



27^ο Πανελλήνιο Συνέδριο Ελληνικής Εταιρείας Κοινωνικής Παιδιατρικής
και Προαγωγής της Υγείας
Σπάρτη και Μονεμβασιά, 9-10 Οκτωβρίου 2015

Περιγεννητικά χαρακτηριστικά και κίνδυνος ιδιοπαθούς επιληψίας

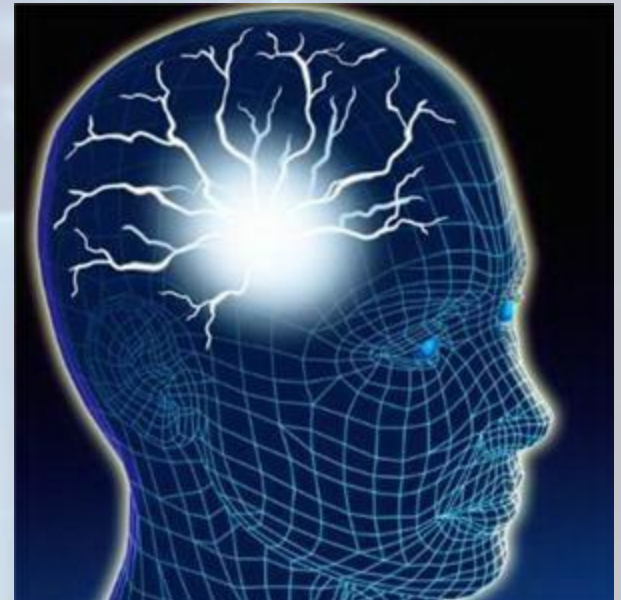
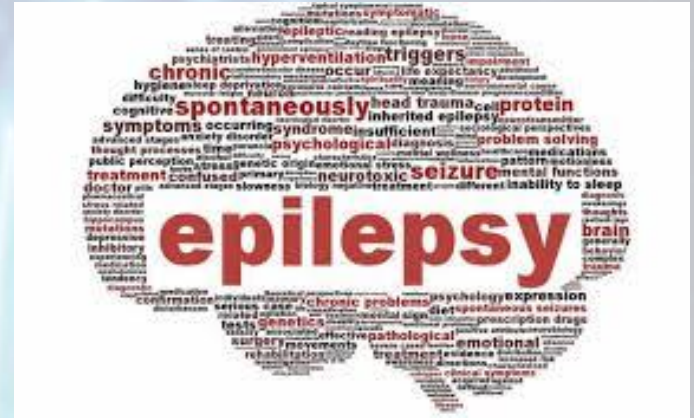
Γεωργάκης Μ., Σωτηριανάκου Μ.-Ε., Πετρίδου Ε.



Εργαστήριο Υγιεινής, Επιδημιολογίας και Ιατρικής Στατιστικής
Ιατρική Σχολή, Εθνικό και Καποδιστριακό Πανεπιστήμιο Αθηνών

Επιληψία

- Διαταραχή που χαρακτηρίζεται από την **συνεχή προδιάθεση για γένεση επιληπτικών κρίσεων** με την συνοδό εμφάνιση νοητικών, ψυχολογικών και κοινωνικών επιπτώσεων
- Επιληπτική κρίση: η παροδική εμφάνιση σημείων ή/και συμπτωμάτων εξαιτίας της **ανώμαλης υπέρμετρης ή σύγχρονης δραστηριότητας των νευρώνων** του εγκεφάλου



Κλινικός ορισμός (ILAE, 2014)

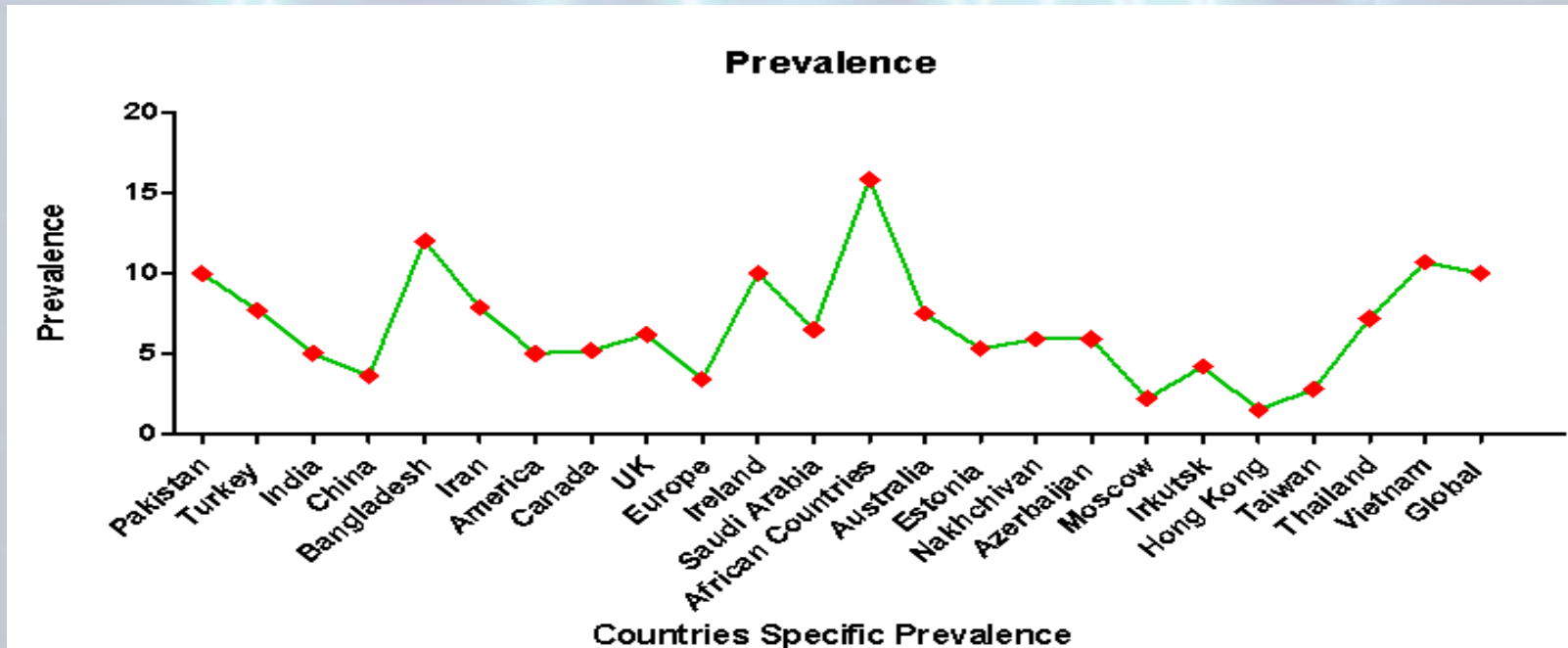
Operational (Practical) Clinical Definition of Epilepsy

1. At least two unprovoked (or reflex) seizures occurring more than 24 hours apart;
2. One unprovoked (or reflex) seizure and a probability of further seizures similar to the general recurrence risk (at least 60%) after two unprovoked seizures, occurring over the next 10 years;
3. Diagnosis of an epilepsy syndrome.

Epilepsy is considered to be resolved for individuals who had age-dependent epilepsy syndrome but are now past the applicable age or those who have remained seizure-free for the last 10 years, with no seizure medicines for the last 5 years.

Επιδημιολογία

- 50 εκατομ. άνθρωποι παγκοσμίως ζουν με επιληψία
- Επιπολασμός: 4-10/1,000 άτομα
- Συχνότερη εμφάνιση σε εφήβους και νεαρούς ενήλικες
- Μεγαλύτερη επίπτωση σε αναπτυσσόμενες χώρες
- Συχνή νευρολογική διαταραχή στα παιδιά – ~1% πληθυσμού < 20 ετών



WHO, 2015 (<http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs999/en/>)

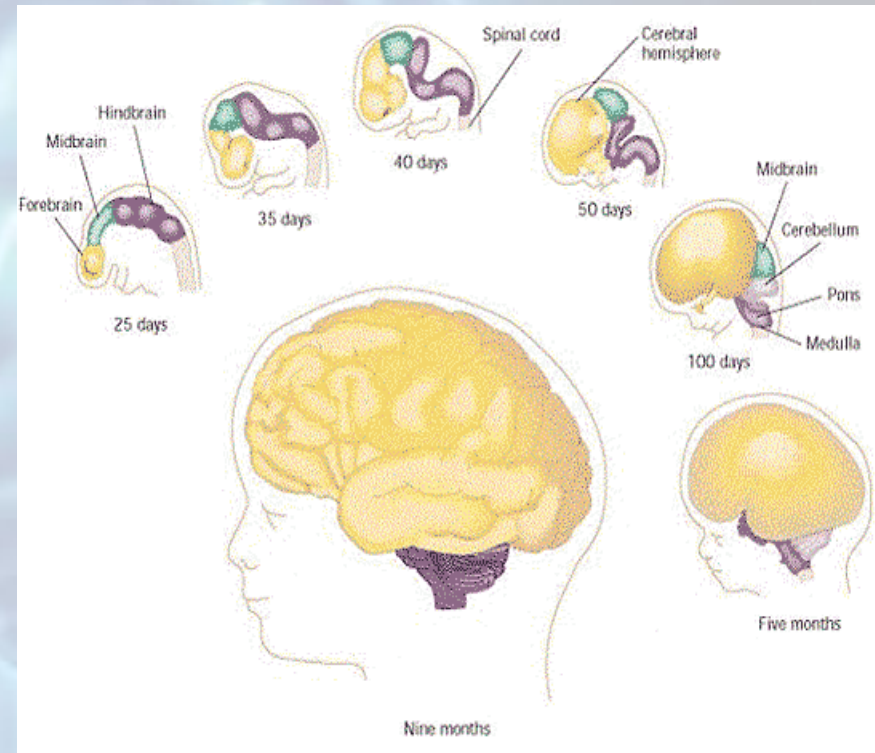
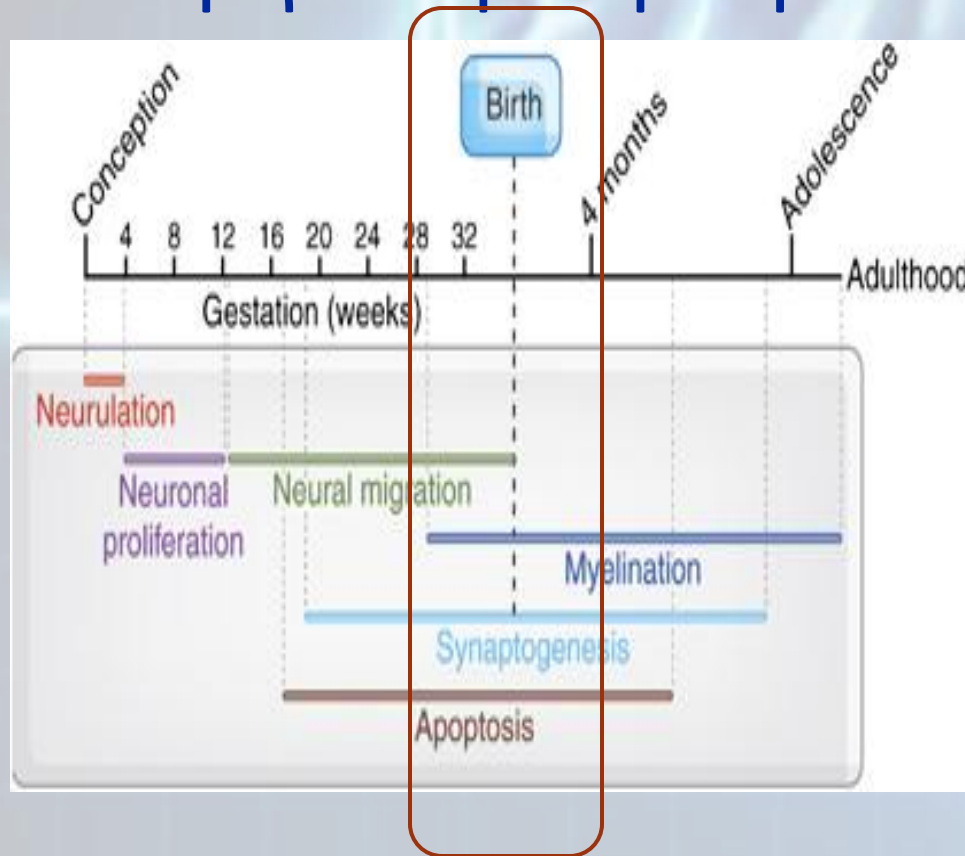
Shakirullah et al, Int J Clin Exp Neurol, 2014

Αιτιολογία

Table 1. Suggested scheme for an etiological classification of epilepsy

Main category	Subcategory	Examples ^a
Idiopathic epilepsy	Pure epilepsies due to single gene disorders	Benign familial neonatal convulsions; autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy; generalized epilepsy with febrile seizures plus; severe myoclonic epilepsy of childhood; benign adult familial myoclonic epilepsy
	Pure epilepsies with complex inheritance	Idiopathic generalized epilepsy (and its subtypes); benign partial epilepsies of childhood
Symptomatic epilepsy		
Predominately genetic or developmental causation	Childhood epilepsy syndromes	West syndrome; Lennox-Gastaut syndrome
	Progressive myoclonic epilepsies	Unverricht-Lundborg disease; Dentato-rubro-pallido-luysian atrophy; Lafora body disease; mitochondrial cytopathy; sialidosis; neuronal ceroid lipofuscinosis; myoclonus renal failure syndrome
	Neurocutaneous syndromes	Tuberous sclerosis; neurofibromatosis; Sturge-Weber syndrome
	Other neurologic single gene disorders	Angelman syndrome; lysosomal disorders; neuroacanthocytosis; organic acidurias and peroxisomal disorders; porphyria; pyridoxine-dependent epilepsy; Rett syndrome; Urea cycle disorders; Wilson disease; disorders of cobalamin and folate metabolism
	Disorders of chromosome function	Down syndrome; Fragile X syndrome; 4p-syndrome; isodicentric chromosome 15; ring chromosome 20
	Developmental anomalies of cerebral structure	Hemimegalencephaly; focal cortical dysplasia; agyria-pachygyria-band spectrum; agenesis of corpus callosum; polymicrogyria; schizencephaly; periventricular nodular heterotopia; microcephaly; arachnoid cyst
Predominately acquired causation	Hippocampal sclerosis	Hippocampal sclerosis
	Perinatal and infantile causes	Neonatal seizures; postneonatal seizures; cerebral palsy; vaccination and immunization
	Cerebral trauma	Open head injury; closed head injury; neurosurgery; epilepsy after epilepsy surgery; nonaccidental head injury in infants
	Cerebral tumor	Glioma; ganglioglioma and hamartoma; DNET; hypothalamic hamartoma; meningioma; secondary tumors
	Cerebral infection	Viral meningitis and encephalitis; bacterial meningitis and abscess; malaria; neurocysticercosis, tuberculosis; HIV
	Cerebrovascular disorders	Cerebral hemorrhage; cerebral infarction; degenerative vascular disease; arteriovenous malformation; cavernous hemangioma
	Cerebral immunologic disorders	Rasmussen encephalitis; SLE and collagen vascular disorders; inflammatory and immunologic disorders
	Degenerative and other neurologic conditions	Alzheimer disease and other dementing disorders; multiple sclerosis and demyelinating disorders; hydrocephalus and porencephaly
Provoked epilepsy	Provoking factors	Fever; menstrual cycle and catamenial epilepsy; sleep-wake cycle; metabolic and endocrine-induced seizures; drug-induced seizures; alcohol and toxin-induced seizures
	Reflex epilepsies	Photosensitive epilepsies; startle-induced epilepsies; reading epilepsy; auditory-induced epilepsy; eating epilepsy; hot-water epilepsy
Cryptogenic epilepsies ^b		

Περιγεννητική περίοδος και ανάπτυξη ΚΝΣ



Πρόωρη γέννηση, Χαμηλό βάρος
Γέννησης, Περιγεννητική ασφυξία,
Επιπλοκές εγκυμοσύνης και τοκετού

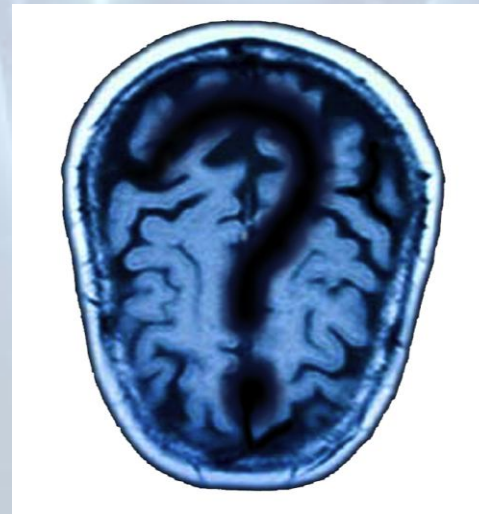


Εγκεφαλική παράλυση, Τύφλωση,
Κώφωση, Νοητική υστέρηση, Αυτισμός (?),
Σχιζοφρένεια (?)

Ερευνητική υπόθεση

Επίδραση περιγεννητικών χαρακτηριστικών
(ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά νεογνού, εβδομάδα κύησης, περιγεννητική νοσηρότητα νεογνού, μέθοδος και επιπλοκές τοκετού, επιπλοκές κύησης)

στον κίνδυνο μετέπειτα εμφάνισης **επιληψίας** στην παιδική ηλικία



Μεθοδολογία

Εισαγωγή Αλγόριθμου σε Medline/Google Scholar
Λέξεις κλειδιά: “epilepsy”, “seizures”, “gestational age”, “birth weight”,
“neonatal morbidity”



237 άρθρα

Επιλογή βάσει
τίτλου/περίληψης

Επιλογή βάσει πλήρους κειμένου

5 μελέτες



Κριτήρια επιλογής μελετών: Μελέτες ασθενών-μαρτύρων ή προοπτικές που ελέγχουν την επίδραση περιγεννητικών χαρακτηριστικών (ανθρωπομετρικά, ηλικία κύησης, παράγοντες τοκετού, περιγεννητική νοσηρότητα, νοσηρότητα μητέρας στην κύηση) στον κίνδυνο εμφάνισης επιληψίας στο νεογνό

Κριτήρια αποκλεισμού: περιγραφές περιστατικών, σειρές περιστατικών, πειραματικές μελέτες, μελέτες σε ζώα, μελέτες σε μη αγγλική γλώσσα

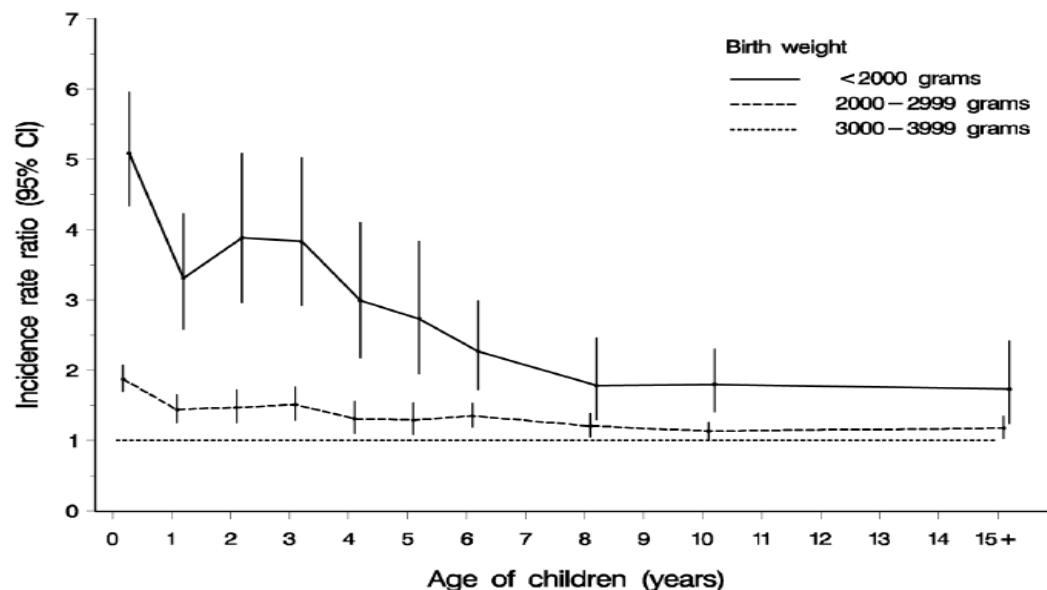
Χαρακτηριστικά μελετών

Μελέτη	Σχεδιασμός	Μέγεθος κοορτής/ Αριθμός περιστατικών	Αριθμός περιστατικών/ Αριθμός μαρτύρων	Γεωγραφική περιοχή	Χαρακτηριστικά του πληθυσμού	Περιγεννητικά χαρακτηριστικά που ελέγχθηκαν	Ευρήματα
Henderson et al, 1994	Ασθενών-μαρτύρων	283	283	ΗΠΑ	Ασθενείς μάυρης φυλής με επιληψία που επιλέχθηκαν από ιατρικά αρχεία εξωτερικών ιατρείων, χωρίς εγκεφαλική παράλυση ή νοητική υστέρηση	Βάρος Γέννησης, Διάρκεια κύησης και επιπλοκές εγκυμοσύνης και τοκετού	Δεν αναφέρονται στατιστικά σημαντικά ευρήματα
Jackson et al, 2014	Ασθενών-μαρτύρων	108	70	ΗΠΑ	Ασθενείς 8-18 ετών με πρωτοδιάγνωση πρωτοπαθούς επιληψίας χωρίς άλλα νευρολογικά ελλείμματα	Βάρος γέννησης	Χαμηλότερο ΒΓ μεταξύ των παιδιών με επιληψία (3,440 vs. 3,620 g, $p=0.02$)
Sun et al, 2008	Προοπτική	1,418,871	14,334 (περίοδος παρακολούθησης: έως 24 έτη)	Δανία	Όλες τα νεογνά που γεννήθηκαν ως μονήρεις κύσεις στη Δανία (1979-2001) και ήταν ζωντανά ύστερα από τον πρώτα μήνα ζωής. Καταληκτικό σημείο παρακολούθησης: νοσηλεία για επιληψία	Βάρος γέννησης, διάρκεια κύησης	Γραμμική αύξηση του κινδύνου νοσηλείας για επιληψία με τη μείωση του ΒΓ και της διάρκειας κύησης, ακόμη και όταν αποκλείονται παιδιά με εγκεφαλική παράλυση, νοητική υστέρηση, νευρολογικά ελλείμματα
Whitehead et al, 2006	Προοπτική	124,207	648 (περίοδος παρακολούθησης: έως 15 έτη)	Καναδάς	Όλες οι ζώσες γεννήσεις σε περιοχή του Καναδά (1986-2001). Καταληκτικό σημείο παρακολούθησης: διάγνωση επιληψίας	Περιγεννητικά ανθρωπομετρικά χαρακτηριστικά, χαρακτηριστικά της κύησης, επιπλοκές εγκυμοσύνης και τοκετού, νοσηρότητα νεογνού	Μικρή διάρκεια κύησης, χαμηλό APGAR score, νόσος του ΚΝΣ, εμφάνιση νεογνικών σπασμών, λοιμώξεις, μεταβολικές διαταραχές, διαταραχές του αναπνευστικού, αναισθησία κατά τον τοκετό, ρήξη πλακούντα, εκλαμψία, λοίμωξη κατά την κύηση σχετίστηκαν με αυξημένο κίνδυνο επιληψίας
Ehrenstein et al., 2006	Προοπτική	131,853	815 (περίοδος παρακολούθησης: έως 12 έτη)	Δανία	Όλες οι ζώσες μονήρεις γεννήσεις σε περιοχή της Δανίας (1978-2001). Καταληκτικό σημείο παρακολούθησης: νοσηλεία για επιληψία	Βάρος γέννησης, διάρκεια κύησης, μέθοδος τοκετού, APGAR score, συγγενή ελλείμματα εμβρύου	Νεογνά με χαμηλό ΒΓ, μικρή διάρκεια κύησης, χαμηλό APGAR score και συγγενή ελλείμματα ήταν πιθανότερο να νοσηλευτούν για επιληψία

Αποτελέσματα

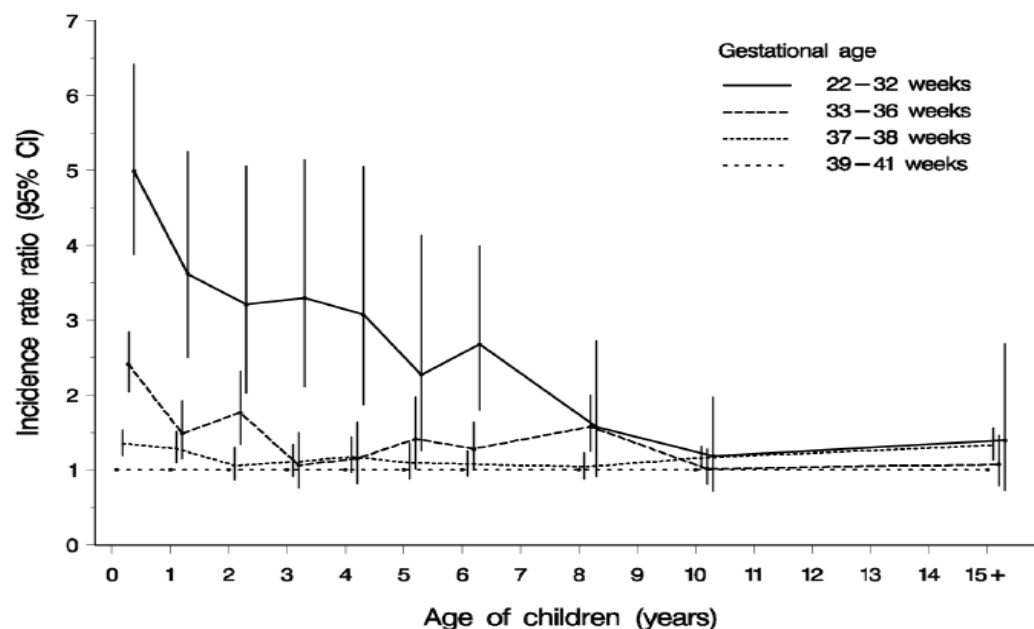
Βάρος γέννησης

- $IRR_{1,500g}=9.37[5.41-16.25]$,
ref=3,500-3,999 g
- Επίπτωση επιληψίας:
1.7/100 παιδιά (ΒΓ: <2,500 g) vs. 0.8/100 παιδιά
(σύνολο δείγματος)



Διάρκεια κύησης

- IRR: **5.23 [3.35-8.16]** για ΕΚ 28-32 vs. 39-41
- RR: **4.1 [2.9–5.9]** για ΕΚ <34 vs. 37-40
- Επίπτωση σε νεογνά <28 ΕΚ: 1.6/100 παιδιά vs. 0.8/100 παιδιά στο σύνολο του δείγματος



Παράγοντες τοκετού

- Χρήση αναισθησίας κατά τον τοκετό:
RR=1.2 [1.0-1.4]

- Χρήση αναλγησίας:
RR=1.0 [0.9-1.2]

Whitehead et al, Pediatrics, 2006

- Μέθοδος τοκετού (ΦΤ ή ΚΤ)
- Πρόκληση τοκετού
- Διάρκεια τοκετού
- Προβολή τοκετού

Δεν βρέθηκε στατιστικά
σημαντική συσχέτιση σε 2
προοπτικές μελέτες

Ehrenstein et al, BMC Public Health, 2006

Whitehead et al, Pediatrics, 2006

Επιπλοκές της κύησης

Θετική συσχέτιση

- Λοίμωξη στην κύηση
- Ρήξη πλακούντα
- Εκλαμψία



Μη στατιστικά σημαντική συσχέτιση

- Προδρομικός πλακούντας
- Ολιγοϋδράμνιο και πολυυδράμνιο
- Πρόωρη ρήξη υμένων
- Αιματολογική νόσος της μητέρας

Νοσηρότητα του νεογνού

- Χαμηλό APGAR score
 - Επίπτωση επιληψίας σε 5-min APGAR<7: 3.3/100 παιδιά vs. 0.8/100 (σύνολο δείγματος)
 - 1-min APGAR<7: RR=2.1 [1.7-2.6] & 5-min APGAR<7: RR=5.6 [4.0-7.7]
- Συμπτώματα από το ΚΝΣ: RR=1.7 [1.1–2.6]
- Μεταβολικές διαταραχές: RR=5.7 [4.5–7.2]
- Νεογνικοί σπασμοί : RR=35.2 [25.3–48.8]
- Νόσος του αναπνευστικού: RR=4.9 [3.4–7.0]
- Λοιμώξεις: RR=1.6 [1.3–2.0]
- Αναιμία του νεογνού: RR=4.7 [3.5–6.3]

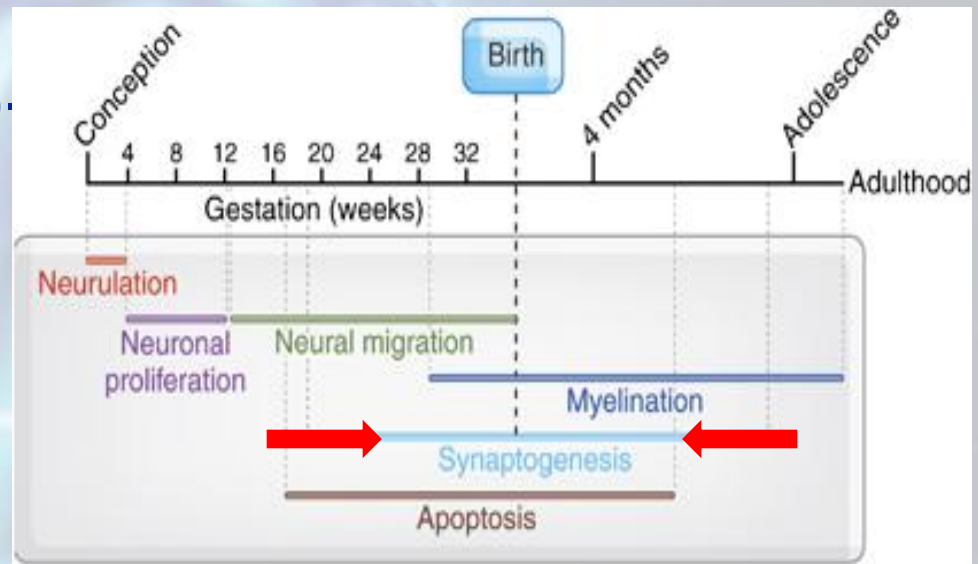
Ehrenstein et al, BMC Public Health, 2006

Whitehead et al, Pediatrics, 2006



Whitehead et al, Pediatrics, 2006

Παθοφυσιολογική βάση (I). Προγεννητική περίοδος



Επιπλοκές κύησης
(Λοιμώξεις, νόσος του
πλακούντα)



Μειωμένη αιματική ροή
στο έμβρυο



Μειωμένη ανάπτυξη
του εμβρύου



Μειωμένη αιματική
παροχή στον υπό
ανάπτυξη εγκέφαλο



Διαταραχή στη
φυσιολογική
συναπτογένεση



Προδιάθεση προς
εμφάνιση
επιληψίας



Χαμηλό βάρος
γέννησης
**[Δείκτης υγείας
του εμβρύου]**

Παθοφυσιολογική βάση (II)-Τοκετός και περιγεννητική περίοδος



Συμπεράσματα

- Το **χαμηλό βάρος γέννησης** και η **προωρότητα** αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση επιληψίας
- **Επιπλοκές της κύησης** που οδηγούν σε μειωμένη αιματική ροή στον πλακούντα αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση επιληψίας
- **Επιπλοκές του τοκετού** και **εμφάνιση νοσηρότητας** στο νεογνό αυξάνουν τον κίνδυνο για εμφάνιση επιληψίας
- **Αρνητικά γεγονότα του τρίτου τριμήνου της κύησης** και της περιγεννητικής περιόδου επιδρούν στη φυσιολογική ανάπτυξη των νευρωνικών κυκλωμάτων οδηγώντας σε προδιάθεση για γένεση επιληπτικών κρίσεων

Μελλοντικές προτάσεις

- Εμπλουτισμός της βιβλιογραφίας με περαιτέρω μεγάλες προοπτικές μελέτες
- Μετα-ανάλυση της υπάρχουσας βιβλιογραφίας σχετικά με την επίδραση του βάρους γέννησης και της προωρότητας
- Μελέτες ασθενών-μαρτύρων σε αδέρφια που θα περιορίζουν την επίδραση εξωγενών περιβαλλοντικών παραγόντων
- Έλεγχος για την επίδραση σε συγκεκριμένες μορφές επιληψίας

Σας ευχαριστώ πολύ!!

