմք ընդունելով միայն աուտոսոմ դոմինանտ հիվանդության ընտանեկան անամնեզը: Օրինակ՝ բարորակ ընտանեկան նեոնատալ էպիլեպտիկ համախտանիշով ընտանիքները ունեն մուտացիաներ կալիումական անցուղիները կողավորող գեներում՝ KCNQ2 կամ KCNQ3:³⁹ Եվ հակառակը, մինչ օրս շատ քիչ դեպքերում է հայտնաբերվել Ճակատային բլթի աուտոսոմ դոմինանտ քնի էպիլեպսիայի հիմքում ընկած մուտացիան:⁴⁰ Երկրորդ, գենետիկական էթիոլոգիան կարող է ենթադրվել նույն համախտանիշով պոպուլյացիաներում կլինիկական ուսումնասիրությունների հիման վրա, ինչպիսիք են մանկական արսանսային էպիլեպսիան կամ պատանեկան միոկլոնիկ էպիլեպսիան: Գենետիկական հիմքը փաստող ապացույցներ ստացվել են օրինակ Լեննոքսի՝ 1950-ականներին արված երկվորյակային հետազոտություններից կամ ընտանեկան ազրեգացիոն ուսումնասիրություններից:^{41,42}

Երրորդ, հնարավոր է հայտնաբերել մոլեկուլային հիմքը և այն կարող է ընդգրկել ինչպես եզակի գեն, այնպես էլ մեծ ազդեցություն ունեցող գենի պատճենների թվով տարբերակ: Եվ՝ ծանր, և՛ թեթև էպիլեպսիաների պատճառ հանդիսացող հաստատված գենետիկ խնդիրներով պացիենտների քանակը աճում է: Մոլեկուլյար գենետիկայի շնորհիվ հայտնաբերվել են էպիլեպսիայի մեծաթիվ գեներում առկա հիվանդության պատճառ հանդիսացող մուտացիաներ՝ ավելի հաճախ *de novo* մուտացիաներ, ծանր զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիաներով կրծքի հասակի երեխաների 30-50 տոկոսի մոտ:³²

Ամենահայտնի օրինակը Դրավեի համախտանիշն է, որի ժամանակ պացիենտների 80 տոկոսից ավելին ունի SCN1A գենի ախտաբանական տարբերակ : Հասկանալի է այն, որ մոնոգեն էթիոլոգիան կարող է բերել թեթևից մինչև ծանր սպեկտրի էպիլեպսիայի, ինչպես SCN1A գենի մուտացիաների դեպքում, որոնք կապված են Դրավեի համախտանիշի և Գենետիկական էպիլեպսիա ջերմային ցնցումներով պլյուս (GEFS+) համախտանիշի հետ, և կարող է ազդել բուժական տակտիկայի վրա: ^{43,44}

Ֆենոտիպային սպեկտրի կապը սպեցիֆիկ գենի մուտացիաների հետ հասկանալի ծայրահեղ կարևոր է, քանի որ սպեցիֆիկ գենում մուտացիայի հայտնաբերումը ինքնին թույլ չի տալիս կանխատեսել հիվանդության ելքը: Հայտնաբերված մուտացիայի նշանակությունը պետք է դիտարկել էլեկտրակլինիկական պատկերի համատեքստում: Այսպիսով, մինչ օրս հայտնի գեների մեծ մասը ցույց է տալիս ֆենոտիպային տարազնություն, մինչդեռ համախտանիշների մեծ մասը ունի գենային հետերոզնություն:

Այն դեպքերում, երբ էպիլեպսիան ունի բարդ ժառանգականություն, որը ենթադրում է մի քանի գեներ՝ արտաքին գործոնների հետ միասին կամ առանց դրանց, ապա կարող են հայտնաբերվել հավանական տարբերակներ, որոնք կարող են նպաստել

Էպիլեպսիայի առաջացմանը, բայց իրենք իրենցով բավարար չեն էպիլեպսիա առաջացնելու համար: ^{45,46} Այս դեպքերում ցնցումների ընտանեկան անամնեզը կարող է բացակայել, քանի որ ընտանիքի մյուս անդամները չեն ունենա էպիլեպսիա առաջացնելու համար բավարար փոփոխությունների տարբերակներ էպիլեպսիայի գեներում:

Կարևոր է նշել, որ գենետիկականը համարժեք չէ ժառանգականին: Ավելի ու ավելի շատ *de novo* մուտացիաներ են հայտնաբերվում և՛ ծանր, և՛ թեթև էպիլեպսիաների ժամանակ: Սա նշանակում է, որ պացիենտն ունի նոր մուտացիա, որն առաջացել է իր մոտ, և հետևաբար այն չի ժառանգել և ընտանեկան անամնեզում ցնցումներ ունենալու հավանականությունը է:⁴⁷⁻⁵²

Այնուամենայնիվ, այս պացիենտը հնարավոր է արդեն ունենա էպիլեպսիայի ժառանգական տարատեսակ: Օրինակ՝ եթե անհատն ունի *de novo* մուտացիա, իր ժառանգները կունենան 50 տոկոս ռիսկ ժառանգելու այդ մուտացիան: Դա անպայմանորեն չի նշանակում, որ նրանց երեխաները կունենան էպիլեպսիա, քանի որ դրա էքսպրեսիան կախված կլինի մուտացիայի պենետրանտությունից:

Եթե հարցին ավելի խորը նայենք, ապա պացիենտը կարող է լինել մոզայիկ այդ մուտացիայի առումով: Սա նշանակում է, որ նրանք ունեն բջիջների 2 պոպուլյացիա, որոնցից մեկն ունի մուտացիա, իսկ մյուսը՝ նորմալ ավել: Մոզաիցիզմով կարող է պայմանավորված լինել էպիլեպսիայի ծանրությունը՝ մոզաիցիզմի ցածր ցուցանիշը հանգեցնում է ավելի թեթև տեսակի էպիլեպսիայի, ինչպես ցույց են տալիս SCN1A-ի ուսումնասիրությունները:⁵³

Գենետիկական էթիոլոգիան չի ժխտում արտաքին միջավայրի գործոնների դերը: Ընդունված է համարել, որ արտաքին գործոնները ազդում են ցնցումների վրա, օրինակ՝ էպիլեպսիա ախտորոշումը շատ անհատներ քնի դեպրիվացիայի, սթրեսի, հիվանդության ժամանակ ավելի հաճախ են ունենում ցնցումներ: Գենետիկական էթիոլոգիան վերաբերում է ախտածին տարբերակի (մուտացիա) առկայությանը, որը զգալի ազդեցություն ունի անհատի մոտ էպիլեպսիայի առաջացման վրա:

Ինֆեկցիոն էթիոլոգիա

Ամենատարածված էթիոլոգիան ամբողջ աշխարհում ինֆեկցիայի հետևանքով առաջացած է:⁵⁴
էպիլեպսիան

Ինֆեկցիոն էթիոլոգիան նշանակում է, որ հայտնի ինֆեկցիան է հանդիսանում հիվանդության ուղղակի պատճառ, որտեղ ցնցումները առանցքային ախտանիշն են: Ինֆեկցիոն էթիոլոգիան վերաբերում է էպիլեպսիայով պացիենտներին և ոչ այն ցնցումներին, որոնք դիտվում են այնպիսի սուր ինֆեկցիաների ժամանակ, ինչպես

մենինգիտը կամ էնցեֆալիտներն են: Աշխարհի որոշակի տարածաշրջաններում տարածված օրինակներ են նեյրոցիստիցերկոզը, տուբերկուլյոզը, ՄԻԱՎ վարակը, ցերեբրալ մալարիան, ենթասուր սկլերոզացնող պանէնցեֆալիտը, ցերեբրալ տոքսոպլազմոզը և բնածին ինֆեկցիաները, ինչպիսիք են Ջիկա վիրուսը և ցիտոմեգալովիրուսը: Այդ ինֆեկցիաները երբեմն ունենում են կառուցվածքային բնորոշ փոփոխություններ: Ինֆեկցիոն էթիոլոգիան ենթադրում է որոշակի հատուկ բուժական մոտեցումներ: Ինֆեկցիոն էթիոլոգիան վերաբերում է նաև էպիլեպսիայի հետինֆեկցիոն զարգացման դեպքերին, ինչպես օրինակ սուր վիրուսային էնցեֆալիտի հետևանքով առաջացած ցնցումները՝ հիվանդության սուր փուլից հետո:

Մետաբոլիկ էթիոլոգիա

Մի շարք մետաբոլիկ հիվանդություններ կապված են էպիլեպսիայի հետ: Այս ոլորտի ընդլայնման հետ մեկտեղ ավելի հասկանալի է դառնում կլինիկական դրսևորումների շրջանակը: Մետաբոլիկ էպիլեպսիա ասելով հասկանում ենք, որ այն ուղղակի արդյունքն է որևէ հայտնի կամ ենթադրվող մետաբոլիկ հիվանդության, որի ժամանակ ցնցումները հանդիսանում են առանցքային ախտանիշ: Մետաբոլիկ պատճառներ են հանդիսանում հստակ հայտնի մետաբոլիկ արատները՝ որոշակի դրսևորումներով, կամ ամբողջ օրգանիզմի կենսաքիմիական փոփոխությունները, ինչպիսիք են՝ պորֆիրիան, ուրեմիան, ամինոացիդոպաթիաները կամ պիրիդոքսին-կախյալ ցնցումները: Շատ դեպքերում մետաբոլիկ խանգարումները ունեն գենետիկական պատճառ: Շատ հավանական է, որ մետաբոլիկ էպիլեպսիաների մեծ մասն ունի գենետիկական հիմք, բայց որոշ տեսակներ կարող են լինել ձեռքբերովի, ինչպես օրինակ՝ գլխուղեղի ֆոլատային անբավարարությունը: Էպիլեպսիայի հստակ մետաբոլիկ պատճառի հայտնաբերումը չափազանց կարևոր է թիրախային բուժման, ինչպես նաև մտավոր խնդիրների պոտենցիալ կանխարգելման համար:

Իմուն էթիոլոգիա

Իմուն էթիոլոգիան նշանակում է, որ էպիլեպսիան ուղղակիորեն առաջանում է իմուն հիվանդության հետևանքով, որտեղ ցնցումները հանդիսանում են առանցքային ախտանիշ: Վերջերս հայտնաբերվել են մի շարք իմունային էպիլեպսիաներ՝ բնորոշ դրսևորումներով ինչպես մեծահասակների, այնպես էլ երեխաների մոտ:⁵⁴ Իմուն էթիոլոգիայի մասին կարելի է խոսել, երբ ունենք կենտրոնական նյարդային համակարգի աուտոիմուն-միջնորդված բորբոքման մասին ապացույց: Աուտոիմուն էնցեֆալիտների ախտորոշումն արագորեն աճում է հատկապես հակամարմինների թեստավորման լայն հնարավորությունների շնորհիվ: Օրինակներից են հակա-NMDA (N-methyl-D-aspartate) ընկալիչների էնցեֆալիտը և հակա-LGI1 էնցեֆալիտը:⁵⁵ Այս

ամենը նկատի ունենալով՝ էթիոլոգիկ այս ենթախումբն արժանացել է հատուկ կատեգորիայի առանձնացման, հատկապես հաշվի առնելով թիրախային իմունոթերապիայով բուժման առանձնահատկությունները:

Անհայտ էթիոլոգիա

Անհայտ նշանակում է, որ էպիլեպսիայի պատճառը դեռ հայտնի չէ: Կան էպիլեպսիա ախտորոշմամբ շատ պացիենտներ, որոնց դեպքում էպիլեպսիայի պատճառը դեռևս հայտնի չէ: Այս խմբում հնարավոր չէ սպեցիֆիկ ախտորոշում ունենալ, բացի տարրական էլեկտրակլինիկական սեմիոլոգիայից, ինչպես օրինակ ճակատային բլթի էպիլեպսիան է: Պատճառի հայտնաբերման հավանականությունը կախված է կատարված հետազոտությունների ծավալից: Այն տարբեր է տարբեր առողջապահական համակարգերում, և հուսով ենք, որ ժամանակի ընթացում կբարելավվի սահմանափակ ռեսուրսներ ունեցող երկրներում:

Համակցված խանգարումներ

Գնալով աճում է իրազեկվածությունը այն մասին, որ մի շարք էպիլեպսիաներ համակցված են այլ խանգարումների հետ, ինչպիսիք են ուսման դժվարությունները, հոգեբուժական և վարքային խանգարումները (նկար 1, ձախ ուղղահայաց օվալ): Դրանք կարող են լինել տարբեր լինել ըստ տեսակի և ծանրության աստիճանի՝ սկսած ուսման թեթև դժվարություններից մինչև մտավոր հետամնացություն, հոգեբուժական խանգարումներ, ինչպիսիք են աուտիզմի սպեկտրի խանգարումները, դեպրեսիան և հոգեւոցիալական խնդիրները: Ավելի ծանր էպիլեպսիաները կարող են համակցված լինել խանգարումների մի ամբողջ համալիրի հետ, որոնց թվին են պատկանում շարժողական դեֆիցիտը, որը դիտվում է մանկական ուղեղային կաթվածի կամ քայլվածքի վատացման պարագայում, շարժողական խանգարումները, սկոլիոզը, քնի և ստամոքս-աղիքային խանգարումները: Էպիլեպսիայով յուրաքանչյուր հիվանդի համար դասակարգման ամեն փուլում էթիոլոգիային զուգահեռ կարևոր է հաշվի առնել համակցված խանգարումների առկայությունը՝ հնարավորություն ստեղծելով համակցված խանգարումների վաղ հայտնաբերման, ախտորոշման և համապատասխան բուժման իրականացման համար:

Զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիաներ

«Էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա» տերմինը վերասահմանվել է Berg et al.⁹ զեկույցում, համաձայն որի էպիլեպտիկ ակտիվությունը ինքնին հանգեցնում է ծանր կոգնիտիվ և վարքային խանգարումների առավել, քան կարելի էր սպասել միայն հիմնական հիվանդությունից (օր.՝ կեղևի մալֆորմացիա): Ընդհանուր կամ որոշակի խանգարումները կարող են վատթարանալ ժամանակի ընթացքում: Այս խանգարումները կարող են ծանրության տարբեր աստիճանների լինել և դիտվել բոլոր տեսակի էպիլեպսիաների դեպքում՝ ցանկացած տարիքում:

Էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա տերմինը կարելի է կիրառել էլ ավելի լայնորեն՝ ոչ միայն կրծքի հասակի կամ մանկական հասակի սկզբով ծանր էպիլեպսիաների դեպքում, այլև բոլոր տարիքային խմբերում դիտվող էպիլեպսիաների դեպքում: Էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիայի հետ ասոցացված շատ էպիլեպտիկ համախտանիշներ ունեն գենետիկական պատճառ, ինչպիսին է օրինակ Ուեստի համախտանիշը, որի պարագայում առկա է արտահայտված գենետիկական հետերոզեոություն կամ էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիան քնի մեջ շարունակական պիկ ալիքային ակտիվությամբ (CSWS), որտեղ գեների հայտնաբերման գործընթացը սկսվել է:³² Ի դեպ, նման համախտանիշները կարող են ձեռքբերվի պատճառ ունենալ, ինչպես օրինակ՝ հիպօքսիկ-իշեմիկ էնցեֆալոպաթիան և կաթվածը կամ կարող են ասոցացված լինել կեղևի զարգացման մալֆորմացիայի հետ, որն էլ իր հերթին կարող է լինել գենետիկական կամ ձեռքբերվի:

Էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա տերմինը կարելի է կիրառել նաև մեկ գենի մուտացիայով պայմանավորված հիվանդությունների դեպքում, ինչպիսիք են օրինակ CDKL5 էնցեֆալոպաթիան և CHD2 էնցեֆալոպաթիան: Այնուամենայնիվ, մեկ գենի մուտացիան որոշ անհատների դեպքում կարող է հանգեցնել էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիայի, իսկ մյուսների դեպքում՝ ինքնասահմանափակվող էպիլեպսիայի առաջացման: Այդպիսի գեների թվին են պատկանում SCN1A, SCN2A, SLC2A1, KCNQ2, KCNA2 և CHD2: Էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիայի դեպքում առատ էպիլեպտիֆորմ ակտիվությունը ազդում է զարգացման վրա և հանգեցնում կոգնիտիվ ֆունկցիաների դանդաղման և հաճախ՝ հետընթացի, իսկ երբեմն էլ այն ասոցացված է լինում հոգեբուժական և վարքային խանգարումների հետ: Էպիլեպտիֆորմ ակտիվությունը զարգացման հետընթացի պատճառ կարող է հանդիսանալ այն անհատների մոտ, ովքեր ունեցել են նորմալ զարգացում կամ նախորդող զարգացման հապաղում, և նրանց մոտ դիտվել է զարգացման կանգ, այնուհետև հետընթաց: Այս հասկացության առաջնային բաղադրիչը այն է, որ էպիլեպտիֆորմ ակտիվության նվազեցումը կարող է պոտենցիալ դրական ազդեցություն ունենալ զարգացման խանգարման վրա: Սա կլինիկական տեսանկյունից կարևոր խնդիր է և հաճախ արտացոլվում է ընտանիքների և բժիշկների դիտարկումներում:

Այս ծանր գենետիկական հիվանդություններից շատերը ունեն նաև անմիջական բացասական ազդեցություն զարգացման վրա՝ պայմանավորված գենային մուտացիայով, ի հավելումն էպիլեպտիկ ակտիվության բացասական ազդեցության: Կան մի քանի տարբերակներ, որոնցով այն կարող է դրսևորվել: Մի դեպքում կարող է լինել նախորդող զարգացման հապաղում, որը բարդանում է զարգացման կանգով կամ հետընթացով՝ կապված ցնցումների սկզբի կամ երկարատև ցնցման հետ: Մեկ այլ դեպքում զարգացման դանդաղումը առաջանում է նորմալ զարգացման ֆոնին՝ մինչև հաճախակի էպիլեպտիկ ակտիվության ի հայտ գալը էԷԳ-ի վրա: Բավականին հայտնի օրինակ է Դրավեի համախտանիշի դեպքում դիտվող էնցեֆալոպաթիան, երբ զարգացման դանդաղումը կամ հետընթացը դիտվում է մեկից երկու տարեկանում, այսինքն՝ այն ժամանակ, երբ էԷԳ-ով էպիլեպտիֆորմ ակտիվությունը որպես կանոն դեռևս հաճախակի չէ: Սա ենթադրում է զարգացման բաղադրիչ, ի հավելումն էպիլեպտիկ բաղադրիչին, մինչդեռ երկուսն էլ երկրորդային են՝ պայմանավորված նատրիումական անցուղիների որոշակի ենթատեսակը կոդավորող գենի մուտացիայով, որը հայտնաբերվում է 80%-ից ավելի դեպքերում: Երրորդ դեպքում, էպիլեպսիան կարող է նահանջել երեխայի հիվանդության պատմության վաղ փուլերում, սակայն զարգացման խանգարումը կարող է ծանր լինել, ինչպես օրինակ KCNQ2 էնցեֆալոպաթիայով կամ STXBP1 էնցեֆալոպաթիայով պացիենտների դեպքում է: Այն դիտարկումները, որոնք վերաբերվում են գենետիկական էնցեֆալոպաթիաներից շատերին, առաջարկում են տերմինաբանության ընդլայնում, որտեղ տեղին է ներառել «զարգացման» բառը՝ ընդգծելով այն հանգամանքը, որ երկու ասպեկտներն էլ կարող են դեր խաղալ կլինիկական դրսևորման մեջ: Այս հասկացությունները չափազանց կարևոր են հիվանդության ընթացքը հասկանալու համար՝ թե՛ բժիշկների և թե՛ ընտանիքների համար:

Հետևաբար, առաջարկվում է համապատասխան տեղում կիրառել «զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա» տերմինը. այն նաև կարող է կիրառվել ցանկացած տարիքային խմբի անհատների դեպքում: Սա թույլ է տալիս օգտագործել բնութագրիչներից որևէ մեկը կամ երկուսը: Չարգացման էնցեֆալոպաթիան կիրառվում է այն դեպքում, երբ կա միայն զարգացման խանգարում՝ առանց հաճախակի էպիլեպտիկ ակտիվության հետ ասոցացված զարգացման հետագա հետընթացի կամ դանդաղման: Էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիան կիրառվում է այն դեպքում, երբ չկա նախորդող զարգացման հապաղում և գենային մուտացիան ինքնին չի հանդիսանում զարգացման հապաղման պատճառ: Չարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա տերմինը կիրառվում է, երբ երկուսն էլ դեր են խաղում զարգացման խանգարման մեջ: Հաճախ հնարավոր չէ էպիլեպտիկ կամ զարգացման բաղադրիչները տարանջատել միմյանցից և հասկանալ, թե որն է ավելի կարևոր դեր խաղում սովյալ պացիենտի հիվանդության մեջ:

Այս խանգարումներով շատ պացիենտներ նախկինում դասակարգվել են «սիմպտոմատիկ գեներալիզացված էպիլեպսիաներ» խմբում: Այնուամենայնիվ, այս տերմինը այլևս չի կիրառվում, ինչպես այն կիրառվել է նախկինում՝ հիվանդների՝ խիստ հետերոգեն խմբի պատճառով: Այս տերմինը օգտագործվել է այն պացիենտների դեպքում, ովքեր ունեին զարգացման էնցեֆալոպաթիա և էպիլեպսիա (օրինակ՝ ստատիկ մտավոր խանգարում և թեթև աստիճանի էպիլեպսիա), էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա, զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա, ինչպես նաև գեներալիզացված կամ համակցված՝ գեներալիզացված և ֆոկալ էպիլեպսիա ունեցող որոշ պացիենտների պարագայում: Նոր դասակարգումը հնարավորություն կստեղծի էպիլեպսիայով հիվանդների ավելի ճշգրիտ դասակարգման համար:

Շատ դեպքերում, երբ հիմնական պատճառ հանդիսացող գենետիկական մուտացիան հայտնաբերվում է, «զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիա» տերմինը կարող է ներառվել անվանման մեջ՝ օգտագործելով նաև հիմքում ընկած պատճառի անունը: Օրինակ՝ մի շարք հայտնի զարգացման և էպիլեպտիկ էնցեֆալոպաթիաներ այժմ կարող են կոչվել իրենց գենի անունով՝ էնցեֆալոպաթիա բառի հետ միասին, ինչպես օրինակ՝ «STXBP1 էնցեֆալոպաթիա» կամ «KCNQ2 էնցեֆալոպաթիա»: Սա հատկապես կարևոր է, երբ նկատի ունենք գենետիկական հիվանդություն, որի դեպքում գեները կարող են ասոցացված լինել ինչպես ծանր, այնպես էլ ինքնասահմանափակվող, դեղորայքային բուժմանը պատասխանող էպիլեպսիաների հետ, ինչպիսիք են օրինակ KCNQ2 կամ SCN1A: «էնցեֆալոպաթիա» տերմինը կարող է կիրառվել ընդգծելու համար հիվանդության ծանր ձևը՝ ասոցացված զարգացման խանգարման հետ:

Ինքնասահմանափակվող և դեղորայքին պատասխանող

Անհատի կյանքի վրա համակցված խանգարումների ազդեցության վերաբերյալ ճանաչողության աճի հետ մեկտեղ զգալի մտահոգություն է առաջացնում «բարորակ» տերմինը, քանի որ վերջինս կարծես թերագնահատում է էպիլեպսիայի ծանրությունը, հատկապես ավելի թեթև տեսակի էպիլեպտիկ համախտանիշների դեպքում, ինչպիսիք են բարորակ էպիլեպսիան կենտրոնաբունքային տեղակայման պիկերով (BECTS) և մանկական հասակի արսանսային էպիլեպսիան (CAE): Չնայած բարորակ համախտանիշի ողջ պատկերին՝ BECTS կարող է ասոցացված լինել անցողիկ կամ երկարաժամկետ կոգնիտիվ խանգարումների հետ,^{56,57} իսկ CAE կարող է ասոցացված լինել զգալի հոգեւոցիալական խաղաղումների հետ, ինչպիսին է, օրինակ, վաղ տարիքում հղիանալու ավելի բարձր ռիսկը:⁵⁸

The Berg et al.⁹ գեկույցում առաջարկվում է կիրառել նոր տերմիններ՝ առանձնացնելու և հստակեցնելու այն տարրերը, որոնք ներառված են «բարորակ» տերմինի մեջ: Այսպիսով, «բարորակ» տերմինը, որպես էպիլեպսիայի բնութագրիչ,

փոխարինվում է հետևյալ տերմիններով՝ «ինքնասահմանափակվող» և «դեղորայքին պատասխանող», և սրանցից յուրաքանչյուրը փախարինում է բարորակ բառի տարբեր բաղադրիչներին: «Ինքնասահմանափակվող» տերմինը խոսում է այն մասին, որ համախտանիշը ամենայն հավանականությամբ ինքնաբուխ հետ կզարգանա: «Դեղորայքին պատասխանող» տերմինը նշանակում է, որ էպիլեպտիկ համախտանիշը կառավարելի է համապատասխան հականցնցումային դեղորայքով: Այնուամենայնիվ, պետք է ընդունել, որ կարող են լինել այս համախտանիշով անհատներ, որոնք չեն պատասխանում դեղորայքային բուժմանը: Ինչպես նշվեց նախորդիվ՝ չկա համախտանիշների պաշտոնական ILAE դասակարգում: Այնուամենայնիվ, մենք ակնկալում ենք, որ բարորակ տերմինը ժամանակի ընթացքում կփոխարինվի համախտանիշի կոնկրետ անունով: «Չարորակ» և «ադետալի» (կատաստրոֆիկ) տերմինները այլևս չեն կիրառվի և դրանք կհեռացվեն էպիլեպսիայի բառապաշարից՝ իրենց վտանգավոր և կործանարար ենթատեքստի պատճառով:

Հուսով ենք, որ էպիլեպսիաների այս նոր դասակարգումը բավականին օգտակար կլինի էպիլեպսիայի համայնքի համար՝ նպաստելով ախտորոշման բարելավմանը, էթիոլոգիայի հասկացմանը և հիվանդությունների թիրախային բուժմանը: Հատկանշական է, որ նույնիսկ այն դեպքերում, երբ էթիոլոգիան հստակ հայտնի է, կրկնվող նոպաների հիմքում ընկած մեխանիզմը դեռևս բացահայտման կարիք ունի: Նոպաների և էպիլեպսիայի նեյրոկենսաբանության ընկալման զգալի առաջընթացը հանգեցրել է հասկացությունների հիմնարար փոփոխությունների, որոնք էլ ընկած են դասակարգման հիմքում: Այս դասակարգումը ստեղծված է արտացոլելու ներկայիս ընկալումները, որպեսզի այն համապատասխանի կլինիկական պրակտիկային, և հանդիսանա առաջատար գործիք ինչպես կլինիկական, այնպես էլ հետազոտական ոլորտներում հաղորդակցման համար:

ՀՂՈՒՄՆԵՐ

1. Gastaut H, Caveness WF, Landolt W, et al. A proposed international classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1964;5:297–306.
2. Gastaut H. Clinical and electroencephalographical classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):2–13.
3. Gastaut H. Classification of the epilepsies. Proposal for an international classification. *Epilepsia* 1969;10(Suppl.):14–21.
4. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1985;26:268–278.
5. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389–399.
6. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised clinical and electroencephalographic classification of epileptic seizures. *Epilepsia* 1981;22:489–501.
7. Engel J Jr. A proposed diagnostic scheme for people with epileptic seizures and with epilepsy: report of the ILAE Task Force on Classification and Terminology. *Epilepsia* 2001;42:796–803.
8. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558–1568.
9. 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;51:676–685.
10. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017;58:522–530.
11. Epilepsy ILA. Guidelines for publications from league commissions and task forces, 2014. Available at:<http://www.ilae.org/visitors/centre/guidelines.cfm>. Accessed July 2, 2015.
12. Avanzini G. A sound conceptual framework for an epilepsy classification is still lacking. *Epilepsia* 2010;51:720–722.
13. Beghi E. New classification proposals for epilepsy: a real advancement in the nosography of the disease? *Epilepsia* 2011;52:1197–1198; discussion 1205–1199.
14. Berg AT, Scheffer IE. New concepts in classification of the epilepsies: entering the 21st century. *Epilepsia* 2011;52:1058–1062.
15. Berg AT, Scheffer IE. What is at stake in a classification? *Epilepsia* 2011;52:1205–1208.
16. Camfield P. Issues in epilepsy classification for population studies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 2):10–13.
17. Duncan JS. The evolving classification of seizures and epilepsies. *Epilepsia* 2011;52:1204–1205; discussion 1205–1209.
18. Engel J Jr. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1195–1197; discussion 1205–1209.
19. Ferrie CD. Terminology and organization of seizures and epilepsies: radical changes not justified by new evidence. *Epilepsia* 2010;51:713–714.
20. Fisher RS. What is a classification essay? *Epilepsia* 2010;51:714–715.
21. Guerrini R. Classification concepts and terminology: is clinical description assertive and laboratory testing objective? *Epilepsia* 2010;51:718–720.
22. Jackson G. Classification of the epilepsies 2011. *Epilepsia* 2011;52:1203–1204; discussion 1205–1209.

23. Moshe SL. In support of the ILAE Commission classification proposal. *Epilepsia* 2011;52:1200–1201; discussion 1205–1209.
24. Luders HO, Amina S, Baumgartner C, et al. Modern technology calls for a modern approach to classification of epileptic seizures and the epilepsies. *Epilepsia* 2012;53:405–411.
25. Panayiotopoulos CP. The new ILAE report on terminology and concepts for the organization of epilepsies: critical review and contribution. *Epilepsia* 2012;53:399–404.
26. Shinnar S. The new ILAE classification. *Epilepsia* 2010;51:715–717.
27. Shorvon SD. The etiologic classification of epilepsy. *Epilepsia* 2011;52:1052–1057.
28. Wolf P. Much ado about nothing? *Epilepsia* 2010;51:717–718.
29. Wong M. Epilepsy is both a symptom and a disease: a proposal for a two-tiered classification system. *Epilepsia* 2011;52:1201–1203; discussion 1205–1209.
30. Scheffer I, French J, Hirsch E, et al. Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate – special report of the ILAE Classification Task Force of the Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia Open* 2016;1:37–44.
31. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014;55:475–482.
32. McTague A, Howell KB, Cross JH, et al. The genetic landscape of the epileptic encephalopathies of infancy and childhood. *Lancet Neurol* 2016;15:304–316.
33. Guerrini R, Pellacani S. Benign childhood focal epilepsies. *Epilepsia* 2012;53(Suppl. 4):9–18.
34. Beaumanoir A, Nahory A. [Benign partial epilepsies: 11 cases of frontal partial epilepsy with favorable prognosis]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1983;13:207–211.
35. Berkovic SF, McIntosh A, Howell RA, et al. Familial temporal lobe epilepsy: a common disorder identified in twins. *Ann Neurol* 1996;40:227–235.
36. Sveinbjornsdottir S, Duncan JS. Parietal and occipital lobe epilepsy: a review. *Epilepsia* 1993;34:493–521.
37. Gaillard WD, Chiron C, Cross JH, et al. Guidelines for imaging infants and children with recent-onset epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:2147–2153.
38. Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development: clinical features and genetic causes. *Lancet Neurol* 2014;13:710–726.
39. Grinton BE, Heron SE, Pelekanos JT, et al. Familial neonatal seizures in 36 families: clinical and genetic features correlate with outcome. *Epilepsia* 2015;56:1071–1080.
40. Tinuper P, Bisulli F, Cross JH, et al. Definition and diagnostic criteria of sleep-related hypermotor epilepsy. *Neurology* 2016;86:1834–1842.
41. Lennox WG. The genetics of epilepsy. *Am J Psychiatry* 1947;103:457–462.
42. Lennox WG. The heredity of epilepsy as told by relatives and twins. *J Am Med Assoc* 1951;146:529–536.
43. Brunklaus A, Dorris L, Ellis R, et al. The clinical utility of an SCN1A genetic diagnosis in infantile-onset epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2013;55:154–161.
44. Mullen SA, Scheffer IE. Translational research in epilepsy genetics: sodium channels in man to interneuronopathy in mouse. *Arch Neurol* 2009;66:21–26.
45. Helbig I, Mefford H, Sharp A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet* 2009;41:160–162.

46. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet* 2009;18:3626–3631.
47. Claes L, Del-Favero J, Ceulemans B, et al. De novo mutations in the sodium-channel gene SCN1A cause severe myoclonic epilepsy of infancy. *Am J Hum Genet* 2001;68:1327–1332.
48. Weckhuysen S, Mandelstam S, Suls A, et al. KCNQ2 encephalopathy: emerging phenotype of a neonatal epileptic encephalopathy. *Ann Neurol* 2012;71:15–25.
49. Depienne C, Bouteiller D, Keren B, et al. Sporadic infantile epileptic encephalopathy caused by mutations in PCDH19 resembles Dravet syndrome but mainly affects females. *PLoS Genet* 2009;5:e1000381.
50. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol* 2012;72:807–815.
51. Scheffer IE, Grinton BE, Heron SE, et al. PRRT2 phenotypic spectrum includes sporadic and fever-related infantile seizures. *Neurology* 2012;79:2104–2108.
52. Carvill GL, Heavin SB, Yendle SC, et al. Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nat Genet* 2013;45:825–830.
53. Depienne C, Trouillard O, Gourfinkel-An I, et al. Mechanisms for variable expressivity of inherited SCN1A mutations causing Dravet syndrome. *J Med Genet* 2010;47:404–410.
54. Vezzani A, Fujinami RS, White HS, et al. Infections, inflammation and epilepsy. *Acta Neuropathol* 2016;131:211–234.
55. Lancaster E, Dalmau J. Neuronal autoantigens—pathogenesis, associated disorders and antibody testing. *Nat Rev Neurol* 2012;8:380–390.
56. Staden UE, Isaacs E, Boyd SG, et al. Language dysfunction in children with rolandic epilepsy. *Neuropediatrics* 1998;29:242–248.
57. Lillywhite LM, Saling MM, Harvey AS, et al. Neuropsychological and functional MRI studies provide converging evidence of anterior language dysfunction in BECTS. *Epilepsia* 2009;50:2276–2284.
58. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, et al. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheeps' clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med* 1997;151:152–158.