

## Практичне клінічне визначення епілепсії

### A practical clinical definition of epilepsy

\*Robert S. Fisher, †Carlos Acevedo, ‡Alexis Arzimanoglou, §Alicia Bogacz, J. Helen Cross, #Christian E. Elger, \*\*Jerome Engel Jr, ††Lars Forsgren, ‡‡Jacqueline A. French, §§Mike Glynn, Dale C. Hesdorffer, ##B.I. Lee, \*\*\*Gary W. Mathern, †††Solomon L. Moshe', ‡‡‡Emilio Perucca, §§§Ingrid E. Scheffer, Torbjørn Tomson, ###Masako Watanabe, and \*\*\*\*Samuel Wiebe

*Epilepsia*, 55(4):475–482, 2014

doi: 10.1111/epi.12550



Д-р Роберт С. Фішер, в минулому президент Американського товариства епілепсії (AES), редактор журналу «Епілепсія» (*Epilepsia*) та сайта epilepsy.com, очолив оперативну робочу групу з класифікації нападів.

#### Резюме

Епілепсія була концептуально визначена в 2005 році як розлад головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів (*далі*: нападів). З практичної точки зору це означає наявність двох неспровокованих нападів з проміжком часу >24 год один від одного. Міжнародна Протиепілептична Ліга (ILAE) прийняла рекомендації Цільової Групи щодо зміни практичного визначення при ряді особливих обставин, які не відповідають критерію двох неспровокованих нападів. Цільова Група запропонувала, щоб епілепсія вважалася хворобою головного мозку, яку визначатимуть за будь-якою із наступних умов: (1) принаймні два неспровоковані (або рефлексорні) напади, що розвиваються з проміжком > 24 години один від одного; 2) один неспровокований (або рефлексорний) напад та ризик його подальшого повторення, подібний до загального ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів, упродовж наступних 10 років; (3) діагностований синдром епілепсії. Додано поняття «розрішення» епілепсії, що вважається такою для осіб, які або мали залежний від віку синдром епілепсії, але в даний час пройшли відповідний вік, або які не мають нападів останні 10 років, із яких не приймають протиепілептичні препарати принаймні останні 5 років. "Розрішення" – не обов'язково ідентичне загальноприйнятому уявленню про «ремісію» або "вилікування". Для різних конкретних цілей можуть бути розроблені і використані різні практичні визначення. Такий перегляд визначення епілепсії призводить цей термін у відповідність із загальноприйнятим.

**Ключові слова:** епілепсія, напад, визначення, неспровокований, рецидив.

Accepted January 3, 2014.

\*Department of Neurology & Neurological Sciences, Stanford University School of Medicine, Stanford, California, U.S.A.; †SCH, Past President Child League Against Epilepsy, Santiago, Chile; ‡Epilepsy, Sleep and Pediatric Neurophysiology Department, University Hospitals of Lyon (HCL) and Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), Lyon, France; §Neurological Institute of Clinical Hospital, Universidad Mayor de la República, Montevideo, Uruguay; ¶UCL-Institute of Child Health, Great Ormond Street Hospital for Children, London & Young Epilepsy, Lingfield, United Kingdom; #Department of Epileptology, University of Bonn Medical Centre, Bonn, Germany; \*\*Neurology, Neurobiology, and Psychiatry and Biobehavioral Sciences, UCLA Seizure Disorder Center, David Geffen School of Medicine at UCLA, Los Angeles, California, U.S.A.; ††Department of Pharmacology and Clinical Neuroscience/Neurology, Umeå University, Umeå, Sweden; ‡‡Department of Neurology, NYU School of Medicine, New York, New York, U.S.A.; §§CEO, Epilepsy Ireland, Dublin, Ireland; ¶¶GH Sergievsky Center and Department of Epidemiology, Columbia University, New York, New York, U.S.A.; ##Yonsei Epilepsy Research Institute, Yonsei University College of Medicine, Seoul, Korea; \*\*\*Departments of Neurosurgery and Psychiatry & BioBehavioral Medicine, Mattel Children's Hospital, David Geffen School of Medicine, University of California, Los Angeles, California, U.S.A.; †††Saul R. Korey Department of Neurology, Dominick P. Purpura Department of Neuroscience and Department of Pediatrics, Laboratory of Developmental Epilepsy, Montefiore/Einstein Epilepsy Management Center, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, U.S.A.; ‡‡‡Department of Internal Medicine and Therapeutics University of Pavia and C. Mondino National Neurological Institute, Pavia, Italy; §§§Departments of Medicine and Paediatrics, Florey Institute, Austin Health and Royal Children's Hospital, The University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia; ¶¶¶Department of Clinical Neuroscience, Karolinska Institutet, Stockholm, Sweden; ###Department of Psychiatry, National Center of Neurology and Psychiatry, Tokyo, Japan; and \*\*\*\*University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

Address correspondence to Robert S. Fisher, Neurology, Stanford University School of Medicine, Room A343, 300 Pasteur Drive, Stanford, CA 94305-5235, U.S.A. E-mail: robert.fisher@stanford.edu

У 2005 році Цільова Група Міжнародної Протиепілептичної Ліги (ILAE) сформулювала концептуальні визначення понять "епілептичний напад" та "епілепсія" (Таблиця 1) [1]. Концептуальні визначення можуть бути перетворені для конкретних цілей в практичні визначення.

Міжнародна Протиепілептична Ліга (ILAE) доручила Цільовій Групі сформулювати робоче визначення епілепсії для клінічної діагностики. Ця стаття підсумовує рекомендації цільової групи, включаючи додані до неї примітки та клінічні випадки, що пояснюють причини створення цих рекомендацій та різні точки зору спеціалістів. У грудні 2013 р. виконавчий комітет ILAE прийняв ці рекомендації в якості офіційної позиції ILAE.

**Таблиця 1. Концептуальне визначення нападу та епілепсії звіт ILAE за 2005 рік**

<p><b>Епілептичний напад</b> – тимчасове виникнення клінічних проявів та/або симптомів внаслідок патологічної надмірної або синхронної нейрональної діяльності мозку.</p> <p><b>Епілепсія</b> – це розлад головного мозку, що характеризується стійкою схильністю до виникнення епілептичних нападів, а також нейробиологічними, когнітивними, психологічними і соціальними наслідками цього стану. Визначення епілепсії вимагає виникнення принаймні одного епілептичного нападу.</p>
--

Навіщо змінювати визначення епілепсії? Це може призвести до плутанини серед пацієнтів, яким може бути незрозуміло, чи є у них епілепсія чи немає. Епідеміологи та інші дослідники повинні вирішити, чи слід використовувати нове або старе визначення та як це може вплинути на результати оцінки тенденцій та зіставлень. Можливо, доведеться змінити інструкції та положення. Вибудовуються позитивні аспекти проти потенційно негативних сторін до переоцінки визначення. Поточне визначення вимагає наявності двох неспровокованих нападів з інтервалом не менше 24 години [2]. Деякі епілептологи визнають та відчувають необхідність урахування обставин з високим ризиком майбутніх нападів вже після першого неспровокованого нападу. Наприклад, Дельфійська дослідницька група в Іспанії [3] проголосувала з високим консенсусом за необхідність лікування в п'ятьох із семи гіпотетичних сценаріїв розвитку захворювання вже після першого нападу. Рішення про лікування не обов'язково прирівнюється до

діагнозу епілепсії, але його можна сприйняти як маркер високої вірогідності розвитку стійкої схильності до подальших нападів. І навпаки, діагноз епілепсії не обов'язково вимагає лікування. Поточне визначення не дозволяє пацієнту «перерости» епілепсію, але багато людей похилого віку вже забули, що колись в дитинстві мали два напади. Визначення повинно відповідати уявленням лікарів і пацієнтів, враховувати інші індивідуальні міркування і аспекти, допомагаючи прийняти зважене рішення про лікування.

## Практичне клінічне визначення епілепсії

Концептуально, епілепсія існує після принаймні одного неспровокованого нападу, коли є високий ризик його повторення, хоча реальний ризик підлягає обговоренню. Після одного неспровокованого нападу ризик повторного становить 40-52% [4]. При двох неспровокованих нефебрильних нападах шанс до 4 років мати ще один складає 73%, з 95% довірчим інтервалом (ДІ) 59-87%, що далі представлено як вірогідність приблизно 60-90% [5].

Визначення епілепсії як "два неспровоковані напади" нам добре послужило, але в деяких клінічних обставинах цього недостатньо. Пацієнт може мати один неспровокований напад у віддалений період ураження мозку, наприклад, інсульту, інфекції центральної нервової системи (ЦНС) або травми. У пацієнта з такими мозковими ураженнями є ризик другого неспровокованого нападу, який можна порівняти з ризиком подальших нападів після двох неспровокованих нападів у інших хворих [6]. Коли дві людини з історією принаймні одного неспровокованого нападу мають однаково високий ризик для іншого, можна навести аргумент, що у обох епілепсія. В рамках поточного визначення, інший пацієнт може мати фотосенситивну епілепсію, але це не вважатиметься епілепсією, оскільки напади провокуються світлом. Інший пацієнт може бути вільний від нападів та без лікування впродовж 50 років, діагноз епілепсія в нього все ще залишається за таким визначенням. Для приведення практичного (робочого) клінічного визначення епілепсії у відповідність до уявлень фахівців, Цільова Група ILAE рекомендує розширити визначення епілепсії, включивши в нього обставини, перелічені в таблиці 2. Цільова Група також додала у визначення граничний термін.

Деякі елементи цього визначення вимагають уточнення.

Таблиця 2. Операційне (практичне) клінічне визначення епілепсії

**Епілепсія** – це хвороба головного мозку, яка визначається будь-якою із наступних умов:

1. Принаймі два неспровокованих (або рефлексорних) напади з інтервалом >24 години;
2. Один неспровокований (або рефлексорний) напад та ймовірність подальших нападів, подібна загальному ризику рецидиву (щонайменше 60%) після двох неспровокованих нападів, упродовж наступних 10 років;
3. Діагностика епілептичного синдрому.

Епілепсія вважається такою, що **«розрішена»** після досягнення визначеного віку для осіб, які страждали на залежний від віку епілептичний синдром, або для пацієнтів, що не мають нападів упродовж останніх 10 років, з яких останні 5 років не отримують протиепілептичних препаратів.

### Захворювання

Епілепсія традиційно визначається як розлад або група (сімейство) розладів, а не хвороба, щоб підкреслити, що вона складається з багатьох різних захворювань і станів. Термін «розлад» означає функціональне порушення, яке не обов'язково є тривалим; у той час як термін «хвороба» може (але не завжди) передавати більш тривале порушення нормальної функції. Багато неоднорідних проблем зі здоров'ям, наприклад, рак або діабет, містять численні різноспрямовані розлади і все ще вважаються хворобами. Термін «розлад» погано розуміється громадськістю та мінімізує значимість епілепсії. Міжнародна Протиепілептична Ліга (ILAE) та Міжнародне Бюро з Епілепсії (IBE) недавно погодилися, що епілепсію краще всього розглядати як захворювання.

### Два неспровокованих напади

Епілепсія діагностується у пацієнта, який мав напад, і мозок якого з якоїсь причини демонструє патологічну і тривалу тенденцію до повторних нападів. Цю тенденцію можна уявити як патологічне зниження судомного порогу, порівняно з особами без аналогічних порушень. Таблиця 2, пункт 1, являє собою поточне загальноприйняте визначення епілепсії як принаймі двох неспровокованих нападів, що виникають з інтервалом >24 годин. Напад, який спровокований тимчасовим фактором, що впливає на нормальний мозок і тимчасово знижує судомний поріг, не враховується при діагностиці епілепсії. Термін «спровокований напад» можна розглядати як синонім «реактивного нападу» або «гострого симптоматичного нападу» [7]. Етіологію не слід плутати з провокаційними факторами, так як деякі етіологічні чинники призводять до стійкої схильності до нападів. Пухлина головного мозку, наприклад, може викликати у людини епілептичний напад, але не як тимчасове ураження.

Стан рецидивуючих рефлексорних нападів, наприклад, у відповідь на фотостимуляцію,

являє собою спровоковані напади, які тим не менш визначаються як епілепсія. Незважаючи на те, що напади є спровокованими, тенденція багаторазово реагувати на такі стимули нападами відповідає концептуальному визначенню епілепсії, оскільки рефлексорні епілепсії пов'язані зі стійкою аномальною схильністю до таких нападів [8].

Напад після струсу мозку, при лихоманці або в поєднанні з алкогольною абстиненцією, кожен з них буде прикладом спровокованого нападу, який не є епілепсією. Термін «неспровокований» передбачає відсутність тимчасового або зворотного фактору, що знижує поріг і викликає напад в цей момент часу. Однак «неспровокований» є неточним терміном, оскільки ми ніколи не можемо бути впевнені у відсутності провокаційного фактору. І навпаки, виявлення провокуючого фактору не обов'язково суперечить наявності стійкої епілептогенної патології. У людини зі стійкою схильністю до нападів незначна погранична провокація може спричинити напад, тоді як у осіб без такої схильності напад не буде. Цільова Група визнає неточність межі визначень «спровокований» і «неспровокований» напад, але переносить обговорення цього питання на майбутнє.

### Високий ризик рецидиву

Таблиця 2, пункт 2 визначає інший критерій діагностики епілепсії. Його мета полягає в тому, щоб охопити обставини, завдяки яким деякі практикуючі лікарі [9] та фахівці епілептологи [3] лікують пацієнтів як при епілепсії, після одного неспровокованого нападу через дуже високий ризик рецидиву. Такі приклади можуть включати пацієнтів з одним нападом, що виникає принаймні через місяць після інсульту [6], дитину з одним нападом, що пов'язаний із структурною патологією, або віддалений симптоматичний напад при наявності епілептиформних змін на електроенцефалограмі (ЕЕГ) [10]. Іншим прикладом є пацієнт, у якого діагноз специфічного синдрому епілепсії, пов'язаний зі стійким порушенням судомного порогу, може бути поставлений після

виникнення єдиного нападу. Перший напад може представляти собою епілептичний статус, але це саме по собі не означає епілепсію [11, 12]. Ризик рецидиву в більшості випадків невідомий. Проте, якщо лікар звертає увагу на те, що у хворого з одним нападом наявне ураження, яке спричинило стійку схильність до неспровокованих нападів з ризиком, порівняним з особами, у яких було два неспровокованих напади (загальний критерій епілепсії), то діагноз «епілепсія» обґрунтований. Вибір певного порогового показника ризику не може бути надто точним, але для загального порівняння цей ризик становить близько 60-90% після двох неспровокованих нападів [1]. Пороговий рівень 60% належним чином перевищує 50% рівень ризику рецидиву, який виявляється через 5 років після єдиного нападу за даними багатоцентрового дослідження проведеного у Великобританії, в популяції пацієнтів з ранньою епілепсією і поодинокими нападами (MESS) [13].

Важливо відзначити, що єдиний напад та наявність (структурного) ураження або єдиний напад та епілептиформна ЕЕГ у формі спайків автоматично не задовольняють критеріям для цього робочого визначення епілепсії, тому що дані можуть змінюватися в залежності від різних досліджень та конкретних клінічних обставин. У дослідженні Dutch Epilepsy Study [10] приймали участь діти з епілептиформними змінами ЕЕГ після першого нападу, де 2-річний ризик рецидиву складав 71%, але в дослідженнях Шіннара та співавт. (Shinnar et al.) [12], діти з першим ідіопатичним нападом та патологічною ЕЕГ мали ризик рецидиву 56% упродовж наступних 3<sup>x</sup> років. Жодна формула не може бути застосована для розрахунку додаткового ризику, оскільки відсутні дані про те, як поєднуються такі ризики; такі випадки повинні вирішуватися на індивідуальній основі. Ризик рецидиву – це така функція часу, що чим більше часу минуло після останнього нападу, тим нижче ризик [14].

Переглянуте визначення не зобов'язує лікаря вказувати ризик рецидиву в кожному конкретному випадку. За відсутності чіткої інформації про ризик рецидиву, або навіть наявності такої інформації, діагноз епілепсії апіорі встановлюється тільки після другого неспровокованого нападу. З іншого боку, якщо доступна інформація вказує на те, що ризик другого нападу перевищує ризик характерний для епілепсії (близько 60%), можна вважати обґрунтованим наявність епілепсії після першого нападу.

### **Епілептичний синдром**

Мало сенсу сказати, що у когось є епілептичний синдром, але не епілепсія [15]. Якщо існують докази наявності синдрому епілепсії, то можна вважати наявність епілепсії, навіть якщо ризик наступних нападів є низьким. Це стосується доброякісної епілепсії з центрально-скроневими спайками (BECTS). У виняткових випадках наявні епілептичні синдроми, коли очевидні напади із зміною поведінки можуть не відбуватися взагалі, таке може бути у випадку постійних спайків та хвиль під час сну при синдромі Ландау-Клефнера [16].

### **Наслідки для лікування**

Діагностика епілепсії після одного неспровокованого нападу при високому ризику рецидиву може привести або не привести до прийняття рішення про початок лікування. Запропоноване практичне визначення може забезпечити підтримку лікаря, який бажає лікувати пацієнта з високим ризиком рецидиву після одного неспровокованого нападу. Однак рішення про лікування відрізняється від діагнозу і повинно бути індивідуальним залежно від бажань пацієнта, індивідуального співвідношення ризику і користі, і наявних варіантів терапії. Лікар повинен зважити можливість уникнути другого нападу з супутніми ризиками проти ризику побічних ефектів, пов'язаних з препаратами, і матеріальних витрат для пацієнтів.

Таким чином, діагноз епілепсії і рішення про лікування – це два пов'язаних, але різних питання. Багато епілептологів призначають лікування на деякий час після гострого симптоматичного нападу (наприклад при герпетичному енцефаліті), без діагнозу епілепсії внаслідку. На відміну від цього, пацієнти з легкими нападами, чи з нападами з дуже тривалими проміжками часу або ті, що відмовляються від лікування, можуть не лікуватись, навіть якщо діагноз епілепсії не викликає сумнівів.

### **Неспровоковані напади, розділені у часі**

Проміжок часу між двома неспровокованими нападами, які кваліфікуються як епілепсія, також неоднозначний. Кластерні напади впродовж 24 годин мають приблизно такий же ризик подальших нападів, як і одинокий напад [17]. Цільова Група зберегла існуючу думку про те, що декілька неспровокованих нападів упродовж 24 годин, прирівнюються до єдиного нападу при прогнозуванні ризику рецидиву. Деякі поважні автори вважають, що навіть після 5 років відсутності нападів наявна епілепсія є в



стадії ремісії [17]. Однак визначення епілепсії не встановлює зовнішньої часової межі для виникнення другого неспровокованого нападу, щоб відзначити початок епілепсії. Тому епілепсія може вважатися присутньою, якщо один неспровокований напад відбувся у віці 1 року, а потім у віці 80 років, цей стан іноді називають «олігоепілепсією» [18]. Цільова Група визнає, що за таких обставин причини нападів, що відбуваються у ці два моменти часу, можуть бути різними, і якщо це так, то діагноз епілепсія не правомірний [11]. В той же час, Цільова Група не узгодила конкретний інтервал часу між нападами, який "скидав би годинник" для підрахунку події в якості другого нападу. Обґрунтуванням для встановлення такого інтервалу можуть послужити майбутні дослідження.

### **Розрішення епілепсії**

Чи епілепсія, що діагностована одного разу, завжди присутня? Традиційне визначення не допускає її зникнення. Чи має людина, у якої немає нападів і вона не приймає ліки впродовж десятиліть, коли діагноз був поставлений в дитинстві, як і раніше, вважатися хворою на епілепсію? Аналогічним чином, чи вважаються пацієнти з епілепсією мезіальної скроневої частки, у яких не було нападів упродовж 10 років після резекції гіпокампального склерозу, все ще пацієнтами з епілепсією? Відсутність нападів упродовж тривалих проміжків часу може бути результатом однієї з декількох різних основних обставин та лікувань. Аномальна тенденція до неспровокованих нападів може залишатися, а напади успішно контролюватися терапією. Діти можуть «перерости» свою епілепсію, як у випадках з ВЕСТС. Деякі люди, можливо, мали радикальне лікування, таке як операція на головному мозку, що зробило їх вільними від нападів.

Цільова Група шукала визначення, яке б дозволило відмовитись від діагнозу епілепсія і зняти тягар епілепсії в ряді випадків. Медична література використовує термін «ремісія», що передбачає припинення захворювання, але цей термін не є добре зрозумілим для громадськості, і ремісія не свідчить про відсутність хвороби. «Вилікування» передбачає ризик майбутніх нападів, не більший, ніж в здоровій популяції, але у хворих, що мали в анамнезі епілепсію такий низький ризик ніколи не досягається. Тому Цільова Група прийняла термін «розрішення». Коли епілепсія розрішена, це означає, що у людини більше немає епілепсії, хоча це не гарантує, що вона не повернеться.

Які часові інтервали і обставини повинні характеризувати розрішену епілепсію? Ризик рецидиву залежить від типу епілепсії, віку, синдрому, етіології, лікування і багатьох інших факторів. Відомо, що при ювенільній міоклонічній епілепсії існує підвищений ризик виникнення нападів упродовж декількох багатьох десятиліть [19], однак ремісії все ж таки досягаються. Структурні ураження головного мозку, такі як вади розвитку кори головного мозку [20], можуть підвищити ризик нападів і в довгостроковій перспективі. Напади можуть повторюватися в різні інтервали після ремісії після видалення епілептогенного ураження, наприклад, кавернозної мальформації [21]. Дослідження 347 дітей [22], які досягли принаймні 5-річної «повної ремісії» та впродовж 5 років не приймали ніяких протиепілептичних препаратів, виявили пізні рецидиви нападів у 6% випадків. Один напад відбувся аж через 8 років після попереднього. Дані про осіб, які залишаються вільними від нападів після 10-річної повної ремісії, не були представлені, проте ймовірно кількість рецидивів у них складає <6%. Після оперативного лікування епілепсії скроневої частки [23], у 54,2% пацієнтів рецидиви відбуваються впродовж 6 місяців, в той час як через 4 роки після операції рецидивують лише 1,9%. Аналогічні результати були отримані в іншому дослідженні [24], і лише 0,6% з них мали напади в останній рік спостереження, за умови, що вони були без нападів упродовж 3 років після операції.

Ризик рецидиву після неспровокованих нападів зменшується з часом, хоча цей ризик ніколи не досягне рівня для здорових осіб без нападів в анамнезі. Більшість рецидивів ранні. Після одного неспровокованого нападу від 80% [14, 17] до 90% [25] хворих переносять другий напад упродовж 2 років. В одному дослідженні після другого неспровокованого нападу наступні напади виникли впродовж 4 років, але ні один з них не з'явився впродовж наступних 3 років, що свідчить про низький, але не нульовий ризик пізніх рецидивів [5]. За даними дослідження National General Practice Study of Epilepsy (Великобританія) [14] ризик рецидиву впродовж 3-х років складає 44% після відсутності нападів 6 місяців, 32% після 12 місяців і 17% після 18 місяців. Відсутні вірогідні дані про ризик рецидиву після того, як хворі були позбавлені нападів та припинили прийом ліків на тривалий період часу. Віддалені рецидиви після 5 років розвиваються рідко [26]. Ризик рецидиву через 10 років після відміни протиепілептичних препаратів, ймовірно дуже низький [27].

Клініцистам доведеться індивідуалізувати визначення того, чи є епілепсія розрешеною. Цільова Група в якості критеріїв для розрешення епілепсії визначила досягнення певного віку для пацієнтів з вікозалежним епілептичним синдромом, або відсутність епілептичних нападів упродовж 10 років, з яких в останні 5 років без медикаментів. Визначення обставин, в яких остаточно виліковується епілепсія, виходить за рамки цього документу.

### **Недосконала інформація**

З точки зору клініциста, нове практичне визначення, що пов'язує епілепсію із задалегідь визначеною ймовірністю рецидиву нападу, призводить до більшої ясності та клінічної значимості діагностичного процесу. Проте, оптимальне застосування цього визначення часто вимагає спеціальних діагностичних та інтерпретаційних навичок, зокрема, при оцінці ризику рецидиву або при діагностиці синдромів, які можуть бути недоступні у всіх установах, особливо на рівні первинної медико-санітарної допомоги. Ще важливішою є неминуча невизначеність у багатьох ситуаціях про потенційну епілептогенність патологічних змін, виявлених при магнітно-резонансній томографії (МРТ). Наприклад, одна або декілька кист головного мозку у людини з нейроцистицеркозом можуть бути випадковими знахідками, які не мають епілептогенної активності у конкретної людини [28]. Ризик не прирівнюється до причинно-наслідкового зв'язку. У разі сумнівів, практикуючі лікарі повинні розглянути питання про направлення пацієнта в спеціалізований центр з досвідом діагностики епілепсії.

При відсутності нападу, задокументованого відеозаписом ЕЕГ і типових для осіб повторних неспровокованих нападів, будуть виникати ситуації, коли діагноз епілепсії залишиться невизначеним. Один з підходів в таких випадках полягає у визначенні стану, що називається «імовірна (або можлива) епілепсія». Такий підхід був прийнятий при інших захворюваннях, таких як розсіяний склероз за критеріями Макдональда, бічний аміотрофічний склероз за критеріями Ель-Ескоріал, мігрень і судинна деменція [29-32]. Цільова Група ILAE визнала тонку, але важливу відмінність між тим, щоб сказати пацієнту, що «у вас, ймовірно, епілепсія» проти «ви, напевно, страждаєте на епілепсію». Якщо відсутня повна інформація, твердження, що просто висловлює невизначеність, видається більш зваженим. Тому Цільова Група не визначила «можливу

епілепсію» як особливу форму, але залишила цю можливість відкритою для майбутнього.

### **Наслідки використання практичного визначення**

Визначення мають наслідки. З точки зору пацієнта, епілепсія пов'язана зі стигматизацією та психологічними, соціальними, когнітивними та економічними наслідками, що потрібно враховувати при концептуальному визначенні епілепсії [1]. Нове практичне визначення може покращити стан проблеми, спонукаючи лікарів-фахівців до більш уважного вивчення ризику рецидивів після одного неспровокованого нападу та допомогти клініцистам прийняти рішення при ініціюванні лікування після першого неспровокованого нападу. Рішення повинно бути індивідуалізованим, оскільки діагноз епілепсії не обов'язково вимагає призначення протиепілептичного препарату, а з іншого боку лікування може бути виправданим у деяких пацієнтів, для яких остаточної діагнозу епілепсії не був встановлений. Практичне визначення, що дозволяє проводити ранню діагностику, буде особливо корисне для запобігання невинуватим ризиків фізичних травм і соціальних проблем, що виникають в результаті повторюваних нападів у пацієнтів з високим ризиком рецидиву. Переглянуте визначення також надає розширену можливість для втручання, що змінюють перебіг захворювання, запобігають прогресуванню епілепсії та виявленню супутніх захворювань. Як перегляд визначення епілепсії вплине на показники поширеності епілепсії передбачити неможливо. Майбутні епідеміологічні дослідження можуть використовувати старе визначення епілепсії для забезпечення узгодженості даних. При використанні переглянутого визначення, деякі пацієнти, які раніше вважалися хворими на епілепсію, більше не будуть мати діагнозу епілепсії у відповідності до положення про розрешення епілепсії. В той же час, до групи хворих на епілепсію можуть бути додані інші особи, що відповідають критеріям «один напад з високим ризиком рецидиву».

Визначення епілепсії вплине на діагностику та лікування як у багатих так і в бідних країнах. Цільова Група надала визначення епілепсії таким чином, що його можна застосувати в цілому як з використанням дорогих технологій або без них, які, можливо, не є універсальними. Вперше встановлений правильний діагноз епілепсії може мати як негативні, так і позитивні наслідки. Наприклад, економічні наслідки можуть включати відшкодування національною

службою охорони здоров'я витрат на ліки, які в іншому разі довелось б оплачувати хворому самотужки. З іншого боку, багато людей з епілепсією відчувають труднощі в отриманні страхування життя і здоров'я. Деякі з них не можуть придбати приватний будинок без полісу страхування життя, необхідного при купівлі будинку. Стигма може глибоко вплинути на тих людей, які раніше не вважалися хворими на епілепсію, з серйозними та не завжди правомірними наслідками, такими як втрата доступу до освіти або заборони шлюбу. Впровадження поняття «розрішення» епілепсії дозволить зняти стигматизацію з осіб, що вже не будуть вважатися хворими. Позитивні економічні та медичні наслідки з'являться, коли більш точний діагноз призведе до відповідного профілактичного лікування ще до виникнення другого нападу.

Люди з рефлекторними епілепсіями раніше не мали діагнозу епілепсія і були позбавлені ряду можливостей і пільг з-за вимоги, щоб напади були неспровокованими. Включення рефлекторних епілептичних синдромів у практичне клінічне визначення епілепсії в стало основою для віднесення цих пацієнтів в групу хворих на епілепсію.

Переглянуте практичне визначення, наведене в цій статті, призначене для клінічної діагностики і може не підходити для деяких наукових досліджень. Залежно від конкретних цілей будуть використовуватися різні робочі визначення, і у відповідних випадках можна буде проводити співставлення з використанням традиційного визначення епілепсії «два неспровокованих напади». Автори дослідження повинні чітко визначити, яке з визначень буде використовуватися в будь-якому дослідженні або публікації.

Переглянуте визначення має також ряд юридичних наслідків та наслідків в економіці охорони здоров'я. Правила, що впливають на індивідуальну життєдіяльність, такі як обмеження водіння, більшою мірою відносяться до частоти нападів або ризику рецидиву нападів, ніж до діагностики епілепсії, але це не завжди так. У деяких країнах діагноз епілепсії як такої обмежує термін дії водійського посвідчення або тип дозволу, яке може бути отримано. Правила участі в певних видах спорту можуть передбачати обмеження для осіб з діагнозом епілепсія, не залежно від частоти нападів. На страхове покриття і соціальні виплати також може впливати наявність діагнозу епілепсія. Ступінь впливу переглянутого визначення на кількість зареєстрованих осіб з епілепсією має економічне значення як для конкретного

пацієнта, так і для суспільства. Однак, витрати для суспільства не обов'язково стануть вищими, особливо якщо новий робочий діагноз систематизує нинішній підхід епілептологів і призведе до поліпшення лікування пацієнтів з різною ймовірністю розвитку нападів в майбутньому.

## ВИСНОВКИ

Епілепсія раніше була визначена як принаймні два неспровокованих напади з інтервалом більше 24 годин. Переглянуте практичне визначення означає, що епілепсія також може вважатися наявною після одного неспровокованого нападу в осіб, які мають інші фактори, що призводять до стійкого зниження судомного порогу і, отже, високого ризику рецидиву. Такий ризик повинен бути еквівалентним ризику рецидиву третього нападу у пацієнтів із двома неспровокованими нападами, і становити не менше 60%. Такий рівень ризику виникає у віддаленому періоді структурних уражень, таких як інсульт, інфекція ЦНС, певні види черепно-мозкової травми, специфічні епілептичні синдроми або в деяких випадках за наявності інших факторів ризику. Хворими на епілепсію також вважаються особи з рецидивуючими рефлекторними нападами, наприклад, фоточутливими нападами. Це визначення епілепсії призводить до відповідності із прийнятою більшістю епілептологів термінологією. Епілепсія не обов'язково триває все життя і вважається розрішеною, якщо людина не мала нападів упродовж останніх 10 років, принаймні, останні 5 років без протиепілептичних препаратів, або після досягнення певного віку при синдромах залежної від віку епілепсії. Нове визначення є більш складним, ніж старе. Дослідження, що дають докладні знання про ризик рецидиву нападу, нечисленні, тому більшість діагнозів епілепсії як і раніше будуть проводитися шляхом документування двох неспровокованих нападів. По мірі накопичення більшої кількості знань про ризики рецидиву для конкретних етіологій, застосування визначення епілепсії стане більш точним і корисним.

## Приклади випадків

1. *Два напади.* 25-річна жінка має два неспровоковані напади з інтервалом в 1 рік. *Коментар:* у цієї людини є епілепсія, відповідно до старих і нових визначень.
2. *Інсульт та напад.* 65-річний чоловік 6 тижнів тому переніс інсульт в ділянці лівої середньої мозкової артерії та зараз спостерігається неспровокований напад.

- Коментар:* при наявності нападу після перенесеного інсульту (або інфекції мозку, черепно-мозкової травми) літературні дані [6] передбачають високий (>70%) ризик іншого неспровокованого нападу. Отже, згідно з новим (але не старим) визначенням ця людина матиме епілепсію.
3. *Фосенситивні напади.* 6-річний хлопчик мав два напади за 3 дні, під час гри у відеоігри, що включали спалахи. Інших нападів не було. ЕЕГ показує аномальну фотопараксизмальну реакцію. *Коментар:* Цей хлопець має епілепсію згідно з новим визначенням (але не старим), навіть якщо напади провокуються тільки світлом, оскільки існує ненормально стійка схильність до нападів у відповідь на світлові спалахи.
  4. *Доброякісна епілепсія з центротемпоральними спайками (BECTS).* 22-річний чоловік мав напади із посіпуванням обличчя, при засинанні у віці 9, 10 і 14 років; з тих пір він не має жодного нападу. На ЕЕГ, зробленому у віці 9 років, зареєстровані спайки у центрально-скроневих відділах. Прийом ліків було припинено у віці 16 років. *Коментар:* Для цього молодого чоловіка епілепсія розрішена, оскільки в нього був залежний від віку синдром, він старше відповідного вікового діапазону. Старе визначення не передбачає «розрішення епілепсії».
  5. *Єдиний напад та дисплазія.* 40-річний чоловік мав фокальний напад, який характеризувався посіпуванням лівої руки з подальшим прогресуванням у тоніко-клонічний напад. Це був єдиний напад. Магнітно-резонансна томографія (МРТ) показує кіркову дисплазію у правій лобовій частці, а ЕЕГ показує лобно-скроневі інтеріктальні спайки з правої сторони. *Коментар:* Хоча багато клініцистів цілком обґрунтовано лікували б цю людину протиепілептичними препаратами, ризик рецидиву нападу не визначений і, отже, діагноз епілепсія не може бути встановлений за будь-яким із визначень. Можливо майбутні епідеміологічні дослідження зможуть прояснити цю ситуацію.
  6. *Два напади з довготривалим інтервалом.* 85-річний чоловік мав фокальний напад у віці 6 років, а інший – у віці 8 років. ЕЕГ, МРТ, аналізи крові та сімейна історія були невідомими. Він отримував протиепілептичні препарати від 8 до 10 років, потім прийом препаратів був припинений. У подальшому нападів не було. *Коментар:* Згідно з новим визначенням, епілепсія розрішилася, оскільки в нього не було нападів упродовж >10 років і він не приймав ліки понад 5 останніх років. Це не гарантія відсутності нападів в майбутньому, але він має право вважатись особою, яка в даний час не має епілепсії.
  7. *Епілептичні напади з тривалим інтервалом.* 70-річна жінка мала неспровоковані напади у віці 15 і 70 років. ЕЕГ, МРТ без патології, сімейна історія по епілепсії не обтяжена. *Коментар:* у відповідності до старого і нового визначення епілепсії встановлюється діагноз епілепсія. Незважаючи на діагноз, більшість лікарів не будуть призначати лікування в цьому випадку через низьку частоту нападів. Якщо вдасться встановити, що ці напади викликані різними причинами, діагноз епілепсія може не встановлюватися.
  8. *Сумнівна інформація.* 20-ти річний чоловік упродовж 6 місяців мав три епізоди розладів у вигляді раптового страху, порушення мовлення і потреби кудись іти. Пацієнт не відмічає втрати пам'яті під час цих епізодів. Він не мав більше ніяких симптомів. Чоловік не має ніяких факторів ризику епілепсії та попередніх нападів. Рутинна ЕЕГ і МРТ нормальні. *Коментар:* Встановити діагноз епілепсія у цього чоловіка неправомірно ні за старим, ні за новим визначенням. Треба диференціювати ці епізоди з фокальними нападами, але визначення епілепсії передбачають наявність хоча-б одного епілептичного нападу, а не стану, що імітує напад. Майбутні обговорення мають визначити рамки «можливої і ймовірної епілепсії».

#### Подяка

The Task Force would like to thank a group appointed by the ILAE to review revision of the article specifically in response to the public comments. This group consisted of Lars Forsgren Umea University Hospital Sweden; Angelina Kakoozaa, Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda; and Akio Ikeda, University of Kyoto.

#### Розкриття конфлікту інтересів

Robert S. Fisher has received support from, and/or has served as a paid consultant for, the Maslah Saul MD Chair, the Anderson fund for Epilepsy Research, The Susan Horngren Fund, SmartMonitor, and ICVRx, and has done consulting for Cyberonix, Oracle, and UCB. Alexis



Arzimanoglou has received support from, and/or has served as a paid consultant for, Cyberonics, Eisai, GlaxoSmithKline, UCB Pharma, and Viropharma. J. Helen Cross has received support from, and/or has served as a paid consultant for, Eisai, Viropharma, and GlaxoSmithKline. Christian E. Elger has received support from, and/or has served as a paid consultant for, Bial, Eisai, Novartis, Desitin, and UCB. He also received support from the DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft). Jerome Engel, Jr., receives support from the Jonathan Sinay Chair. Lars Forsgren has received support from, and/or has served as a paid consultant for, GSK, UCB, Eisai, and Orion Pharma. Jacqueline A. French has received support from, and/or has served as a paid consultant via the Epilepsy Study Consortium or the HEP project for, Eisai Medical Research, GlaxoSmithKline, Impax, Johnson & Johnson, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, Lundbeck, Pfizer, Sepracor, Sunovion, SK Life Science, Supernus Pharmaceuticals, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, Vertex, Eisai Medical Research, LCGH, Impax, Mapp Pharmaceuticals, Novartis, UCB, UCB Inc/Schwarz Pharma, Upsher Smith, and Lundbeck. Dale C. Hesdorffer has received support from, and/or has served as a paid consultant for, UCB, Eisai, and UpsherSmith. B.-I. Lee has received support from UCB and GlaxoSmithKline and has done consulting for UCB. Solomon L. Moshe has received support from the Charles Frost Chair In Neurosurgery and Neurology, and has served as a paid consultant for Lundbeck and UCB. Emilio Perucca has received support from, and/or has served as a paid consultant for, Bial, Eisai, GlaxoSmithKline, Lundbeck, Medichem, Pfizer, Sun Pharma, Supernus, UCB Pharma, Viropharma, and Vertex. Ingrid E. Scheffer has received support from, and/or has served as a paid consultant for, UCB, Athena Diagnostics, GlaxoSmithKline, and Janssen-Cilag EMEA. Torbjorn Tomson has received support from, and/or has served as a paid consultant for, GlaxoSmithKline, UCB, Eisai, Sun Pharma, and Bial. S. Wiebe has received support from, and/or has served as a paid consultant for, the Hopewell Professorship in Clinical Neurosciences Research, University of Calgary, and ElectroCore. The remaining authors have no potential conflicts of interest to disclose. We confirm that we have read the Journal's position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

### Нотатки

I. Визначення рівня ризику рецидиву для кількісної оцінки концепції "стійкої схильності"

було складним для Цільової Групи. Всі погодилися, що у людини з двома неспровокованими нападами є епілепсія. Ризик третього нападу у такого індивідуума становить близько 3 з 4, а 95% довірчий інтервал становить ризик близько 60-90%. Таким чином, Цільова Група погодилася, що людину, яка має подібний ризик після одного неспровокованого нападу, слід вважати також хворою на епілепсію. Число >60% має на меті приблизну рекомендацію, а не різке обмеження.

II. Деякі пропонували встановити термін, упродовж якого повинні відбуватися два спонтанні напади для діагностики епілепсії. За відсутності консенсусу та доказів, на яких базувалося б обмеження певним часом, поява другого нападу впродовж життя залишилась як критерій діагнозу.

III. Мотивація цього аспекту визначення була двоякою. По-перше, багато клініцистів, пацієнтів та сім'ї вважають епілепсію у минулому, коли напади більше не відбуваються, і не застосовуються протиепілептичні препарати. По-друге, Цільова Група прагнула усунути тривалу стигматизацію, пов'язану з діагнозом епілепсії на все життя. Інші терміни, що розглядаються, включали ремісію, термінову ремісію, повну ремісію, неактивну епілепсію, епілепсія відсутня, епілепсії немає, епілепсії більше не існує, і вилікування. Більшість цих термінів не свідчать про те, що епілепсія вже зникла. Вилікування передбачає повний успіх будь-якого лікування або зміни що відбуваються з плином часу, так що ризик нападів стає таким же як і в загальній популяції.

IV. Докази, що дозволяють запропонувати конкретну необхідну кількість років без нападів, є обмеженими, а існуючі ризики показують безперервне зниження з плином часу, відмінне від природної точки закінчення захворювання. Деякі дослідники стверджують, що достатній період відсутності нападів упродовж 5 років, але до 5% з цих хворих щорічно можуть мати напад після 5-річного безнападового періоду. Відсутність нападів упродовж останніх 10 років і (з них) припинення прийому ліків впродовж останніх 5 років є предиктором відсутності нападів в майбутньому у великому відсотку випадків.

V. Незважаючи на наявність доказів низького показника рецидиву після 5 років відсутності нападів, у момент написання статті не було жодних доказів щодо частоти рецидивів після того, як хворі були позбавлені нападів упродовж 10 років, і, отже, терміни були обрані довгими, ніж 5 років, для якого можливість рецидиву буде вважатись дуже низькою.

VI. Питання чи потрібно визначити стан, що називається "ймовірна епілепсія", "можлива епілепсія", або обидва ці стани, викликали найбільшу кількість дебатів у дискусіях, і врешті-решт, це питання було врегульовано перевагою, а не повною згодою. «Ймовірна епілепсія» розглядалася за двох різних обставин: перша ситуація, в якій відбувся один напад, і ризики були високими, але не дуже високими, для розвитку іншого нападу. Друга обставина охоплювала ситуацію, коли наявна обмежена інформація відносно нападу, коли це виглядає як епілепсія, але відсутні надійні описи чи інші ключові дані. Впровадження діагнозу «ймовірної епілепсії» за другої обставини може шкідливо скоротити обсяг необхідної діагностики для уточнення діагнозу. Цільова Група дійсно вважає за доцільне визначити «ймовірну епілепсію», але вважає, що в майбутньому знадобиться всебічний розгляд і уточнення для того, щоб зробити її визначення послідовним і корисним.

VII. Попередній проект рукопису був розміщений для коментарів на веб-сайті International League Against Epilepsy (ILAE). Всього було отримано 315 коментарів, деякі дуже об'ємні. Більшість відгуків були позитивними, але були також деякі дуже продумані та мали протилежну точку зору. Було визнано нерозумним покладати тягар відповідальності визначення ризику подальших нападів на лікуючого лікаря. Автори погодилися з цією критикою. Багато коментаторів були «за» і багато «проти» того, щоб називати епілепсію хворобою, а не розладом. Це рішення було прийнято відповідними виконавчими комітетами IBE та ILAE на користь терміну "хвороба". Вираз "більше не присутня" не був прийнятий тими, хто відповів на зауваження, і він був змінений на "розрішена". В багатьох коментарях висловлювалося побажання, щоб епілепсія вважалася «розрішеною» через 5 років відсутності нападів або припинення ПЕП. Але, Цільова Група вважала за необхідне, щоб ризик (відновлення нападів) був достатньо низьким для скасування діагнозу епілепсії, для досягнення цього потрібний більш жорсткий часовий інтервал, тому ми зупинилися на відсутності нападів упродовж 10 років та припинення прийому препаратів терміном від 5 років. В кількох коментарях респонденти хотіли усунути слизьку концепцію спровокованих і неспровокованих нападів. Така зміна була б вельми істотною, змінивши наше уявлення про гострі симптоматичні напади, які в даний час складають 40% від усіх нападів. Ми залишили цю дискусію для іншого місця. В цілому, автори

вважали, що "мудрість натовпу" зміцнила і прояснила аргументи і, що більш важливо, наблизила визначення до того, як працюють клініцисти та що вони думають про епілепсію.

VIII. Ці приклади були представлені 24 червня 2013 року на президентському симпозиумі Конгресу ILAE, в якому взяли участь понад 1000 епілептологів. Голосування аудиторії з питання про наявність епілепсії у цих випадках дуже сильно корелює з термінами переглянутого визначення. Хоча це і не є науково обґрунтованим дослідженням, відповіді показали, що епілептологи думають про епілепсію у відповідності з переглянутим визначенням.

### Література:

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470–472.
2. Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Prevalence of epilepsy in Rochester, Minnesota: 1940–1980. *Epilepsia* 1991;32:429–445.
3. Villanueva V, Sanchez-Alvarez JC, Pena P, et al. Treatment initiation in epilepsy: an expert consensus in Spain. *Epilepsy Behav* 2010;19:332–342.
4. Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology* 1991;41:965–972.
5. Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med* 1998;338:429–434.
6. Hesdorffer DC, Benn EK, Cascino GD, et al. Is a first acute symptomatic seizure epilepsy? Mortality and risk for recurrent seizure. *Epilepsia* 2009;50:1102–1108.
7. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia* 2010;51:671–675.
8. Harding G. The reflex epilepsies with emphasis on photosensitive epilepsy. *Suppl Clin Neurophysiol* 2004;57:433–438.
9. Wilden JA, Cohen-Gadol AA. Evaluation of first nonfebrile seizures. *Am Fam Physician* 2012;86:334–340.
10. Stroink H, Brouwer OF, Arts WF, et al. The first unprovoked, untreated seizure in childhood: a hospital based study of the accuracy of the diagnosis, rate of recurrence, and long term outcome after recurrence. Dutch study of epilepsy in childhood. *J*

- Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:595–600.
11. Camfield P, Camfield C. Unprovoked status epilepticus: the prognosis for otherwise normal children with focal epilepsy. *Pediatrics* 2012;130:e501–e506.
  12. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, et al. Risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure in childhood: a prospective study. *Pediatrics* 1990;85:1076–1085.
  13. Kim LG, Johnson TL, Marson AG, et al. Prediction of risk of seizure recurrence after a single seizure and early epilepsy: further results from the MESS trial. *Lancet Neurol* 2006;5:317–322.
  14. Hart YM, Sander JW, Johnson AL, et al. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet* 1990;336:1271–1274.
  15. Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ, et al. (2010) 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.
  16. Sinclair DB1, Snyder TJ. Corticosteroids for the treatment of Landau- Kleffner syndrome and continuous spike-wave discharge during sleep. *Pediatr Neurol* 2005;32:300–306.
  17. Neligan A, Hauser WA, Sander JW. The epidemiology of the epilepsies. *Handb Clin Neurol* 2012;107:113–133.
  18. Rajna P, Solyom A. Oligoepilepsy: a real entity or the benign form of epileptic disorder?. *Ideggyogy Sz* 2011;64:344–349.
  19. Geithner J, Schneider F, Wang Z, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia* 2012;53:1379–1386.
  20. Rowland NC, Englot DJ, Cage TA, et al. A meta-analysis of predictors of seizure freedom in the surgical management of focal cortical dysplasia. *J Neurosurg* 2012;116:1035–1041.
  21. Kim W, Stramotas S, Choy W, et al. Prognostic factors for post- operative seizure outcomes after cavernous malformation treatment. *J Clin Neurosci* 2011;18:877–880.
  22. Berg AT, Testa FM, Levy SR. Complete remission in nonsyndromic childhood-onset epilepsy. *Ann Neurol* 2011;70:566–573.
  23. Goellner E, Bianchin MM, Burneo JG, et al. Timing of early and late seizure recurrence after temporal lobe epilepsy surgery. *Epilepsia* 2013;54:1933–1941.
  24. Buckingham SE, Chervoneva I, Sharan A, et al. Latency to first seizure after temporal lobectomy predicts long-term outcome. *Epilepsia* 2010;51:1987–1993.
  25. Lindsten H, Stenlund H, Forsgren L. Remission of seizures in a population-based adult cohort with a newly diagnosed unprovoked epileptic seizure. *Epilepsia* 2001;42:1025–1030.
  26. Lossius MI, Hessen E, Mowinckel P, et al. Consequences of antiepileptic drug withdrawal: a randomized, double-blind study (Akershus Study). *Epilepsia* 2008;49:455–463.
  27. Chadwick D, Taylor J, Johnson T. Outcomes after seizure recurrence in people with well-controlled epilepsy and the factors that influence it. The MRC Antiepileptic Drug Withdrawal Group. *Epilepsia* 1996;37:1043–1050.
  28. Monteiro L, Coelho T, Stocker A. Neurocysticercosis—a review of 231 cases. *Infection* 1992;20:61–65.
  29. Polman CH, Reingold SC, Banwell B, et al. Diagnostic criteria for multiple sclerosis: 2010 revisions to the McDonald criteria. *Ann Neurol* 2011;69:292–302.
  30. Beghi E, Balzarini C, Bogliun G, et al. Reliability of the El Escorial diagnostic criteria for amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 2002;21:265–270.
  31. Silberstein S, Loder E, Diamond S, et al. Probable migraine in the United States: results of the American Migraine Prevalence and Prevention (AMPP) study. *Cephalalgia* 2007;27:220–229.
  32. Tang WK, Chan SS, Chiu HF, et al. Impact of applying NINDS- AIREN criteria of probable vascular dementia to clinical and radiological characteristics of a stroke cohort with dementia. *Cerebrovasc Dis* 2004;18:98–