

СПЕЦІАЛЬНИЙ ЗВІТ

Визначення синдромів Ідіопатичної Генералізованої Епілепсії: звіт цільової групи Міжнародної Протиепілептичної Ліги з нозології та визначень

Edouard Hirsch¹ | Jacqueline French² | Ingrid E. Scheffer³ | Alicia Bogacz⁴ |
Taoufik Alsaadi⁵ | Michael R. Sperling⁶ | Fatema Abdulla⁷ | Sameer M. Zuberi⁸ |
Eugen Trinka^{9,10} | Nicola Specchio¹¹ | Ernest Somerville¹² | Pauline Samia¹³ |
Kate Riney^{14,15} | Rima Nabbout¹⁶ | Satish Jain¹⁷ | Jo M. Wilmshurst¹⁸ |
Stephane Auvin^{19,20} | Samuel Wiebe²¹ | Emilio Perucca^{22,23} |
Solomon L. Moshé²⁴ | Paolo Tinuper^{25,26} | Elaine C. Wirrell²⁷

¹Francis Rohmer Neurology Epilepsy Units, National Institute of Health and Medical Research 1258, Federation of Translational Medicine of Strasbourg, Strasbourg University, Strasbourg, France

²New York University Grossman School of Medicine and NYU Langone Health, New York, New York, USA

³Austin Health and Royal Children's Hospital, Florey Institute, Murdoch Children's Research Institute, University of Melbourne, Melbourne, Victoria, Australia

⁴Institute of Neurology, Clinical Hospital, Faculty of Medicine, University of the Republic, Montevideo, Uruguay

⁵Department of Neurology, American Center for Psychiatry and Neurology, Abu Dhabi, United Arab Emirates

⁶Department of Neurology, Sidney Kimmel Medical College at Thomas Jefferson University, Philadelphia, Pennsylvania, USA

⁷Salmaniya Medical Complex–Government Hospital, Manama, Bahrain

⁸Paediatric Neurosciences Research Group, Royal Hospital for Children and Institute of Health & Wellbeing, University of Glasgow, member of EpiCARE, Glasgow, UK

⁹Department of Neurology and Neuroscience Institute, Christian Doppler University Hospital, Paracelsus Medical University, Center for Cognitive Neuroscience, member of EpiCARE, Salzburg, Austria

¹⁰Department of Public Health, Health Services Research, and Health Technology Assessment, University for Health Sciences, Medical Informatics, and Technology, Hall in Tirol, Austria

¹¹Rare and Complex Epilepsy Unit, Department of Neuroscience, Bambino Gesù Children's Hospital, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Rome, Italy

¹²Prince of Wales Hospital, University of New South Wales, Sydney, New South Wales, Australia

¹³Department of Pediatrics and Child Health, Aga Khan University, East Africa, Nairobi, Kenya

¹⁴Neurosciences Unit, Queensland Children's Hospital, South Brisbane, Queensland, Australia

¹⁵Faculty of Medicine, University of Queensland, Brisbane, Queensland, Australia

¹⁶Reference Center for Rare Epilepsies, Department of Pediatric Neurology, Necker–Enfants Malades Hospital, Public Hospital Network of Paris, member of EpiCARE, Imagine Institute, National Institute of Health and Medical Research, Mixed Unit of Research 1163, University of Paris, Paris, France

¹⁷Indian Epilepsy Center, New Delhi, India

¹⁸Department of Paediatric Neurology, Red Cross War Memorial Children's Hospital, Neuroscience Institute, University of Cape Town, Cape Town, South Africa

¹⁹Pediatric Neurology, Public Hospital Network of Paris, Robert Debré Hospital, NeuroDiderot, National Institute of Health and Medical Research, Department Medico-Universitaire, Innovation Robert-Debré, University of Paris, Paris, France

Paolo Tinuper and Elaine C. Wirrell are co-senior authors.

This is an open access article under the terms of the [Creative Commons Attribution](#) License, which permits use, distribution and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited. © 2022 The Authors. *Epilepsia* published by Wiley Periodicals LLC on behalf of International League Against Epilepsy.

²⁰University Institute of France, Paris, France

²¹Department of Clinical Neurosciences, University of Calgary, Calgary, Alberta, Canada

²²Department of Neuroscience, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia

²³Department of Medicine, Austin Health, University of Melbourne, Heidelberg, Victoria, Australia

²⁴Isabelle Rapin Division of Child Neurology, Saul R. Korey Department of Neurology, and Departments of Neuroscience and Pediatrics, Albert Einstein College of Medicine and Montefiore Medical Center, Bronx, New York, USA

²⁵Department of Biomedical and Neuromotor Sciences, University of Bologna, Bologna, Italy

²⁶Institute of Neurological Sciences, Scientific Institute for Research and Health Care, member of EpiCARE, Bologna, Italy

²⁷Divisions of Child and Adolescent Neurology and Epilepsy, Department of Neurology, Mayo Clinic, Rochester, Minnesota, USA

Дані для кореспонденції

Elaine C. Wirrell, MD, Child and Adolescent Neurology, Mayo Clinic, 200 First St SW, Rochester, MN 55902, USA.
Email: wirrell.elaine@mayo.edu

Анотація

В 2017 році Міжнародна Протиепілептична Ліга (МПЕЛ) у класифікації епілепсій описала «генетичні генералізовані епілепсії» (ГГЕ), які включали «ідіопатичні генералізовані епілепсії» (ІГЕ). Метою даної статті є окреслення чотирьох синдромів, які відносяться до ІГЕ, а саме дитячої абсансної епілепсії, ювенільної абсансної епілепсії, ювенільної міоклонічної епілепсії та епілепсії з лише генералізованими тоніко-клонічними нападами. Ми надаємо оновлені діагностичні критерії для цих синдромів ІГЕ, які було визначено на основі консенсусу експертів спеціальної групи МПЕЛ з нозології та визначень (2017–2021) та міжнародних зовнішніх експертів, які не входять в дану спеціальну групу. Ми використовуємо сучасні знання останніх досягнень в області генетики, візуалізації та електроенцефалографічних досліджень, а також сучасну термінологію та класифікацію нападів і епілепсій. Пацієнти, які не відповідають критеріям одного з цих синдромів, але мають один або комбінацію наступних типів генералізованих нападів: абсанс, міоклонічний, тоніко-клонічний та міоклоніко-тоніко-клонічний напади з генералізованою 2.5–5.5 Гц спайк-хвилею повинні бути визначені як такі, що мають ГГЕ. Визнання цих чотирьох синдромів ІГЕ як особливої групи серед ГГЕ є корисним, оскільки вони мають прогностичні та терапевтичні наслідки.

КЛЮЧОВІ СЛОВА

абсанси, дитяча абсансна епілепсія, генералізовані тоніко-клонічні напади, виключно генералізовані тоніко-клонічні напади, генетична генералізована епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія, міоклонічні напади

1 | ВСТУП

Ідіопатичні генералізовані епілепсії (ІГЕ) історично включали синдроми дитячої абсансної епілепсії (ДАЕ), ювенільну абсансну епілепсію (ЮАЕ), ювенільну міоклонічну епілепсію (ЮМЕ) та епілепсію з лише генералізованими тоніко-клонічними нападами (ГТСА).

У класифікації 2017 року Міжнародна протиепілептична ліга (МПЕЛ) запропонувала використовувати термін «генетичні генералізовані епілепсії» (ГГЕ) для широкої групи епілепсій з генералізованими нападами і генералізованими спайк-хвилями на основі передбачуваної генетичної етіології згідно даних досліджень близнюків і сімей. Було висловлено припущення, що термін ІГЕ може використовуватися для вищезазначених чотирьох синдромів. Наша спеціальна група з нозології та визначень визнає, що група ГГЕ є великою і включає в себе безліч поширених та рідкісних генетичних синдромів генералізованої епілепсії.

Ми пропонуємо, щоб термін ІГЕ відносився до окремої підгрупи ГГЕ з наступних причин:

- Вони є найбільш поширеними синдромами в групі ГГЕ.
- Зазвичай вони мають гарний прогноз щодо контролю нападів.
- Вони не еволюціонують до епілептичної енцефалопатії.
- Існує клінічне перекривання між ДАЕ, ЮАЕ і ЮМЕ. З віком вони можуть еволюціонувати в інший синдром ІГЕ (наприклад, ДАЕ, що розвивається в ЮМЕ).
- Вони мають подібні електроенцефалографічні (ЕЕГ) дані, включаючи нормальну фонову активність та генералізовані спайк-хвильові та/або поліспайк-хвильові розрядами з частотою 2,5–6 Гц, які можуть активуватися при гіпервентиляції та фотостимуляції.

Ключові моменти

- ІГЕ включає чотири синдроми: дитяча абсанса епілепсія, ювенільна абсанса епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія та епілепсія лише з генералізованими тоніко-клонічними нападами
- ІГЕ мають полігенну спадковість, з або без впливу факторів зовнішнього середовища
- Розвиток, як правило, нормальний; однак розлади настрою, СДУГ і нездатність до навчання є поширеними супутніми захворюваннями.
- Типи нападів включають один тип або їх комбінацію: абсанс, міоклонічні, тоніко-клонічні та міоклоніко-тоніко-клонічні напади
- ЕЕГ характеризується генералізованою спайк-хвильовою активністю частотою 2,5–5,5 Гц, яка може бути активована гіпервентиляцією або фотостимуляцією

Термін ІГЕ посилається на історичний контекст, з якого виникли ці синдроми, і передбачувану генетичну основу, засновану на десятиліттях клінічних генетичних досліджень.

Рисунок 1 ілюструє як ІГЕ потрапляють у велику групу ГГЕ. Ми визнаємо, що різниця між чотирма синдромами ІГЕ не завжди є однозначною, оскільки існує клінічне перекривання між цими синдромами. Крім того, існує перекривання ІГЕ з не-ІГЕ ГГЕ, про що свідчить більш висока частота синдромів ІГЕ у родичів осіб з епілепсією з міоклонією повік, епілепсією з міоклонічними абсансами, міоклонічною епілепсією раннього дитинства, епілепсією з міоклонічними атонічними нападами та генетичною епілепсією з фебрильними нападами плюс.^{1–6}

Ми надаємо оновлені діагностичні критерії для ІГЕ, визначені в результаті ретельного процесу для отримання консенсусного висновку експертів спеціальної групи МПЕЛ з нозології і визначень (2017–2021). Подробиці щодо методології можна знайти в статті Wirrell та ін.⁷ Критерії для кожного синдрому були визначені за допомогою процесу Delphi після опитування всіх членів спеціальної групи та зовнішніх визнаних експертів із синдромології епілепсії. Ми використовуємо сучасні знання, отримані завдяки недавнім досягненням в області генетики, візуалізації та ЕЕГ-досліджень, а також сучасну термінологію і класифікацію нападів і епілепсій.^{8–10} Оскільки термін ГГЕ включає інші синдроми за межами ІГЕ, такі як епілепсія з міоклонічними абсансами і епілепсія з міоклоніями повік, ця стаття зосереджується лише на чотирьох синдромах ІГЕ.

1.1 | Клінічний опис

У **таблицях 1 та 2** порівнюються та протиставляються ДАЕ і ЮАЕ, а також ЮМЕ і GTCA відповідно. У наведеному нижче розділі основна увага приділяється клінічним характеристикам, загальним для всіх ІГЕ.

1.2 | Епідеміологія

ІГЕ є поширеною групою епілепсій, на яку припадає приблизно 15–20% пацієнтів з епілепсією.¹¹ Достовірні дані про точну частоту кожного синдрому обмежені, оскільки синдроми епілепсії можуть бути чітко не визначені, а ЕЕГ може бути недоступна.¹¹ Крім того, оскільки синдроми залежать від віку, зареєстрована захворюваність варіює в залежності від віку досліджуваної популяції. Популяційні дослідження епілепсії, яка вперше виникла у дітей та підлітків, показали, що 23%–43% осіб мають генералізовану епілепсію,¹² і з них 53%–58% осіб мають один з чотирьох синдромів ІГЕ.^{13,14} Синдроми ІГЕ відрізняються за віком початку, який зазвичай коливається від 3 до 25 років (див. нижче для кожного синдрому). Рідко початок може наступити вже в 40 років^{15,16}; початок після цього віку є винятковим. Хоча реакція на протинападкові препарати (ПНП) і потреба у довготривалій терапії відрізняються в залежності від окремих синдромів, синдроми ІГЕ зазвичай чутливі до лікарських засобів, при цьому близько 80% реагують на відповідні ПНП («відповідні» стосуються використання ПНП «широкого спектру», які націлені на генералізовані типи нападів, або етосуксимід у разі ДАЕ, але специфічна медикаментозна терапія виходить за рамки цієї статті). При генералізованих тоніко-клонічних нападах вальпроат може бути особливо ефективний, але його слід з обережністю призначати жінкам дітородного віку.^{17,18} Важливо відзначити, що деякі ПНП, зокрема блокатори натрієвих каналів, включаючи карбамазепін, окскарбазепін, ескікарбазепін і фенітоїн (але не обов'язково ламотриджин), а також похідні γ -аміномасляної кислоти (ГАМКергічні агенти), такі як тіагабін і вігабатрин, часто збільшують кількість абсансів і міоклонічних нападів при ІГЕ (і можуть навіть спровокувати абсанс або міоклонічний епілептичний статус); цей анамнез може дати ключ до постановки діагнозу.^{19–23} Однак синдроми ІГЕ розрізняються за ймовірністю ремісії і віком ремісії. Пацієнти іноді можуть переходити від одного синдрому ІГЕ до іншого.

1.3 | Типи нападів

У пацієнтів з ІГЕ спостерігаються один або комбінація наступних генералізованих типів нападів: абсанси, міоклонічні, тоніко-клонічні та міоклонічно-тоніко-клонічні напади. Генералізовані тоніко-клонічні напади можуть мати в якості ранніх проявів фокальні або асиметричні ознаки, такі як нахил голови або співдружний поворот очних яблук, а міоклонічні судоми можуть бути фокальними або асиметричними. Вогнищеві ознаки часто змінюють сторону виникнення від нападу до нападу. Фоточутливість характерна для пацієнтів з ІГЕ.

Генералізовані тонічні, атонічні, міоклоніко-атонічні і фокальні напади та епілептичні спазми виключають діагноз ІГЕ.

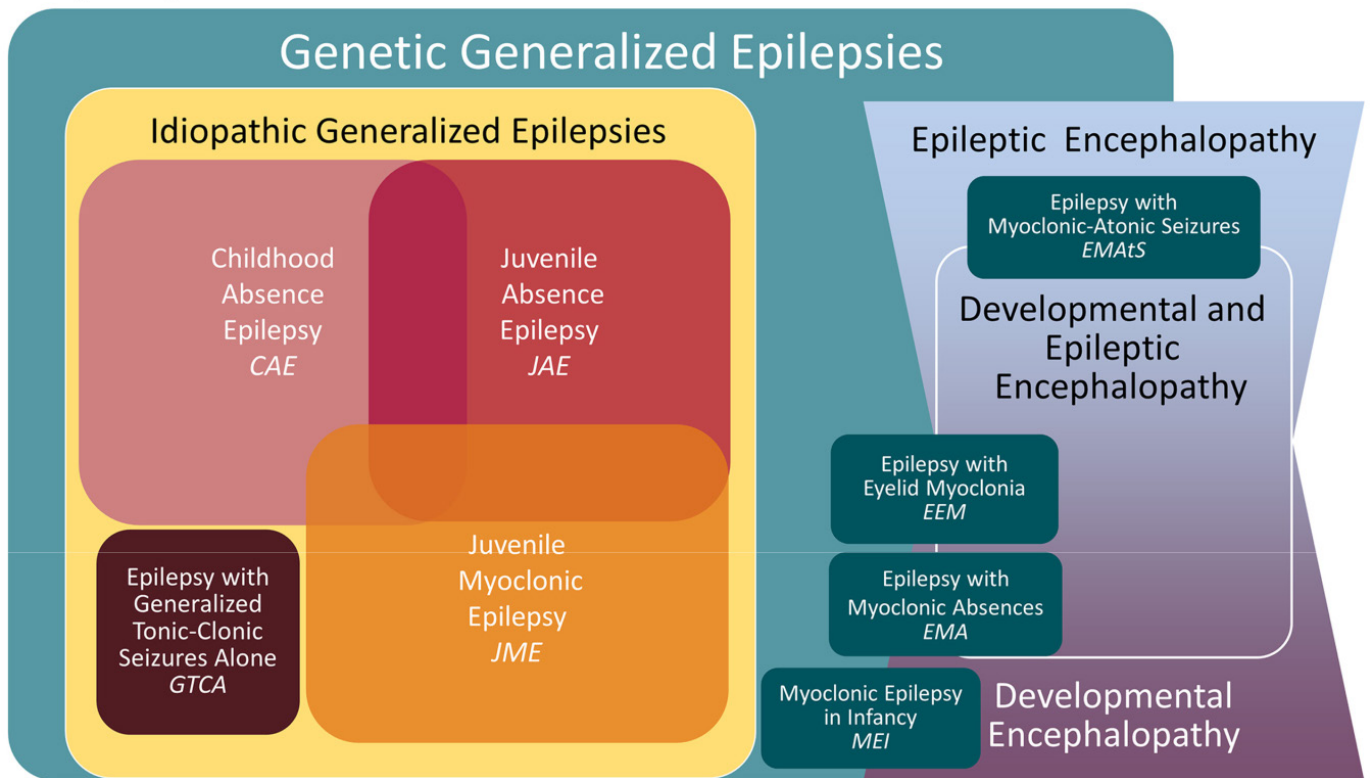


РИСУНОК 1. Концепція генетичної генералізованої епілепсії в порівнянні з ідіопатичною генералізованою епілепсією. Ідіопатичні генералізовані епілепсії (ІГЕ) є підгрупою генетичних генералізованих епілепсій (ГГЕ), яка складається з наступних чотирьох синдромів: дитяча абсансна епілепсія, ювенільна абсансна епілепсія, ювенільна міоклонічна епілепсія та епілепсія лише з генералізованими тоніко-клонічними нападами. Ці чотири синдроми можуть мати певний ступінь перекривання ознак. На додаток до ІГЕ, ГГЕ включають (1) осіб з генералізованими типами нападів, які не відповідають критеріям конкретного синдрому, і (2) менш поширені синдроми генералізованої епілепсії. Ці останні синдроми також мають генетичну основу і можуть виникати як у осіб із нормальним інтелектом, так і з розумовою відсталістю. Деякі з них мають епілептичну енцефалопатію, таку як епілепсія з міоклоніко-атонічними нападами, тоді як інші синдроми, такі як епілепсія з міоклонічними абсансами та епілепсія з міоклоніями повік, можуть бути пов'язані з розумовою і епілептичною енцефалопатією, епілептичною енцефалопатією або енцефалопатією розвитку. Інші синдроми, такі як міоклонічна епілепсія раннього дитинства, можуть проявлятися як генералізована епілепсія у дитини з енцефалопатією розвитку (тобто з порушенням розумового розвитку) або нормальним інтелектом.

1.4 | Електроенцефалографія

ЕЕГ характеризується класичними ознаками генералізованих розрядів «спайк-хвиля», зазвичай 2,5–5,5 Гц, які часто з'являються під час дрімоти, сну та при пробудженні. Під час сну розряди часто з'являються фрагментарно і можуть мати фокальні ознаки. Однак постійної вогнищевої епілептиформної активності або фокального сповільнення не повинно виникати.

Фотопароксизмальна реакція виникає при періодичній фотостимуляції у більшості нелікованих пацієнтів із ЮМЕ і у меншості пацієнтів із ДАЕ і ЮАЕ; однак це може залежати від застосовуваної методології періодичної фотостимуляції.^{24,25} Фоточутливість також спостерігається при специфічних генетичних енцефалопатіях розвитку та/або епілептичних енцефалопатіях та при потиличній епілепсії. Гіпервентиляція часто викликає генералізовані розряди «спайк-хвиля». Відповідні ПНП в терапевтичних дозах можуть усувати генералізовані розряди «спайк- хвиля».

Звичайна рутинна ЕЕГ не виключає діагнозу ІГЕ при наявності переконливих клінічних доказів (тобто хорошого опису міоклонічних нападів з відповідним віком початку). У таких випадках депривація сну або тривалий запис ЕЕГ може викликати генералізовані розряди «спайк-хвиля». Фоновий запис ЕЕГ нормальний відповідно віку.

1.5 | Коморбідність

Часто спостерігаються розлади настрою, тривога, синдром дефіциту уваги/гіперактивності (СДУГ) і проблеми в навчанні,²⁶ хоча необхідні подальші дослідження в цій галузі. Причини, ймовірно, багатофакторні, включаючи основні нейробиологічні механізми, що призводять до нападів, генетичні фактори, структурні зміни мозку, довготривалі напади або часті міжприступні розряди, побічні ефекти ПНП та стигматизуючий вплив епілепсії.

ТАБЛИЦЯ 1 Особливості ДАЕ та ЮАЕ

Ознаки	ДАЕ	ЮАЕ
Вік початку захворювання		
Звичайно	4–10 років	9–13 років
Діапазон	2–13; обережність при діагностиці у віці <4 років	8–20 років; виняткові випадки можуть виникнути в дорослому віці
Розвиток	Зазвичай нормальний, але можуть виникати труднощі в навчанні або СДУГ	Зазвичай нормальний, але можуть виникати труднощі в навчанні або СДУГ
Абсанси		
Частота	Принаймні щодня або кілька разів на день, але можуть бути недостатньо поміченими родиною	Рідше ніж щодня
Тривалість	Типова тривалість = 3–20 сек	Типова тривалість = 5–30 сек
Порушення усвідомлення	Повне порушення усвідомлення	Неповне порушення усвідомлення
Інші види нападів		
Фебрильні	Зрідка	Зрідка
Генералізовані тоніко-клонічні напади	Рідко передують або виникають у період частих абсансів, але можуть виникнути пізніше з еволюцією до іншого синдрому ІГЕ	Можуть передувати і зазвичай відбуватися у період частих абсансів
Міоклонічні	Виразений міоклонус рідко	Виразений міоклонус рідко
Фоновий запис ЕЕГ	OIRDA в 21%	Норма
Інтеріктальні епілептиформні розряди		
Запис в стані бадьорості	Генералізовані комплекси «спайк-хвиля» 2.5–4 Гц	Генералізовані комплекси «спайк-хвиля» 3–5.5 Гц
Уві сні	Комплекси «поліспайк-хвиля» можуть бути помічені тільки під час дрімоти або уві сні	Комплекси «поліспайк-хвиля» можуть бути помічені тільки під час дрімоти або уві сні
Нерегулярні генералізовані комплекси «спайк-хвиля»	Нечасто	Частіше, ніж при ДАЕ Розряди ресструються частіше, ніж при ДАЕ
Фотопароксизмальна відповідь	Рідко IPS викликає генералізовані комплекси «спайк-хвиля» у 15%–21%, але не викликає нападів	Рідко IPS викликає генералізовані комплекси «спайк-хвиля» у 25%, але не викликає нападів
Індукція гіпервентиляцією	87%	87%
Іктальна ЕЕГ	Регулярні генералізовані комплекси «спайк-хвиля» 3 Гц (діапазон = 2.5–4 Гц); 21% можуть мати абсанси, починаючи з комплексу «спайк-хвиля» 2.5 Гц, 43% можуть мати абсанси, починаючи з 4 Гц; Якщо протягом 3 хв під час гіпервентиляції відсутні генералізовані комплекси «спайк-хвиля» у нелікованого пацієнта, то ДАЕ можна виключити. Рідше спостерігаються дезорганізовані розряди ^a	Регулярні генералізовані комплекси «спайк-хвиля» 3–5.5 Гц Якщо не спостерігаються генералізовані комплекси «спайк-хвиля» при гіпервентиляції протягом 3 хвилин у пацієнта, який не лікувався, то ЮАЕ можна виключити Дезорганізовані розряди ^a спостерігаються у 8 разів частіше, ніж при ДАЕ

Абревіатура: СДУГ, синдром дефіциту уваги/гіперактивності; ДАЕ, дитяча абсанса епілепсія; ЕЕГ, електроенцефалограма; ІГЕ, ідіопатична генералізована епілепсія; IPS, переривчаста фотостимуляція; ЮАЕ, ювенільна абсанса епілепсія; OIRDA, потилична переривчаста ритмічна дельта активність.

Дезорганізовані розряди визначаються як короткочасні (<1 с) і тимчасові переривання іктального ритму або форми хвиль різної частоти або морфології під час іктального ритму.

Однак ІГЕ не пов'язані з розумовою недостатністю або з розвитковими і/або епілептичними енцефалопатіями (РЕЕ) Важливо відзначити, що ІГЕ також корелює з погіршенням довгострокових соціальних наслідків, включаючи зниження успішності; підвищений ризик незапланованої вагітності; психіатричні, емоційні та поведінкові проблеми; і зниження соціальної взаємодії з друзями.^{27,28}

1.6 | Генетика

ІГЕ характеризуються складним успадкуванням, при якому вони виникають на полігенній основі з впливом навколишнього середовища або без нього²⁹.

ТАБЛИЦЯ 2 Особливості ЮМЕ і ЛГТК

Ознаки	ЮМЕ	ЛГТК
Вік початку захворювання		
Звичайно	10–24 років	10–25 років
Діапазон	8–40 років	5–40 років
Розвиток	Зазвичай нормальний, но може мати СДУГ	Зазвичай нормальний, но може мати СДУГ
Основні типи нападів	Міоклонічні напади, переважно під час пробудження	Генералізовані тоніко-клонічні напади, переважно протягом 2 годин після пробудження
Інші типи нападів		
Фебрильні напади	Може зустрічатися приблизно у 4%–5% Генералізовані тоніко-клонічні напади спостерігаються у >90%, яким часто передують міоклонічні напади (міоклоніко-тоніко-клонічні) і часто виникають при пробудженні Абсанси спостерігаються у 33%, як правило, короткі (3–8 сек), нечасті (<щодня), і з різним порушенням усвідомлення	Може зустрічатися приблизно у 15% Абсанси або міоклонічні напади не спостерігаються
Тригери	Депривація сна Фотостимуляція	Депривація сна
Фоновий запис ЕЕГ	Норма	Норма
Епілептиформні розряди	Нерегулярні генералізовані 3–5.5 Гц комплекси «спайк-хвиля» та «поліспайк-хвиля» спостерігаються у всіх відведеннях Можуть фрагментуватися уві сні	Генералізовані 3–5.5 Гц комплекси «спайк-хвиля» або «поліспайк-хвиля», які можна спостерігати лише уві сні Можуть фрагментуватися уві сні
Фотопароксизмальна реакція	Зустрічається у 30%–90% випадків та може спровокувати міоклонічні напади або міоклоніко-тоніко-клонічні напади	Можна побачити
Індукція гіпервентиляцією	у 33% випадків спостерігаються генералізовані комплекси «спайк-хвиля», спричинені гіпервентиляцією, але рідко викликають абсанси	Можна побачити
Іктальна ЕЕГ	Дезорганізовані розряди значно частіше зустрічаються під час абсансів при ЮМЕ, ніж при ДАЕ Генералізовані комплекси «поліспайк-хвиля» з міоклонічними нападами Генералізовані комплекси «спайк-хвиля» або «поліспайк-хвиля» 3.5–6 Гц з абсансами Генералізовані спайки з тонічною фазою генералізованих тоніко-клонічних нападів, за якими спостерігаються комплекси «спайк-хвиля» під час клонічної фази, але часто приховані артефактом м'язів	Генералізовані сайки з тонічною фазою з наступним комплексом «спайк-хвиля» протягом клонічної фази, але часто маскується під м'язеві артефакти

Абревіатура: СДУГ, синдром дефіцита уваги/гіперактивності; ДАЕ, дитяча абсанса епілепсія; ЕЕГ, електроенцефалограма; ЛГТК, епілепсія лише з генералізованими тоніко-клонічними нападами; ЮМЕ, ювенільна міоклонічна епілепсія.

Це засноване на великому масиві клінічних досліджень близнюків та їх родин.^{3,30} Монозиготні близнюки мають високу узгодженість за характеристикою ЕЕГ – генералізовані комплекси «спайк-хвиля» і демонструють 70% співпадіння з нападами.^{31–34} Незважаючи на клінічні генетичні дані, пошук генів для ІГЕ був повільний, щоб отримати патогенні варіанти. Це значною мірою пов'язано з полігенною основою ІГЕ, коли індивідууму може знадобитися багато алелів, кожен з яких дає низький або помірний ризик, для прояву захворювання. Щоб отримати уявлення про молекулярну патологію, досягнення вимагали об'єднання великих когорт

для виявлення алелів відносно низького ризику. Консорціум МПЕЛ зі складних епілепсій провів мега-аналіз всього геному, в якому взяли участь 15 212 осіб з епілепсією та 29 677 контрольних осіб та ідентифікував 11 локусів, пов'язаних з ГГЕ.³⁵ Ця робота припускає патогенний варіант у кожному локусі в причинно-наслідкових зв'язках ІГЕ, але не пояснює основний механізм.

Важливо відзначити, що кожен патогенний варіант не є ні достатнім, ні необхідним для пояснення причинно-наслідкового зв'язку для окремої людини.

У невеликої частини пацієнтів з ІГЕ були виявлені моногенні причини. Приклади включають кілька генів субодиноці

рецептора ГАМК (e.g., *GABRG2*, *GABRA1*)^{36,37} і ген, що кодує транспортер глюкози 1 (*SLC2A1*).³⁸ Зустрічаються як спадкові, так і варіанти *de novo*; в останньому випадку сімейний анамнез негативний, а в першому – сімейний анамнез може свідчити про неповну пенетрантність, при цьому неуразені особи є носіями патогенного варіанту.

Хоча сімейний анамнез епілепсії, пов'язаний з генералізованими нападами, є сприятливим, найчастіше у пацієнтів з ІГЕ немає сімейного анамнезу епілепсії. Це можна пояснити або мутацією *de novo*, або складним успадкуванням.

Таким чином, термін “генетичний” відноситься до причини і не означає «успадкований», важлива відмінність, яку часто неправильно тлумачать.¹⁰

Повторювані варіанти кількості копій (CNVs), такі як мікрodelекції та мікродуплікації, зустрічаються у 3% пацієнтів з ІГЕ.^{39,40} Вони, ймовірно, є одним з полігенних факторів, що сприяють етіології цих розладів, а не є повністю причинними. Вони можуть бути сімейними або виникати *de novo* і значно підвищувати ризик ІГЕ. Наприклад, мікрodelекція 15q13.3 спочатку була виявлена в 1% осіб з ІГЕ порівняно з 0,02% контрольної групи; пацієнти з ІГЕ не мали більш важкого фенотипу, який раніше асоціювався з цією мікрodelекцією тяжкої інтелектуальної недостатності та дисморфічних особливостей, що підкреслює різну експресію CNV.³⁹ Ця мікрodelекція виникла у пацієнта *de novo* або могла бути успадкована. Хоча в родинях не спостерігалось високої пенетрантності ІГЕ, успадковані мікрodelекції 15q13.3 несли помітно підвищений ризик ІГЕ у членів сім'ї.⁴¹ Подальші дослідження показали, що повторні мікрodelекції зустрічалися майже у 2% пацієнтів з ІГЕ і були частішими при епілепсії, ніж при інших розладах, таких як розлад аутистичного спектру, шизофренія та інтелектуальна недостатність.⁴⁰ Ці дослідження підкреслюють континуум і збіг між епілепсією, неврологічними та психічними розладами з точки зору патогенетичних варіантів, причому багато рецидивуючих CNV сприяють розвитку всіх цих розладів. Як правило, у пацієнтів з епілепсією та розумовою недостатністю не очікується наявності ІГЕ; однак у рідкісних випадках у них може бути класична форма ІГЕ, що посилює збіг між цими групами захворювань. Це ще більше підтверджується висновком про те, що пацієнти з легкою розумовою недостатністю, які страждають класичними синдромами ІГЕ, мають ще більш високе навантаження на CNV, причому CNV виявляються у 10% пацієнтів.⁴² Тут CNV, ймовірно, сприяють полігенній основі, що відрізняє їх від моногенних CNV, які повністю є причиною захворювання індивідуума.

1.7 | Існування інших ГГЕ, які можуть нагадувати ІГЕ, але не є їхньою частиною

Залишається багато пацієнтів, які не вписуються в жоден з ІГЕ синдромів, але при цьому мають на EEG генералізовані комплекси «спайк-хвиля» і генералізовані типи нападів. До них належать пацієнти з такими відомими синдромами, як міоклонічна епілепсія раннього дитинства, епілепсія з міоклонією повік, епілепсія з міоклонічними абсансами та епілепсія з міоклонічними атонічними нападами. Є також ба-

гато пацієнтів, які точно не вписуються у відомий синдром епілепсії, але мають ГГЕ, наприклад, 4-річна дитина з інтелектуальною нормою, лише з афебрильними генералізованими тоніко-клонічними нападами та генералізованою активністю у вигляді комплексів «спайк-хвиля» на EEG. Ці пацієнти повинні бути класифіковані як такі, що мають ГГЕ без специфічного синдрому епілепсії.

2 | ДИТЯЧА АБСАНСНА ЕПІЛЕПСІЯ

ДАЕ виникає у нормальної дитини з щоденними абсансами, пов'язаними з генералізованою активністю у вигляді комплексів «спайк-хвиля» 2,5–4 Гц на початку нападу (Таблиця 3). Абсанси провокуються гіпервентиляцією. Неврологічний огляд в нормі. Розвиток і когніція, як правило, нормальні. Можуть виникнути СДУГ і труднощі у навчанні. Напади короткочасні, але можуть виникати кластерами. Ремісія епілепсії настає у 60% дітей, часто протягом 2 років після початку захворювання або в ранньому підлітковому віці.

2.1 | Епідеміологія

Захворюваність на ДАЕ становить приблизно 6,3–8,0 дітей на 100 000 на рік.^{43–45} На неї припадає приблизно 18% епілепсії у дітей шкільного віку.⁴⁶

2.2 | Клінічна картина

Вік початку захворювання, як правило, становить 4–10 років (діапазон = 2–13 років).^{47–51} У дітей з початком захворювання у віці 10 років і старше відмінність між ДАЕ і ЮАЕ залежить від частоти абсансних нападів. Якщо типові абсансні напади виникають часто, принаймні щодня або частіше при відсутності лікування, діагноз ДАЕ більш ймовірний.⁵⁰ Особливості EEG можуть допомогти відрізнити ДАЕ від ЮАЕ. ДАЕ частіше зустрічається у дівчат (60–75% випадків).^{47,50} Фебрильні судоми в анамнезі є у 10–15% дітей.^{52–54} Розвиток, як правило, є нормальним, хоча діти з ДАЕ можуть мати специфічні труднощі в навчанні та СДУГ; обидва можуть бути непомітними та їх легко пропустити.^{27,55–59} Також відзначаються більш високі показники депресії і тривоги.^{60,61} Неврологічне обстеження і розмір голови в нормі.

Хоча ДАЕ рідко може виникати у осіб з інтелектуальною недостатністю, у таких випадках слід розглянути дослідження, яке включає генетичне тестування, щоб виключити іншу етіологію. У випадках з появою абсансних нападів у віці до 4 років діагноз дефіциту транспортера глюкози 1 (пов'язаний з патогенними варіантами *SLC2A1*) виявляється у 10% пацієнтів.^{38,62,63}

2.3 | Перебіг хвороби

ДАЕ, як правило, чутлива до лікування. Ремісія ДАЕ настає до раннього підліткового віку у 60% пацієнтів.^{47–49,64,65} У решті пацієнтів можуть розвиватися інші синдроми ІГЕ. Відсутність моторних автоматизмів може корелювати з гіршими наслідками нападів.⁶⁶

ТАБЛИЦЯ 3 Діагностичні критерії ДАЕ

Метод вибору	Попередження (увага!) ^a	Критерії виключення	
Напади	Типовий абсанс	ГТКН переважно до або під час періоду частих абсансів Затримка погляду з типовою тривалістю > 30с або з постіктальною сплутаністю свідомості або втому Абсанси, що виникають <щодня у нелікованого пацієнта	Будь-який з наступних типів нападів: • Виражені міоклонічні напади • Виражена міоклонія повік • Міоклонічний абсанс • Атонічні напади • Атипові абсанси • Фокальні напади з порушенням усвідомлення
ЕЕГ	Пароксизми 3 Гц (діапазон = 2.5–4 Гц) у вигляді генералізованих комплексів спайк-хвиля на початку абсансу (можливо були отримані із анамнезу)	Послідовно односторонні епілептиформні розряди Відсутність генералізованих розрядів «спайк-хвиля» 2.5-4 Гц під час ГВ у нелікованого пацієнта, який добре виконує ГВ протягом 3 хв або довше Запис типового періоду фотостимуляції без кореляції ЕЕГ у дитини з генералізованою активністю у вигляді комплексів «спайк-хвиля» 2.5–4-Гц Стійке уповільнення фонового запису ЕЕГ при відсутності седативних препаратів	Уповільнення дифузного фону
Вік початку захворювання	2–3 або 11–13 років	<2 або >13 років	
Розвиток початку захворювання	Інтелектуальна недостатність легкого ступеня	Інтелектуальна недостатність від помірної до глибокої ступеня	
Неврологічний огляд	Потенційно значущі відхилення при неврологічному обстеженні, за винятком випадкових результатів (див. текст)		
Коморбідність		Когнітивна стагнація або зниження	
Візуалізація	Потенційно значуща аномальна нейровізуалізація, виключаючи випадкові результати (див. текст)		
Інші дослідження: генетичні та ін.		Низький рівень глюкози в лікворі та/або патогенний варіант <i>SLC2A1</i> (тестування в більшості випадків не потрібно, але настійно рекомендується у дітей з початком захворювання ≤3 років, мікроцефалією і / або інтелектуальною недостатністю)	

МРТ для постановки діагнозу не потрібна.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для постановки діагнозу, за умови, що інтеріктальне дослідження показує генералізовані пароксизми спайк-хвильового розряду частотою 2,5-4 Гц під час неспання. Проте, у більшості нелікованих пацієнтів на рутинній ЕЕГ буде зафіксований абсанс.

Синдром без лабораторного підтвердження: у регіонах з обмеженими ресурсами ДАЕ може бути діагностована у дітей без попереджень, які відповідають всім іншим обов'язковим і виключним критеріям, якщо у них спостерігається абсанс при ГВ.

Абревіатура: ДАЕ, дитяча абсансна епілепсія; СМР, спинномозкова рідина; ЕЕГ, електроенцефалограма; ГТКН, генералізовані тоніко-калонічні напади; ГВ, гіпервентиляція; МРТ, магнітно-резонансна томографія.

^aКритерії, що відсутні у переважній більшості пацієнтів, які страждають синдромом, але іноді можуть бути присутні. Попередження самі по собі не виключають синдром, але повинні змусити лікаря переглянути діагноз і провести подальші дослідження, щоб виключити інші стани. Чим більше попереджень присутні, тим менш впевненим можна бути в діагнозі конкретного синдрому.

2.4 | Типи нападів

Типові абсанси мають раптовий початок повної втрати свідомості у більшості дітей, із зупинкою погляду, втратою міміки обличчя і припиненням активності. Оральні та/або мануальні автоматизми зустрічаються у 86% пацієнтів, кліпання очей, розплющування очей або слабкий міоклонус повік або періоральний міоклонус - у 76,5% пацієнтів. Відбувається

негайне повернення до нормальної діяльності, хоча діти можуть на мить бути розгублені під час своєї переорієнтації.^{66,67} Тривалість зазвичай становить 3–20 сек, середня тривалість 10 сек, але рідко вони можуть тривати >30 сек.^{66,68–72} Може бути нетримання сечі і втрата постурального контролю. Напади зазвичай виникають кілька разів на день, але часто не розпізнаються. Генералізовані тоніко-клонічні напади рідко передують або виникають в період частих абсансів

у дитячому віці.^{51,67} Як правило, вони починаються в підлітковому віці, часто після зникнення абсансів, і можуть свідчити про розвиток іншого синдрому ІГЕ (наприклад, ЮМЕ, ЮАЕ, ГТКЛ).⁴⁷

Міоклонічні напади, крім ледь помітного міоклонусу, що виникає під час абсансу, не спостерігаються при ДАЕ. Виражений міоклонус під час абсансних нападів (підняття обох верхніх кінцівок з тонічною позою) повинен вказувати на рідкісний тип нападів - міоклонічні абсанси, які спостерігаються при синдромі епілепсії з міоклонічними абсансами.

2.5 | Електроенцефалограма

2.5.1 | Інтеріктальна

Фоновий запис в нормі. Потилічна переривчаста ритмічна дельта-активність (OIRDA) зустрічається у 21-30% дітей з ДАЕ^{68,73} з частотою 2.5–4 Гц і може мати зубчастий вигляд. Спостерігаються пароксизми у вигляді комплексів «спайк-хвиля» 3 Гц (діапазон = 2.5–4 Гц), які можуть ставати фрагментованими уві сні.⁶⁷ Фрагментована генералізована активність у вигляді «спайк-хвиля» може виглядати фокальною або мультифокальною, але в одній області не спостерігається постійно. Морфологія фокальної спайк-хвилі подібна до генералізованої спайк-хвилі. Комплекси «поліспайк-хвиля» може спостерігатися тільки під час дрімоти і сну, але не під час бадьорості.^{69,74} Переривчаста фотостимуляція викликає генералізовану активність у вигляді комплексів «спайк-хвиля» у 21% осіб.⁶⁹

2.5.2 | Іктальна

Іктальна ЕЕГ характеризується регулярною 3-Гц (діапазон = 2.5–4 Гц) генералізованою активністю у вигляді комплексів «спайк-хвиля» в першу секунду початку абсансу (Рисунок 2). Приблизно у 21% пацієнтів принаймні кілька абсансів починаються з 2,5 Гц, а у 43% принаймні кілька абсансів починаються з 4 Гц.⁶⁸ Дезорганізовані розряди, що визначаються короткими (<1 с) або тимчасовими перебоями в іктальному ритмі, або формами хвилі різної частоти або морфології, виявляються значно рідше, ніж при ЮАЕ.⁶⁹ Абсанси та генералізовані комплекси «спайк-хвиля» проваються гіпервентиляцією у більшості нелікованих пацієнтів.^{51,75,76} Комплекс повільна спайк-хвиля (<2,5 Гц) не спостерігається. Якщо нелікована дитина добре виконує гіпервентиляцію протягом 3 хвилин і не спостерігаються генералізовані спайк-хвилі, можна виключити ДАЕ.

2.6 | Візуалізація

Нейровізуалізація є нормальною і не показана при типовій ДАЕ. Це слід враховувати при наявності атипових ознак ДАЕ, якщо напади резистентні до лікарських препаратів або якщо на ЕЕГ спостерігається стійке фокальне уповільнення.

2.7 | Генетика

Генетичне тестування не є частиною поточної рутинної діагностики, але в міру виявлення більшої кількості генетичних детермінант воно може увійти у діагностичну сферу.

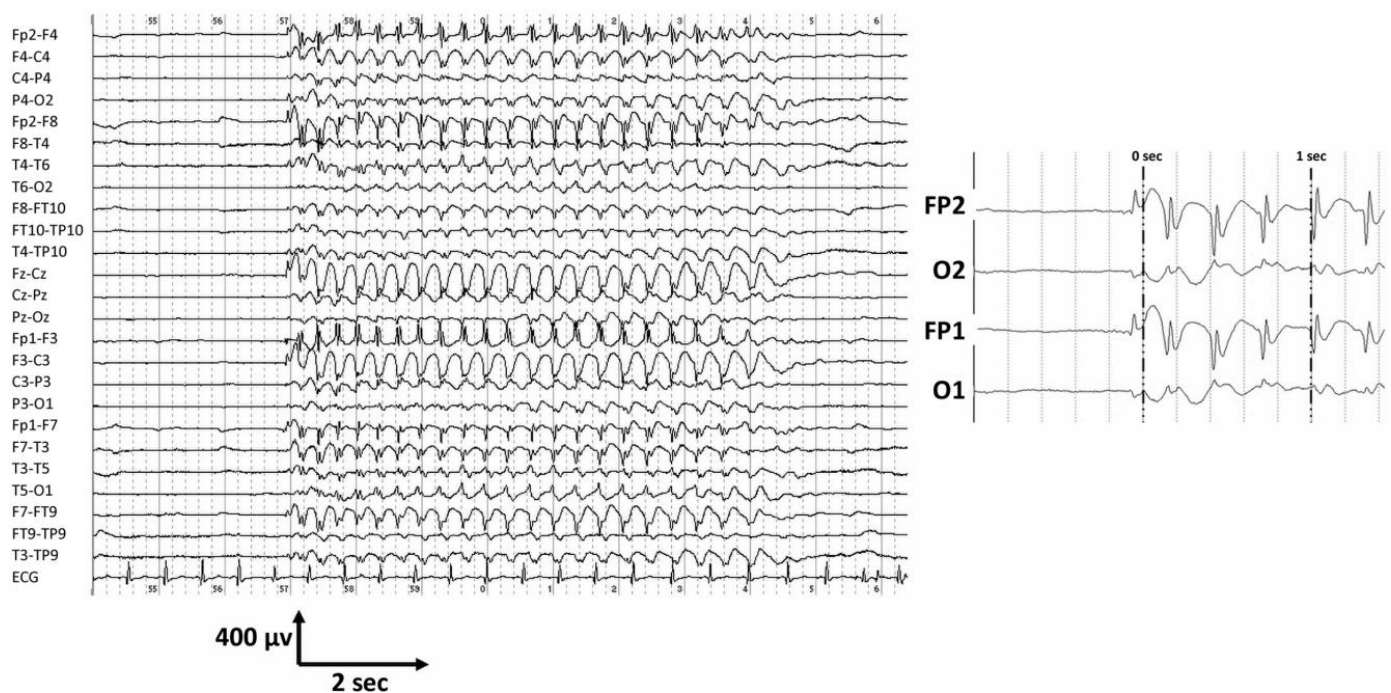


РИСУНОК 2 Типовий абсанс у 7-річної дівчинки з двостороннім синхронним комплексом «спайк-хвиля» (максимальна фронтальна амплітуда). Регулярність і частота на початку (3,5 Гц) і тривалість (7 сек) відповідають дитячій абсансній епілепсії.

Клінічні генетичні дослідження, такі як дослідження близнюків, показали, що ДАЕ має сильну генетичну складову.^{3,30,31,34} Відомо лише кілька генів, що надають моногенний ризик розвитку ДАЕ, в основному ідентифікованих в ході сімейних досліджень, де є багато людей, які страждають ІГЕ, або великих когортних досліджень (наприклад, *GABRG2*, *GABRA1*, *SLC2A1*).^{36–40,62} Тестування слід розглядати, якщо абсанси починаються у віці до 4 років (наприклад, тестування на *SLC2A1*), оскільки у 10% дітей спостерігається дефіцит транспортера глюкози 1, і особливо при наявності атипичних ознак, таких як інтелектуальна недостатність, рухові розлади або резистентність до терапії, або за наявності переконливого сімейного анамнезу нападів.^{62,63,77,78} Існують також повторювані CNVs (наприклад, мікрodelеція 15q11.2, 15q13.3, та 16p13.11), які сприяють складному успадкуванню.^{39–41} Якщо дитина має значні проблеми у навчанні, слід розглянути хромосомний мікрочип, оскільки виявляється більш висока частота патогенних CNV.⁴²

2.8 | Інші дослідження

У типових випадках ніяких інших досліджень проводити не потрібно. Якщо початок захворювання припадає на вік менше 4 років або є нетипові ознаки, такі як інтелектуальна недостатність або рухові розлади, то слід розглянути діагноз дефіциту транспортера глюкози 1. Найбільш швидко це можна визначити за допомогою гіпоглікорахії (абсолютно низького рівня глюкози в спинномозковій рідині натще) або за допомогою мутаційного аналізу *SLC2A1*.

2.9 | Диференційна діагностика

Інші епілепсії:

1. Епілепсія з міоклонією повік характеризується абсансами з повторюваними, ритмічними, швидкими поштовхами повік, відхиленням очних яблук вгору і слабким розгинанням голови; напади часто викликаються закриттям очей, сонячним світлом і фотостимуляцією.
2. Епілепсія з міоклонічними абсансами характеризується абсансами з 3Гц міоклонічними посмикуваннями верхніх кінцівок з прогресуючим підйомом (підняттям) рук.
3. Інші генералізовані епілепсії з атипичними абсансами часто пов'язані з більш тривалою втратою усвідомлення, більш непомітним початком і зміщенням, а також повільної генералізованої спайк-хвилею. Вони зазвичай виникають в контексті РЕЕ, такого як синдром Леннокса-Гасто.
4. ЮАЕ зазвичай починається після 10 років, з менш частими абсансами (менш ніж щодня), більш непомітною втратою усвідомлення і більш високим ризиком генералізованих тоніко-клонічних нападів і епілептичного статусу. Регулярність і частота генералізованих спайк-хвильових розрядів можуть допомогти відрізнити ДАЕ від ЮАЕ.
5. Фокальні напади з порушенням усвідомлення часто відрізняються початковими фокальними немоторними оз-

наками, більшою тривалістю застиглого погляду (часто >30 сек) і постіктальними ознаками, включаючи сплутаність свідомості, сонливість і головний біль. ЕЕГ покаже фокальні епілептиформні розряди.

Неепілептичні розлади:

1. Задумливість
2. Неуважність
3. Очні тіки

3 | ЮВЕНІЛЬНА АБСАНСА ЕПІЛЕПСІЯ

ЮАЕ характеризується абсансами, які зазвичай виникають рідше ніж щодня в стані без лікування та пов'язані з генералізованими спайк-хвилями ≥ 3 Гц (діапазон = 3–5,5 Гц) у звичайного підлітка.⁶⁷ Генералізовані тоніко-клонічні напади спостерігаються у >90% випадків, найчастіше починаються невдовзі після початку абсансів. (Таблиця 4). Неврологічний огляд в нормі. Розвиток і когнітивні здібності, як правило, нормальні, хоча можуть виникати СДУГ і труднощі в навчанні. Хоча напади можна контролювати за допомогою ПНП, може знадобитися довготривале лікування.

3.1 | Епідеміологія

ЮАЕ зустрічається рідше, ніж ДАЕ, що становить 2,4–3,1% нових випадків епілепсії у дітей та підлітків.^{13,14} Однак це може бути недіагностовано, оскільки абсанси можуть бути непомітними і не поміченими.¹¹

3.2 | Клінічна картина

Типовий вік початку захворювання становить від 9 до 13 років, з діапазоном від 8 до 20 років. Виняткові випадки можуть бути у дорослому житті.^{16,64} У випадках з початком захворювання у віці <10 років відмінність між ЮАЕ і ДАЕ може бути складною (Таблиця 1). Відмінні риси включають більш старший вік початку захворювання і меншу частоту абсансів при ЮАЕ. Характеристики ЕЕГ схожі; однак ОИРДА не спостерігається, а генералізовані розряди можуть бути дещо частішими і більш нерегулярними при ЮАЕ.

Розвиток і когнітивні функції зазвичай нормальні. Фебрильні судоми в анамнезі спостерігаються від 6% до 33% випадків.^{3,79,80} Значні когнітивні порушення повинні вказувати на альтернативний діагноз.

ТАБЛИЦЯ 4 Діагностичні критерії ЮАЕ

	Обов'язкові ознаки	Попередження (увага!) ^a	Критерії виключення
Напади	Типові абсанси	Зупинка погляду з типовою тривалістю > 30 сек або з постіктальною сплутаністю свідомості або втомою Частота абсансів >10 на день	Будь-який з наступних типів нападу: •Виражені міоклонічні напади •Виражена міоклонія повік •Міоклонічні абсанси •Атонічні напади •Тонічні напади •Атипові абсанси •Фокальні напади з порушенням усвідомлення
ЕЕГ	Пароксизми з частотою 3-5,5 Гц у вигляді комплексів «спайк-хвиля» (можливо було отримано з анамнезу)	Відсутність генералізованих спайк-хвиль 3-5,5 Гц, що активуються ГВ, у нелікованого пацієнта, який добре виконує ГВ протягом 3 хв або довше Стійке уповільнення фонового запису ЕЕГ за відсутності седативного препарату	Послідовні унілатеральні фокальні епілептиформні розряди Дифузне уповільнення фонового запису Записаний типовий період зупинки погляду без ЕЕГ кореляції
Вік початку захворювання			<8 або >20 років
Розвиток на початку захворювання		Інтелектуальна недостатність легкого ступеня	Інтелектуальна недостатність від помірної до важкого ступеня
Неврологічний огляд		Потенційно значущі відхилення при неврологічному огляді, за винятком випадкових результатів (див. текст)	
Коморбідність			Когнітивна стагнація або зниження
Візуалізація		Потенційно значуща аномальна нейровізуалізація, виключаючи випадкові результати (див. текст)	
Інші дослідження: генетичні та ін.			Низький рівень глюкози в лікворі та / або патогенний варіант SLC2A1 (тестування в більшості випадків не потрібно, але наполегливо рекомендується пацієнтам з мікроцефалією та / або легкою розумовою відсталістю)
Перебіг хвороби		Відсутність ГТКН в перебігу епілепсії за відсутності лікування ПНП які ефективні при ГТКН	

МРТ для постановки діагнозу не потрібно.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для постановки діагнозу, за умови, що інтеріктальне дослідження показує пароксизми генералізованого спайк-хвильового розряду 3–5,5 Гц під час бадьорості. Однак у більшості пацієнтів, які не отримували лікування, на звичайній ЕЕГ будуть зафіксовані абсанси.

Синдром без лабораторного підтвердження: У регіонах з обмеженими ресурсами ЮАЕ можна діагностувати в осіб без застережень, якщо вона відповідає усім іншим обов'язковим та виключаючим критеріям, якщо у пацієнтів спостерігається типовий абсансний напад із HV

Абревіатура: ПНП, протинападкові препарати; ЦСР, цереброспінальна рідина; ЕЕГ, електроенцефалограма; ГТКН, генералізовані тонікоклонічні напади; ГВ, гіпервентиляція; ЮАЕ, ювенільна абсансна епілепсія; МРТ, магнітно-резонансна томографія.

^a Критерії, які відсутні у переважній більшості пацієнтів із синдромом, але рідко можуть бути помічені. Попередження самі по собі не виключають наявності синдрому, але повинні змусити лікаря переглянути діагноз і провести подальші дослідження, щоб виключити інші стани. Чим більше попереджень присутні, тим менш впевнено можна буде діагностувати конкретний синдром.

3.3 | Перебіг хвороби

ЮАЕ часто чутлива до лікарських препаратів, але може знадобитися довготривала терапія.^{64,81,82} Етосуксимід в якості початкової монотерапії не рекомендується через високу ймовірність генералізованих тоніко-клонічних нападів.⁸³ При генералізованих епілепсіях слід використовувати ПНП широкого спектру дії.

Особи з ЮАЕ мають більш високий рівень СДУГ і проблеми з навчанням, навіть якщо напади добре контролюються.^{59,84,85} Також відзначаються більш високі показники депресії і тривоги.⁶¹

3.4 | Типи нападів

Обов'язкові абсансні напади. При цьому спостерігається різке погіршення усвідомлення, застиглий погляд з відсутністю міміки обличчя, переривання активності, з / без оральних автоматизмів і негайне повернення до нормальної діяльності. (Рисунок 3). Втрата усвідомлення часто буває менш повною, ніж при ДАЕ.^{67,86} Під час абсансів з неповною втратою усвідомлення людина може реагувати на команди, але їй важко виконувати складні завдання. Типова тривалість – 5–30 с, зрідка трапляються триваліші напади. Частота зазвичай менша за щоденну.^{64,86} Під час абсансу можна побачити незначний міоклонус.

Епілептичний статус при наявності абсансів зустрічається приблизно у 20% пацієнтів.⁸⁷

Генералізовані тоніко-клонічні напади виникають більш ніж в 90% випадків.⁶⁴ Зазвичай вони з'являються після початку абсансу, але в 14-27% випадків можуть передувати абсансу.^{64,88} Частота генералізованих тоніко-клонічних нападів варіює.

Міоклонічні напади є винятковими, окрім незначного міоклонусу, що з'являється під час абсансу.

Інші типи нападів при ЮАЕ не спостерігаються.

3.5 | Електроенцефалографія

3.5.1 | Інтеріктальна

Фоновий запис в нормі. Спостерігаються пароксизми генералізованої активності «спайк-хвиля» зі звичайною частотою 3–4 Гц (діапазон = 3–5,5 Гц), які можуть ставати фрагментованими уві сні.⁶⁹ Фрагментована генералізована активність «спайк-хвиля» може виглядати фокальною або мультифокальною, але зазвичай не спостерігається постійно в одній області, а морфологія подібна до генералізованої спайк-хвилі. Генералізовані розряди посилюються через депривацію сну як при запису в стані бадьорості, так і уві сні. Розряди частіше зустрічаються при ЮАЕ, ніж ДАЕ.⁷⁰ Комплекси «поліспайк-хвиля» спостерігаються переважно при дрімоті і уві сні.^{69,74}

У нелікованих пацієнтів гіпервентиляція провокує абсанси приблизно в 87% випадків.⁶⁹ Якщо гіпервентиляція добре виконується протягом 3 хв і не спостерігається генералізованої активності у вигляді комплексів «спайк-хвиля», абсанси мало ймовірні. Переривчаста фотостимуляція викликає генералізовану активність у вигляді «спайк-хвиля» у 25% осіб.^{69,70} Комплекси «спайк-хвиля» (<2,5 Гц) не спостерігаються.

3.5.2 | Іктальна

Генералізована активність у вигляді «спайк-хвиля» 3–5.5 Гц виникає на початку абсансу (Рисунок 3).^{69,70} Дезорганізовані розряди зустрічаються у вісім разів частіше при ЮАЕ, ніж при ДАЕ.⁶⁹ Якщо напад застиглого погляду відбувається без кореляції з ЕЕГ, для цієї події можна виключити абсанси. ЕЕГ під час генералізованих тоніко-клонічних нападів аналогічна тій, що спостерігається при ЛГТК (див. нижче).

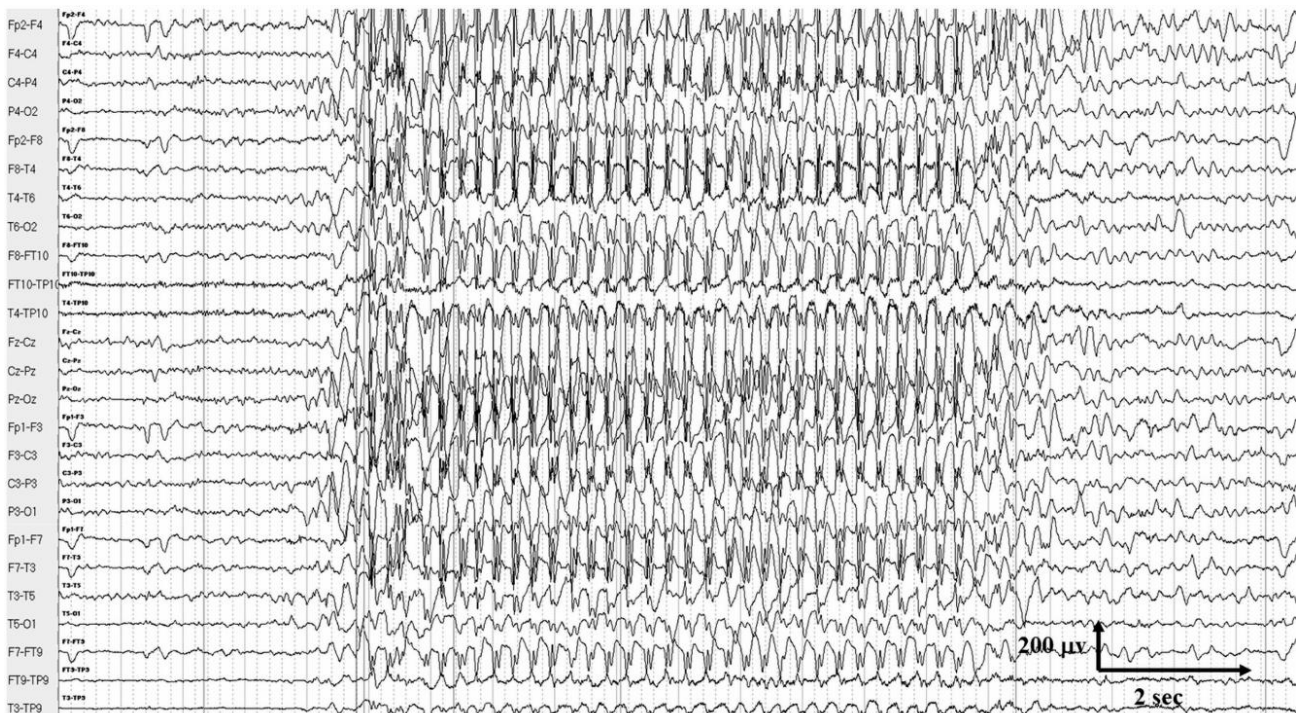


РИСУНОК 3 Типовий абсанс у 12-річного хлопчика. Нерегулярність і частота на початку нападу (4 Гц) і тривалість (10–11 с) розрядів найбільш відповідають ювенільній абсансній епілепсії.

3.6 | Нейровізуалізація

Нейровізуалізація нормальна. Якщо клінічна картина і EEG типові для ЮАЕ і немає ніяких атипівних ознак, візуалізація не потрібна. Проте, слід розглянути можливість візуалізації при наявності атипівних ознак при ЮАЕ або нападів, резистентних до лікарських засобів, чи при наявності стійкого фокального уповільнення на EEG.

3.7 | Генетичні дослідження

Генетичні дослідження не є частиною поточної рутинної діагностичної оцінки. Іноді присутній сімейний анамнез, при цьому уражені члени сім'ї зазвичай мають ІГЕ.³ Клінічні генетичні дослідження, такі як дослідження близнюків, показали, що ЮАЕ має сильну генетичну складову, яка значно перекривається з ДАЕ.⁸⁹

Характер успадкування є «складним», що означає, що він зазвичай обумовлений «полігенним спадкуванням» зі впливом факторів навколишнього середовища або без нього, хоча існують рідкісні моногенні причини. Гени, що підвищують ризик розвитку цього синдрому, включають наступні: *GABRG2*, *GABRA1*, *CACNA1A*, *SLC2A1*, та інші.^{36–40,42,62}

3.8 | Метаболічні або інші лабораторні дослідження

Ніяких інших лабораторних досліджень не потрібно і не пропонується.

3.9 | Диференційна діагностика

Інші епілепсії:

1. ДАЕ зазвичай починається в більш молодому віці з щоденних абсансних нападів і має більш низький ризик генералізованих тоніко-клонічних нападів.
2. ЮМЕ відрізняється наявністю міоклонічних нападів, особливо вранці або при депривації сну, які є істотними при ЮМЕ і не зустрічаються при ЮАЕ.
3. Епілепсію з міоклонією повік слід розглядати, якщо спостерігається повторюване, регулярне або нерегулярне, швидке >4 Гц посмикування (тріпотіння) повік з відхиленням очних яблук вгору і закиданням голови назад; напади бувають дуже часто і викликані закриттям очей і світловими подразниками з навколишнього середовища (світлочутливість є універсальною).
4. При ЛГТК немає абсансів.
5. Фокальні напади з порушенням усвідомлення зазвичай відрізняються початковими немоторними ознаками, більшою тривалістю зшастиглого погляду з відсутністю контакту (часто > 30 сек) і постіктальними ознаками, включаючи сплутаність свідомості, сонливість і головний біль. На EEG можна спостерігати фокальний епілептиформний розряд.

Неепілептичні розлади:

1. Задумливість
2. Неуважність
3. Очні тіки

4 | ЮВЕНІЛЬНА МІОКЛОНІЧНА ЕПІЛЕПСІЯ

ЮМЕ є найпоширенішим синдромом ІГЕ у підлітків і дорослих, який характеризується міоклонічними та генералізованими тоніко-клонічними нападами у звичайного підлітка або дорослого. (Таблиця 5). Міоклонічні напади зазвичай виникають незабаром після пробудження та при втомі. Важливим провокуючим фактором є недосипання. На EEG можна побачити генералізовані спайк-хвилі 3-5,5 Гц і поліспайк-хвилю. Фоточутливість є поширеним явищем, що зустрічається до 90% людей, коли використовується відповідна методика тестування на фотостимуляцію. Часто потрібно довготривале лікування.

4.1 | Епідеміологія

ЮМЕ є поширеним захворюванням, поширеність якої в популяційних дослідженнях коливається від одного до трьох випадків на 10 000 населення.^{90,91} На її частку припадає приблизно 9,3% всіх випадків епілепсії.⁹²

4.2 | Клінічна картина

Типовий вік початку захворювання – 10–24 роки (діапазон = 8–40 років). Спостерігається невелике переважання серед жінок. Від п'яти до 15% випадків переходять від ДАЕ до ЮМЕ.^{47,93} Якщо міоклонічні напади починаються у віці до 8 років, слід розглянути можливість постановки іншого діагнозу. Фебрильні напади в анамнезі спостерігаються приблизно у 4-5% пацієнтів.^{94,95}

Допологовий і пологовий анамнез, а також когнітивні функції зазвичай в нормі, хоча можуть спостерігатися порушення в певних когнітивних областях (наприклад, виконавчі функції, увага, прийняття рішень).^{59,96–100} Прогресуюче зниження когнітивних здібностей після того, як почалися напади, має свідчити про прогресуючу міоклонус-епілепсію. Рідко ЮМЕ може виникати у людей з інтелектуальною недостатністю легкого ступеня, і в таких випадках хромосомний мікрочіп виявляє повторювану мікрodelецію приблизно в 10% випадків.⁴² Існують також більш високі показники тривожності і депресії у пацієнтів з ЮМЕ в порівнянні із загальною популяцією.^{98,99,101} Крім того, в декількох дослідженнях були задокументовані більш високі показники імпульсивності, що може призвести до соціальних або психічних проблем.^{102–104}

ТАБЛИЦЯ 5

Діагностичні критерії ЮМЕ

	Обов'язкові ознаки	Попередження (увага!) ^a	Критерії виключення
Напади	Міоклонічні напади (див. текст)	Епілептичний статус з генералізованими тоніко-клонічними нападами Послідовна однофокальна семіологія (тобто завжди вражає одну і ту ж частину тіла з однієї і тієї ж сторони) при виникненні генералізованих тоніко-клонічних нападів Постійний однофокальний міоклонус	<ul style="list-style-type: none"> • Міоклонічні абсанси • Атонічні напади • Тонічні напади • Атипів абсанси • Фокальні напади з втратою усвідомлення • Міоклонус переважно або виключно під час сну • Міоклонічні напади, які виникають виключно при читанні • Кортикальний тремор з міоклонусом (див. текст)
ЕЕГ	3–5.5 Гц генералізована активність у вигляді «спайк-хвиль» або «поліспайк-хвиль» на ЕЕГ (див. текст)		<ul style="list-style-type: none"> • Звичайний міоклонічний напад, зафіксований на ЕЕГ за відсутності поліспайкового або спайкового розряду • Фокальне уповільнення • Постійна одностороння фокальна епілептиформна активність • Генералізовані спайк-хвилі з частотою < 2.5 Hz (якщо вони не знаходяться в кінці спалаху більш високої частоти) • Дифузне фонове уповільнення, яке не обмежується постіктальним періодом
Вік початку захворювання		8–9 років або 25–40 років	<8 років або >40 років (ДАЕ може іноді еволюціонувати до ЮМЕ; у таких випадках у людей можуть виникнути абсанси, але не ГТКН або міоклонічні напади у віці до 8 років)
Розвиток на початку захворювання		Інтелектуальна недостатність легкого ступеня	Інтелектуальна відсталість від помірного до глибокого ступеня
Неврологічний огляд		Потенційно значущі відхилення при неврологічному огляді, виключаючи випадкові знахідки (див. текст)	
Візуалізація		Потенційно значуща аномальна нейровізуалізація, виключаючи випадкові результати (див. текст)	
Перебіг хвороби			<ul style="list-style-type: none"> • Прогресуюче когнітивне зниження • Прогресуючий міоклонус з порушенням функції дрібної моторики
МРТ для постановки діагнозу не потрібно. Іктальна ЕЕГ не потрібна для постановки діагнозу.			

Синдром без лабораторного підтвердження: у регіонах з обмеженими ресурсами ЮМЕ може бути діагностована у осіб без застережень, якщо вони відповідають всім іншим обов'язковим і виключним клінічним критеріям.

Абревіатура: ДАЕ, дитяча абсансна епілепсія; ЕЕГ, електроенцефалограма; ГТКН, генералізовані тоніко-клонічні напади; ЮМЕ, ювенільна міоклонічна епілепсія; МРТ, магнітно-резонансна томографія.

^aКритерії, які відсутні у переважної більшості пацієнтів, які страждають на синдром, але рідко можуть бути помічені. Попередження самі по собі не виключають синдром, але повинні змусити лікаря переглянути діагноз і провести подальші дослідження, щоб виключити інші стани. Чим більш попереджень є присутніми, тим менш впевненим можна бути в діагнозі конкретного синдрому.

4.3 | Перебіг захворювання

Напади у 65%–92% пацієнтів з ЮМЕ є чутливими до ліків при використанні відповідних ПНП.^{105–111} Поширеним три-

гером нападів є недосипання. Міоклонічні напади може бути складніше контролювати, ніж генералізовані тоніко-клонічні напади. Блокатори натрієвих каналів, такі як карбамазепін, окскарбазепін і фенітоїн, часто посилюють міоклонічні напади та абсанси при ЮМЕ.^{23,112,113} Ламотриджин може

посилювати міоклонічні напади у деяких пацієнтів.^{114–116} ЮМЕ зазвичай вважається розладом, який триває протягом усього життя і часто вимагає довготривалої терапії.^{18,105,106} Хоча в окремих випадках прийом ПНП може бути успішно припинений в більш пізньому віці,^{106,108,117,118} недавній метааналіз показав, що напади повторювалися в 78% (95% довірчий інтервал = 58% -94%) випадків після скасування препаратів.¹⁰⁹ Фактори ризику виникнення фармакорезистентних нападів включають абсанси, супутні психіатричні захворювання, анамнез ДАЕ, праксис-індуковані напади та більш молодий вік початку епілепсії.¹⁰⁹

4.4 | Типи нападів

Наявність міоклонічних нападів є обов'язковою для постановки діагнозу.⁶⁷ Найчастіше вони виникають протягом першої години після пробудження і посилюються недосипанням.⁶⁷ Пацієнти можуть не розпізнати міоклонічні посмикування як судоми⁶⁷; вони часто розпізнаються ретроспективно, після появи генералізованого тоніко-клонічного нападу. Міоклонічний епілептичний статус може виникати рідко.^{119,120}

Міоклонічні напади можуть бути односторонніми або двосторонніми. Міоклонічні напади можуть переважати на одній стороні тіла, часто вражаючи верхні кінцівки.¹²¹ Міоклонічні судоми можуть також вражати нижні кінцівки і викликати падіння. Міоклонічні напади можуть бути рефлекторними, викликаними фотостимуляцією або дією.⁶⁷

Генералізовані тоніко-клонічні напади зустрічаються більш ніж у 90% пацієнтів⁶⁷; їм часто передують серія міоклонічних нападів, які збільшуються по частоті і тяжкості, приводячи до міоклонічно-тоніко-клонічного нападу.⁶⁷ Вони часто виникають при пробудженні або при недосипанні. Частота генералізованих тоніко-клонічних нападів варіює. Генералізований тоніко-клонічний епілептичний статус зустрічається рідко.^{106,119} Виникнення відхилення голови перед порушенням свідомості під час генералізованого тоніко-клонічного нападу повинно підвищувати ймовірність фокальної епілепсії; однак відхилення голови після втрати свідомості є звичайним явищем при ЮМЕ.^{122–124}

Абсанси спостерігаються в одній третині випадків.^{105,125} Вони короткочасні (3–8 секунд), відбуваються рідше, ніж щодня, і супроводжуються змінним, але часто незначним погіршенням усвідомлення (зазвичай менш серйозним, ніж при ДАЕ).^{24,67,126} Епілептичний статус при абсансах виникає рідко.¹¹⁹

Фокальні напади і генералізовані тонічні або атонічні напади є виключеннями.

4.5 | Електроенцефалографія

Фоновий запис нормальний.⁶⁷ Генералізованого уповільнення не спостерігається, за винятком постіктального періоду після генералізованого тоніко-клонічного нападу.

4.5.1 | Інтеріктальна

Реєстрація генералізованої спайк-хвильової активності, зазвичай з генералізованою поліспайк-хвильовою активністю, є обов'язковою для остаточного діагнозу ЮМЕ, хоча діагноз може бути сильно запідозрений за клінічними ознаками. Нерегулярні, генералізовані поліспайк-хвилі і спайк-хвилі з частотою 3–5, 5 Гц спостерігаються як в стані бадьорості, так і уві сні.⁶⁹ Інтеріктальна епілептиформна активність викликається депривацією сну. Уві сні розряди часто фрагментуються і можуть здаватися фокальними або мультифокальними, але зазвичай не спостерігаються постійно в одній області. Фокальні або мультифокальні спалахи і спайк-хвильові розряди можуть спостерігатися до 20% пацієнтів, в основному в лобових областях, і можуть змінювати місце розташування від одного запису ЕЕГ до іншого. Морфологія фокальної спайк-хвилі виглядає аналогічно генералізованій спайк-хвилі. Якщо фокальне уповільнення і фокальні розряди постійно спостерігаються в одній області, слід розглянути можливість фокальної епілепсії і структурної аномалії головного мозку. Хоча нормальна ЕЕГ в стані неспання може спостерігатися у деяких нелікованих пацієнтів з ЮМЕ, подальший запис при позбавленні сну зазвичай викликає генералізовану спайк-хвильову активність. Фотопароксизмальна реакція на переривчасту світлову стимуляцію спостерігається більш ніж у третині випадків^{69,70,127} і, при спеціальному тестуванні може бути виявлено у майже 90% нелікованих пацієнтів.¹²⁸ Переривчаста фотостимуляція може спричинити міоклонічні напади, міоклонію повік і, рідко, генералізовані тоніко-клонічні напади.

Генералізована активність у вигляді комплексів «спайк-хвиля» або «поліспайк-хвиля» і рідко клінічні абсанси можуть бути спровоковані гіпервентиляцією.

4.5.2 | Іктальна

Іктальний запис не є обов'язковим для постановки діагнозу. Міоклонічні напади пов'язані з генералізованим розрядом поліспайкової хвилі, при цьому спайк збігається з фактичною міоклонією (Рисунок 4). Відсутність генералізованого спайк-хвильового розряду, пов'язаного з міоклонусом, узгоджується з неепілептичними міоклонічними проявами.

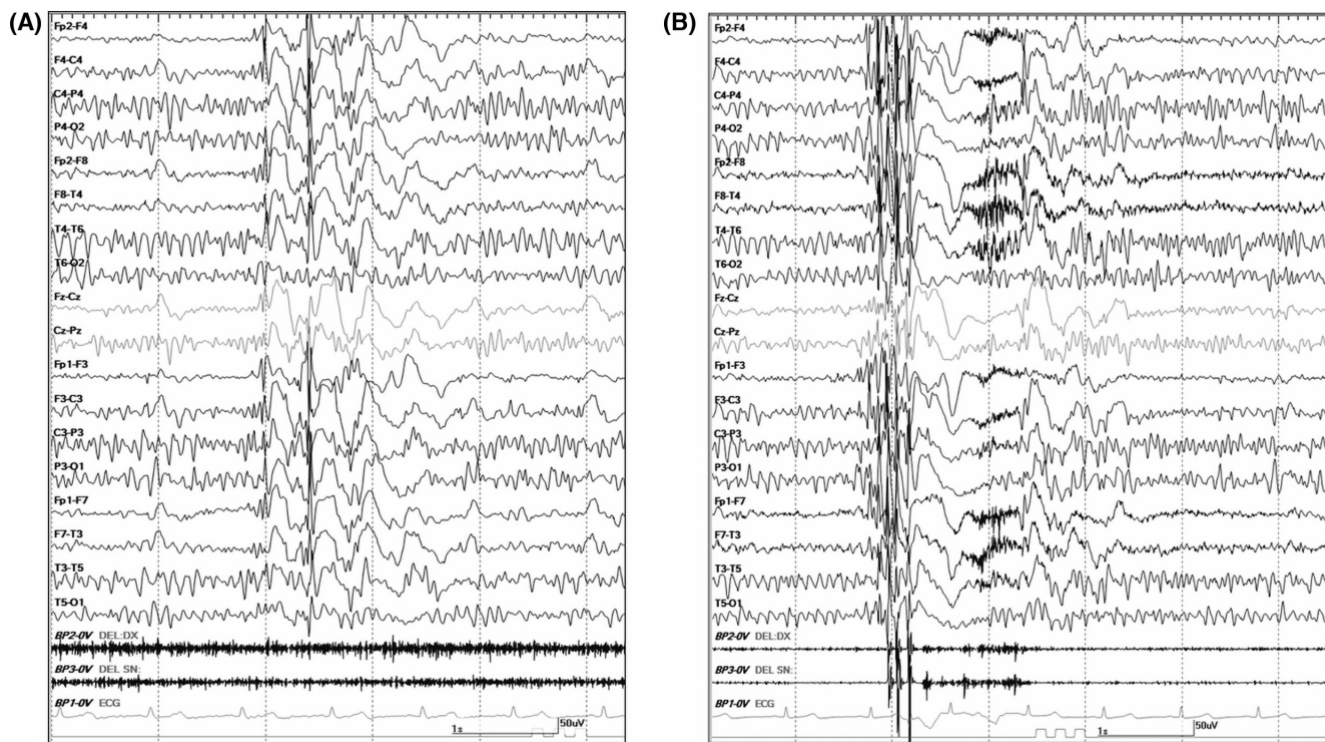


РИСУНОК 4 Інтеріктальні розряди у 18-річної дівчини з поодиноким генералізованим тоніко-клонічним нападом та міоклонічними нападами у вигляді поліспайк-хвилі (А). Іктальна електроенцефалограма (ЕЕГ) демонструє генералізований поліспайк-хвильовий розряд з двосторонніми симетричними міоклоніями кінцівок (В). Ця клінічна симптоматика та ЕЕГ найбільше вказує на ювенільну міоклонічну епілепсію.

Абсанси пов'язані з генералізованим поліспайк-хвильовим або генералізованим спайк-хвильовим розрядом частотою 3-5,5 Гц на початку нападу.

При генералізованих тоніко-клонічних нападах на іктальну ЕЕГ часто накладається артефакт руху. Генералізовані швидкі ритмічні спайки спостерігаються в тонічній стадії, за якою слідує спалах спайків і наступних за ними повільних хвиль, синхронних з клонічними посмикуваннями під час клонічної фази.^{129,130} Постіктальний період нерегулярної повільної активності слідує за генералізованим тоніко-клонічним нападом.

4.6 | Нейровізуалізація

Нейровізуалізація нормальна. Якщо клінічна картина і ЕЕГ типові для ЮМЕ, візуалізація не потрібна. Проте, слід розглянути можливість візуалізації, якщо присутні ознаки атипичних для ЮМЕ або фармакорезистентних нападів, або якщо на ЕЕГ спостерігається стійке фокальне уповільнення.

4.7 | Генетичні знахідки

Генетичне тестування не є частиною поточної рутинної діагностичної оцінки. Клінічні генетичні дослідження, такі як дослідження близнюків, показали,

що ЮМЕ має сильний генетичний компонент. Іноді присутній сімейний анамнез; як правило, у постраждалих чле-

нів сім'ї є синдром ІГЕ, але не обов'язково ЮМЕ.³

Повідомлялося про рідкісні патогенні варіанти у окремих пацієнтів у низці генів, включаючи *CACNB4*, *GABRA1*, *GABRD*, та *EFHC1*,^{29,131}; однак в ході більш масштабних когортних досліджень багато з цих генів були дискредитовані.¹³² Молекулярні дані, отримані на сьогоднішній день, в основному стосувалися алелів сприйнятливості, де варіант сприяє розвитку епілепсії, але не є моногенною причиною. Аналогічним чином, повторювані мікрделеції, такі як мікрделеції 15q13.3, 15q11.2 та 16p13.11, є алелями сприйнятливості до ЮМЕ.³⁹⁻⁴¹

4.8 | Метаболічні або інші види дослідження

Ніяких інших лабораторних досліджень не показано.

4.9 | Диференційна діагностика

Інші епілепсії:

1. Міоклонічна епілепсія немовлят: початок міоклонічних нападів настає у віці до 3 років.
2. ЮАЕ: Відсутність міоклонічних нападів.
3. ЛГТК: Немає ніяких інших типів нападів, крім генералізованих тоніко-клонічних.
4. Епілепсія з міоклонією повік: поміркуйте, чи є абсанси з вираженою міоклонією повік.
5. Епілепсія з міоклонічними абсансами: міоклонічні абсанси не спостерігаються при ЮМЕ.

6. Прогресуюча міоклонічна епілепсія: розгляньте, чи є зниження когнітивних здібностей, поява постійного, нестійкого, резистентного до ліків міоклонусу, уповільнення фону ЕЕГ або фотопароксизмальна реакція при низьких частотах фотостимуляції (<3 Гц).
7. Епілепсія з нападами, спричиненими читанням: подумайте, чи не виникають міоклонічні посмикування виключно під час читання.
8. Синдром Леннокса-Гасто з пізнім початком: Поміркуйте, чи є тонічні напади і/або генералізована пароксизмальна швидка активність на ЕЕГ.
9. Фокальна епілепсія: Поміркуйте, чи міоклонічні або генералізовані тоніко-клонічні напади мають постійні фокальні ознаки від нападу до нападу, або напади постійно виникають під час сну, а не при пробудженні.
10. Сімейна міоклонічна епілепсія у дорослих (СМЕД), також відома як міоклонічна епілепсія у дорослих з кортикальним тремором: СМЕД дуже нагадує ЮМЕ, але асоціюється з вираженим кортикальним тремором, який зазвичай присутній, але варіюється за ступенем тяжкості, часто погіршується з віком і впливає на кінцівки, обличчя і голос. Цей тремор часто помилково діагностується як ятрогенний, вторинний по відношенню до вальпроату або ламотриджину. На додаток до міоклонічних нападів, ГТКН спостерігаються у 15% -100% людей.¹³³

Неепілептичні розлади (іктальні записи не корелюють з ЕЕГ):

1. Психогенні неепілептичні напади є поширеними імітаторами генералізованих тоніко-клонічних нападів.
2. Гіпнічні посмикування зазвичай виникають уві сні у здорових людей.
Періодичні рухи кінцівок під час сну - це повторювані, сильно стереотипні рухи кінцівок, що відбуваються під час розслабленого неспання або під час сну. На відміну від ЮМЕ, ці рухи не видно під час активності і найбільш помітні в ногах.
3. Пропріоспінальний міоклонус - рідкісне захворювання, що спостерігається в зрілому віці, при якому міоклонічна активність виникає в період розслаблення, що передуює настанню сну, викликаючи важке безсоння.¹³⁴ Міоклонічна активність починається в спинномозкових м'язах, які з невеликою швидкістю поширюються на ростральні та каудальні м'язові сегменти. Посмикування зникають під час сну.
6. Неепілептичні напади: у пацієнтів з психогенними неепілептичними нападами, функціональними неврологічними розладами або руховими розладами також можуть спостерігатися напади або посмикування, які важко відрізнити від міоклонічних нападів.¹³⁵
Метаболічні, токсичні, нейродегенеративні (хвороба Альцгеймера) або генетичні (трисомія 21) енцефалопатії: ці захворювання зазвичай проявляються сплутаністю свідомості, деменцією і генералізованим або фокальним негативним або позитивним міоклонусом або їх комбінацією.

5 | ЕПІЛЕПСІЯ ЛИШЕ З ГЕНЕРАЛІЗОВАНИМИ ТОНІКО-КЛОНІЧНИМИ НАПАДАМИ

Цей синдром (спочатку мав назву епілепсії з великими нападами (grand mal) після пробудження) є поширеним синдромом ІГЕ. (Таблиця 6). У хворих спостерігаються генералізовані тоніко-клонічні напади різної частоти, які зазвичай починаються на другому або на початку третього десятиліття життя і зазвичай провокуються недосипанням. Інші типи нападів не виникають. ЕЕГ показує генералізований спайк-хвильовий або поліспайк-хвильовий розряд частотою 3-5,5 Гц. Частота ремісії невелика, і може знадобитися довготривале лікування.

5.1 | Епідеміологія

Епідеміологічні дані обмежені, хоча в одному дослідженні на ЛГТК припадало третину всіх випадків виникнення ІГЕ у підлітків.⁸¹

5.2 | Клінічна картина

Типовий вік початку захворювання становить 10-25 років (у 80% перший тоніко-клонічний напад спостерігається в другому десятилітті), з інтервалом 5-40 років. Напади починаються в середньому приблизно на 2 роки пізніше, ніж при ЮАЕ або ЮМЕ.^{81,86} Чіткої різниці між статями немає.

Народження і попередній анамнез, як правило, нормальні. В анамнезі можуть бути присутніми фебрильні напади. Когнітивні здібності зазвичай нормальні; однак можуть спостерігатися порушення в певних когнітивних областях (наприклад, виконавча функція, увага, прийняття рішень).⁵⁹ Існують також більш високі показники тривожності і депресії. Хоча ЛГТК може виникати у людей з інтелектуальною недостатністю, в таких випадках слід розглянути можливість проведення досліджень, включаючи генетичне тестування, для виключення конкретної етіології.

5.3 | Перебіг захворювання

Напади, як правило, трапляються нечасто, іноді раз на рік або рідше. Лікування може знадобитися на все життя. Недосипання, втоми і алкоголь знижують судомний поріг пацієнта.¹³⁶ Напади зазвичай піддаються медикаментозному лікуванню.¹³⁶

ТАБЛИЦЯ 6 Діагностичні критерії ГТКЛ

	Обов'язкові ознаки	Попередження (увага!)а	Критерії виключення
Напади	Генералізований тоніко-клонічний напад (див. текст)	Послідовна однофокальна семіологія (тобто завжди уражає одну і ту ж частину тіла з однієї і тієї ж сторони) на початку нападу	Генералізовані міоклонічно-тоніко-клонічні напади (слід розглянути ЮМЕ) Будь-який інший тип нападу Фокальне уповільнення
ЕЕГ	3–5.5-Гц генералізована активність «спайк-хвиля» або «поліспайк-хвиля» на ЕЕГ (можна отримати з анамнезу)		Послідовно односторонні фокальні епілептиформні розряди Генералізована спайк-хвиля з частотою < 2.5 Гц (якщо це не кінець високочастотного сплеску) Дифузне фонове уповільнення, яке не обмежується постіктальним періодом
Вік початку захворювання		5–9 або 26–40 років	<5 або >40 років
Розвиток на початку захворювання		Інтелектуальна недостатність легкого ступеня	Інтелектуальна недостатність від помірної до важкої ступеня
Неврологічний огляд		Потенційно значущі відхилення при неврологічному огляді, виключаючи випадкові знахідки (див. текст)	
Коморбідність			
Візуалізація		Потенційно значуща аномальна нейровізуалізація, виключаючи випадкові знахідки (див. текст)	Аномальна нейровізуалізація з причинним ураженням
Перебіг хвороби			Прогресуюче когнітивне зниження

MPT не потрібно в кожному випадку, але його слід розглядати з обережністю або при наявності клінічних побоювань з приводу можливого структурного пошкодження.

Іктальна ЕЕГ не потрібна для постановки діагнозу.

Синдром без лабораторного підтвердження: у регіонах з обмеженими ресурсами ЛГТК не може бути діагностований без інтеріктальної ЕЕГ, що показує генералізовані спайк-хвилі, оскільки не можна виключити фокальний початок без ЕЕГ.

Абревіатура: ЕЕГ, електроенцефалограма; ЛГТК, епілепсія лише з генералізованими тоніко-клонічними нападами; ЮМЕ, ювенільна міоклонічна епілепсія; МРТ, магнітно-резонансна томографія.

аКритерії, які відсутні у переважної більшості пацієнтів, які страждають синдромом, але рідко можуть бути помічені. Попередження самі по собі не виключають синдром, але повинні змусити лікаря переглянути діагноз і провести подальші дослідження, щоб виключити інші стани. Чим більше попереджень присутні, тим менш впевненим можна бути в діагнозі конкретного синдрому.

5.4 | Типи нападів

Генералізовані тоніко-клонічні судоми є обов'язковими для цього епілептичного синдрому. Вони часто виникають протягом 2 годин після пробудження, але також можуть спостерігатися в інший час як в стані бадьорості, так і уві сні.

Інші типи нападів, такі як абсанси або міоклонічні напади, виключені і повинні спонукати до розгляду іншого синдрому ІГЕ (наприклад, ЮАЕ, ЮМЕ).

5.5 | Електроенцефалографія

Фоновий запис ЕЕГ в нормі. Загальне уповільнення спостерігається тільки в постіктальному періоді. Вогнищево упо-

вільнення, що спостерігається послідовно в одній області, повинно вказувати на структурну аномалію мозку.

5.5.1 | Інтеріктальна

Генералізована спайк-хвиля або поліспайк-хвиля з частотою 3–5,5 Гц обов'язкова для діагностики (але може бути отримана з анамнезу). Однак для виявлення цього обов'язкового розряду може знадобитися запис сну. Може спостерігатися фотопароксизмальна реакція. Уві сні розряди часто фрагментуються і можуть здаватися фокальними або мультифокальними, але зазвичай не спостерігаються послідовно в одній області. Інтеріктальна епілептиформна активність посилюється при депривації сну. Фрагменти фокальної спайк-хвилі рідко можуть спостерігатися послідовно в одній області; однак у таких випадках слід розглядати фокальну епілепсію. Комплекси «спайк-хвиля» (<2,5 Гц) не спостерігаються.

5.5.2 | Іктальна

При генералізованих тоніко-клонічних нападах іктальна EEG часто приховується артефактом. У тонічній стадії спостерігаються генералізовані швидкі ритмічні спайки. Спалахи спайків і наступні повільні хвилі можуть виникати синхронно з клонічними ривками. Може спостерігатися постіктальний період нерегулярного уповільнення.

5.6 | Нейровізуалізація

Нейровізуалізація нормальна. Якщо клінічна картина і EEG типові, візуалізація не потрібна. Однак візуалізацію слід розглядати при атипових ознаках, при резистентних до ліків нападах або при постійному фокальному уповільненні на EEG.

5.7 | Генетичні дослідження

Генетичне тестування не є частиною поточної рутинної діагностичної оцінки. Приблизно в 12% випадків в одному дослідженні був наявний сімейний анамнез епілепсії першого ступеня.⁸¹ Як і при всіх ІГЕ, члени сім'ї з епілепсією зазвичай мають синдром ІГЕ або ГГЕ.³ Якщо напади стійкі до ліків, слід виконати хромосомний мікрочип для пошуку рецидивів CNVs.

5.8 | Метаболічні або інші лабораторні дослідження

Ніяких інших лабораторних досліджень не потрібно і не пропонується.

5.9 | Диференційна діагностика

Інші епілепсії:

1. ЮМЕ відрізняється наявністю в анамнезі міоклонічних +нападів.
2. ЮАЕ відрізняється наявністю в анамнезі абсансів.
3. Фебрильні судоми плюс слід розглядати, якщо в анамнезі є фебрильні судоми, які тривають після 6 років, з або без афебрильних тоніко-клонічних судом.⁶

Неепілептичні розлади (у записах іктальної EEG відсутня епілептиформна активність):

1. Психогенні неепілептичні напади: ознаки, що вказують на цей діагноз, включають збереженість усвідомлення, рухи кінцівок поза фазою, відсутність ригідності всього тіла протягом усього епізоду, поштовхи тазу, повороти голови і тіла з боку в бік, а також зміна проявів.^{137,138}
2. Синкопе з моторними явищами: коротку тонічну та клонічну активність можна помилково прийняти за тоніко-клонічний напад, але її можна диференціювати в залежності від контексту та стислості зі швидким вирішенням.¹³⁹ При синкопе прикусання язика трапляється рідко, але іноді виникає нетримання сечі. У осіб, чий приступ найбільш помітний під час фізичних вправ, слід виключити серцеві ді-

агнози, такі як синдром подовженого інтервалу Q-T, що призводить до судомних синкопе.

6 | ОБГОВОРЕННЯ

Слово «ідіопатичний» походить від грецького терміну «idios» і відноситься до самого себе, власного і особистого, і призначене для визначення генетичної етіології.¹⁰ У пропозиції 1989 р. про переглядання класифікації епілепсії термін «ідіопатичний» використовувався для опису розладів, «яким не передували або не виникали інші», і де не було жодної основної причини, крім можливої спадкової схильності.⁵⁰ Проте пропозиція 1989 року включала ще кілька синдромів, які більше не вважаються частиною ІГЕ. Класифікаційна комісія 2017 року припустила, що термін «генетичний» є більш точним, ніж «ідіопатичний». Однак вони визнали, що термін ІГЕ все ще має клінічну цінність.¹⁰ Наша цільова група з нозології та визначень вирішила продовжити угоду про те, що ІГЕ повинні бути обмежені виключно чотирма загальними синдромами ДАЕ, ЮАЕ, ЮМЕ і ЛГТК, і що це особлива підгрупа ГГЕ (Рисунок 1).

Ці чотири синдроми відрізняються один від одного віком початку і переважаючим типом нападу. Однак існує збіг з нечіткими межами між синдромами ІГЕ щодо віку початку і типів нападів. Пацієнти можуть переходити від одного з синдромів ІГЕ до іншого, наприклад, ДАЕ переходить в ЮМЕ.⁴⁷

Ми визнаємо, що іноді інші синдроми ГГЕ і генетична епілепсія з фебрильними нападами плюс можуть нагадувати ІГЕ. Синдроми епілепсії, такі як епілепсія з міоклонічними абсансами і епілепсія з міоклонією повік, також мають генералізовану активність у вигляді комплексів «спайк-хвиля», але мають специфічні типи епізодів, які не входять в чотири ІГЕ, і хоча вони можуть виникати в умовах нормального інтелекту, вони мають більш високий зв'язок з інтелектуальною недостатністю. Враховуючи перекривання різних синдромів ІГЕ, а також ІГЕ та інших синдромів ГГЕ, довготривалі дослідження дозволять з часом додатково уточнити ці запропоновані критерії.

7 | ВИСНОВКИ

Визнання ІГЕ є важливим для клінічної допомоги, оскільки воно інформує про діагноз, запобігає непотрібним обстеженням, ПНП та забезпечує рекомендації щодо прогнозу. Це також дозволяє ідентифікувати відносно однорідну групу пацієнтів для клінічних досліджень та випробувань протиепілептичної терапії. Існують дебати щодо того, як слід використовувати терміни ІГЕ та ГГЕ. Тут ми чітко визначаємо, що ІГЕ є відмінною підгрупою в ГГЕ, і термін ІГЕ має бути чітко обмежений чотирма синдромами: ДАЕ, ЮАЕ, ЮМЕ та ЛГТК. Визначення синдромів епілепсії, надані в цій статті, потребують підтвердження в довготривалих дослідженнях і можуть бути додатково уточнені в міру публікації нових даних.

ПОДЯКА

We gratefully acknowledge the input from the following persons outside of our Task Force on Nosology and Definitions who assisted with the Delphi Panels:

Drs Birinus Adikaibe, Raidah Al Baradi, Danielle Andrade, Thomas Bast, Ahmed Beydoun, Christian Bien, Roberto Caraballo, Ana Carolina Coan, Mary Connolly, John Dunne, Sheryl Haut, Floor Jansen, Barbara Jobst, Reetta Kalviainen, Angela Kakooza, Mitsuhiro Kato, Kelly Knupp, Silvia Kochen, Lieven Lagae, Luis Carlos Mayor, Natela Okujava, Kurupath Radakishnan, Eliane Roulet-Perez, Loreto Rios, Lynette Sadleir, Daniel San Juan-Orta, Jose Serratos, Renee Shellhaas, Meng-Han Tsai, Vrajesh Udani, Helen Yue-Hua Zhang, and Dong Zhou.

КОНФЛІКТ ІНТЕРЕСІВ

E.H. has received honoraria from UCB, Eisai, LivaNova, Novartis, and GW Pharmaceuticals. J.F. receives NYU salary support from the Epilepsy Foundation and for consulting work and/or attending scientific advisory boards on behalf of the Epilepsy Study Consortium for Adamas, Aeonian/Aeovian, Anavex, Arkin Holdings, Arvelle Therapeutics, Athenen Therapeutics/Carnot Pharma, Baergic Bio, Biogen, BioXcel Therapeutics, Cavion, Cerebral Therapeutics, Cerevel, Crossject, CuroNZ, Eisai, Eliem Therapeutics, Encoded Therapeutics, Engage Therapeutics, Engrail, Epiminder, Equilibre BioPharmaceuticals, Fortress Biotech, Greenwich Biosciences, GW Pharma, Janssen Pharmaceutica, Knopp Biosciences, Lundbeck, Marinus, Mend Neuroscience, Merck, NeuCyte, Neurocrine, Otsuka Pharmaceutical Development, Ovid Therapeutics, Passage Bio, Praxis, Redpin, Sage, SK Life Science, Sofinnova, Stoke, Supernus, Synergia Medical, Takeda, UCB, West Therapeutic Development, Xenon, Xeris, Zogenix, and Zynerba. J.F. has also received research support from the Epilepsy Research Foundation, Epilepsy Study Consortium (funded by Andrews Foundation, Eisai, Engage, Lundbeck, Pfizer, SK Life Science, Sunovion, UCB, Vogelstein Foundation),

Epilepsy Study Consortium/Epilepsy Foundation (funded by UCB, Engage, Neurelis, SK Life Science), GW/One8 Foundation/FACES, and NINDS. She is on the editorial board of *Lancet Neurology* and *Neurology Today*. She is Chief Medical/Innovation Officer for the Epilepsy Foundation, for which NYU receives salary support. She has received travel reimbursement related to research, advisory meetings, or presentation of results at scientific meetings from the Epilepsy Study Consortium, the Epilepsy Foundation, Arvelle Therapeutics, Biogen, Cerevel, Engage, Lundbeck, NeuCyte, Otsuka, Sage, UCB, Xenon, and Zogenix. I.E.S. has served on scientific advisory boards for UCB, Eisai, GlaxoSmithKline, BioMarin, Nutricia, Rogcon, Chiesi, Encoded Therapeutics and Xenon Pharmaceuticals; has received speaker honoraria from GlaxoSmithKline, UCB, BioMarin, Biocodex, and Eisai; has received funding for travel from UCB, Biocodex, GlaxoSmithKline, Biomarin, and Eisai; has served as an investigator for Zogenix, Zynerba, Ultragenyx, GW Pharma, UCB, Eisai, Anavex Life Sciences, Ovid Therapeutics, Epigenyx, Encoded Therapeutics, and Marinus; and has consulted for Zynerba Pharmaceuticals, Atheneum Partners, Ovid Therapeutics, Care Beyond Diagnosis, Epilepsy Consortium, and UCB. M.R.S. has received compensation for speaking at CME programs from

Medscape, Projects for Knowledge, International Medical Press, Eisai, and UCB Pharma. He is an advisor for scientific publications for Neurelis. He has consulted for Medtronic and Johnson & Johnson. He has received research support from Eisai, Medtronic, Neurelis, SK Life Science, Takeda, Xenon, Cerevel, UCB Pharma, Janssen, and Engage Pharmaceuticals. He has received royalties from Oxford University Press and Cambridge University Press. S.M.Z. has received research support from Epilepsy Research UK, Tenovus Foundation, Glasgow Children's Hospital Charity, and the Scottish government's Technology Enabled Care. He has received honoraria for educational symposia, advisory boards, and consultancy work from GW Pharma, Zogenix, Arvelle Therapeutics, and Encoded Therapeutics. E.T. reports personal fees from EVER Pharma, Marinus, Argenix, Arvelle, Angelini, Medtronic, Bial-Portela C^a, NewBridge, GL Pharma, GlaxoSmithKline, Hikma, Boehringer Ingelheim, LivaNova, Eisai, UCB, Biogen, Genzyme Sanofi, GW Pharmaceuticals, and Actavis; his institution has received grants from Biogen, UCB Pharma, Eisai, Red Bull, Merck, Bayer, the European Union, FWF Österreichischer Fond zur Wissenschaftsförderung, Bundesministerium für Wissenschaft und Forschung, and Jubiläumsfond der Österreichischen Nationalbank outside the submitted work. N.S. has served on scientific advisory boards for GW Pharma, BioMarin, Arvelle, Marinus, and Takeda; has received speaker honoraria from Eisai, Biomarin, LivaNova, and Sanofi; and has served as an investigator for Zogenix, Marinus, Biomarin, UCB, and Roche. E.S. reports research support from Eisai, UCB, Zynerba, Marinus, SK Life Science, Upsher Smith, Cerevel, National Health and Medical Research Council of Australia, and Australian Research Council. He has received support for educational activities from Sanofi, UCB, and ILAE. He reports speakers fees from Eisai and the Epilepsy Consortium and consulting fees from Eisai, UCB, and Seqirus. K.R. has received speaker honoraria, advisory board payments, and/or research funding from UCB, Eisai, Novartis, Zogenix, SK Lifesciences, AFT Pharmaceuticals, LivaNova, Queensland Genomic Health Alliance, Department of Health (Australia), Medicare International, Novartis, and Janssen-Cilag. R.N. has served as principal investigator in clinical trials for Novartis, Nutricia, Eisai, UCB, GW Pharma, and LivaNova. She has received consulting fees from Biogene, BioMarin, GW Pharma, Zogenix, Novartis, Nutricia, Stoke, Ionis, Targeon, and Takeda and honoraria from Nutricia, Biocodex, Zogenix, GW Pharma, Advicennes, and Eisai. She received unrestricted research grants from Eisai, UCB, LivaNova, and GW Pharma and academic research grants from EJP-RD (Horizons 2020) and IDEAL-EPISTOP. T.A. has received consultation fees from Eli Lilly, Lundbeck, Merck, Hikma, Novartis, and Sanofi, and research support from Novartis and Biogen. J.M.W. has received an honorarium for activities as Associate Editor for *Epilepsia*. S.A. has served as a consultant or received honoraria for lectures from Biocodex, Biomarin, Eisai, GW Pharma, Neuraxpharm, Nutricia, UCB Pharma, Xenon, and Zogenix. He has been an investigator for clinical trials for Eisai, UCB Pharma, and Zogenix. He is Associate Editor for *Epilepsia*. S.W. has received research support from the Canadian Institutes of Health Research and Alberta Innovates Health Solutions. He chairs the Clinical Research Unit at the University of Calgary, which receives support from Cumming School of Medicine. His institution has received unrestricted educational grants from UCB Pharma, Eisai, and Sunovion. E.P. received speaker and/or consultancy fees from Angelini, Arvelle, Biogen, Biopas, Eisai, GW Pharma, the Sanofi group of companies, SK Life Science, Takeda, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix and royalties




from Wiley, Elsevier, and Wolters Kluwers. S.L.M. is the Charles Frost Chair in Neurosurgery and Neurology and acknowledges grant support from the NIH (U54 NS100064 and NS43209), US Department of Defense (W81XWH-18-1-0612), Heffer Family and Segal Family Foundations, and Abbe Goldstein/Joshua Lurie and Laurie Marsh/Dan Levitz families. S.L.M. is serving as Associate Editor of *Neurobiology of Disease*. He is on the editorial board of *Brain and Development*, *Pediatric Neurology*, *Annals of Neurology*, *MedLink*, and *Physiological Research*. He receives compensation from Elsevier for his work as Associate Editor of *Neurobiology of Disease* and from *MedLink* for his work as Associate Editor; and royalties from two books he coedited. P.T. has received speaker's or consultancy fees from Arvelle, Eisai, GW Pharma, LivaNova, UCB Pharma, Xenon Pharma, and Zogenix. E.C.W. has served as a paid consultant for Encoded Therapeutics and Biomarin. She is the Editor-in-Chief of *Epilepsy.com*. None of the other authors has any conflict 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.



ORCID

Edouard Hirsch  <https://orcid.org/0000-0003-0833-8850>
 Jacqueline French  <https://orcid.org/0000-0003-2242-8027>

Ingrid E. Scheffer  <https://orcid.org/0000-0002-2311-2174>

Taoufik Alsaadi  <https://orcid.org/0000-0002-7513-5706>
 Michael R. Sperling  <https://orcid.org/0000-0003-0708-6006>

Eugen Trinko  <https://orcid.org/0000-0002-5950-2692> Nicola
 Specchio  <https://orcid.org/0000-0002-8120-0287> Ernest
 Somerville  <https://orcid.org/0000-0001-8789-1122>

Pauline Samia  <https://orcid.org/0000-0002-7427-0439> Rima
 Nabhout  <https://orcid.org/0000-0001-5877-4074> Jo M.
 Wilmschurst  <https://orcid.org/0000-0001-7328-1796>

Stephane Auvin  <https://orcid.org/0000-0003-3874-9749>
 Samuel Wiebe  <https://orcid.org/0000-0002-1061-9099> Emilio
 Perucca  <https://orcid.org/0000-0001-8703-223X> Solomon L.
 Moshé  <https://orcid.org/0000-0001-9427-9476>

Elaine C. Wirrell  <https://orcid.org/0000-0003-3015-8282>

[org/0000-0003-3015-8282](https://orcid.org/0000-0003-3015-8282)

JITEPATYPA

1. Auvin S, Pandit F, De Bellecize J, Badinand N, Isnard H, Motte J, et al. Benign myoclonic epilepsy in infants: electroclinical features and long-term follow-up of 34 patients. *Epilepsia*. 2006;47:387–93.
2. Bureau M, Tassinari CA. Epilepsy with myoclonic absences. *Brain Dev*. 2005;27:178–84.
3. Marini C, Scheffer IE, Crossland KM, Grinton BE, Phillips FL, McMahon JM, et al. Genetic architecture of idiopathic generalized epilepsy: clinical genetic analysis of 55 multiplex families. *Epilepsia*. 2004;45:467–78.
4. Sadleir LG, Vears D, Regan B, Redshaw N, Bleasel A,

5. Scheffer IE. Family studies of individuals with eyelid myoclonia with absences. *Epilepsia*. 2012;53:2141–8.
6. Angione K, Eschbach K, Smith G, Joshi C, Demarest S. Genetic testing in a cohort of patients with potential epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *Epilepsy Res*. 2019;150:70–7.
7. Zhang YH, Burgess R, Malone JP, Glubb GC, Helbig KL, Vadlamudi L, et al. Genetic epilepsy with febrile seizures plus: refining the spectrum. *Neurology*. 2017;89:1210–9.
8. Wirrell EC, Nabhout R, Scheffer IE, Alsaadi T, Bogacz A, French JA, et al. Methodology for classification and definition of epileptic syndromes with list of syndromes: report of the ILAE Task Force on Nosology and Definitions. *Epilepsia*. In press.
9. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, 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;58:522–30.
10. Fisher RS, Cross JH, D'Souza C, French JA, Haut SR, Higurashi N, et al. Instruction manual for the ILAE 2017 operational classification of seizure types. *Epilepsia*. 2017;58:531–42.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, Connolly MB, French J, Guilhoto L, et al. ILAE classification of the epilepsies: position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia*. 2017;58:512–21.
12. Jallon P, Latour P. Epidemiology of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):10–4.
13. Camfield P, Camfield C. Incidence, prevalence and aetiology of seizures and epilepsy in children. *Epileptic Disord*. 2015;17:117–23.
14. Berg AT, Levy SR, Testa FM, Shinnar S. Classification of childhood epilepsy syndromes in newly diagnosed epilepsy: interrater agreement and reasons for disagreement. *Epilepsia*. 1999;40:439–44.
15. Wirrell EC, Grossardt BR, Wong-Kisiel LC, Nickels KC. Incidence and classification of new-onset epilepsy and epilepsy syndromes in children in Olmsted County, Minnesota from 1980 to 2004: a population-based study. *Epilepsy Res*. 2011;95:110–8.
16. Reichsoellner J, Larch J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Luef G, et al. Idiopathic generalised epilepsy of late onset: a separate nosological entity? *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2010;81:1218–22.
17. Marini C, King MA, Archer JS, Newton MR, Berkovic SF. Idiopathic generalised epilepsy of adult onset: clinical syndromes and genetics. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74:192–6.
18. Tomson T, Marson A, Boon P, Canevini MP, Covanis A, Gaily E, et al. Valproate in the treatment of epilepsy in girls and women of childbearing potential. *Epilepsia*. 2015;56:1006–19.
19. Chowdhury A, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in juvenile myoclonic epilepsy: support for sodium valproate. *Epilepsy Res*. 2016;119:62–6.
20. Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia*. 1998;39:5–17.
21. Shorvon S, Walker M. Status epilepticus in idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):73–9.
22. Knake S, Hamer HM, Schomburg U, Oertel WH, Rosenow F. Tiagabine-induced absence status in idiopathic

- generalized epilepsy. *Seizure*. 1999;8:314–7.
22. Mantoan L, Walker M. Treatment options in juvenile myoclonic epilepsy. *Curr Treat Options Neurol*. 2011;13:355–70.
 23. Thomas P, Valton L, Genton P. Absence and myoclonic status epilepticus precipitated by antiepileptic drugs in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2006;129:1281–92.
 24. Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Schmitz B, Janz D, Delgado-Escueta AV, Thomas P, Hirsch E, et al. Consensus on diagnosis and management of JME: from founder's observations to current trends. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S87–90.
 25. Kasteleijn-Nolst Trenité D, Rubboli G, Hirsch E, Martins da Silva A, Seri S, Wilkins A, et al. Methodology of photic stimulation revisited: updated European algorithm for visual stimulation in the EEG laboratory. *Epilepsia*. 2012;53:16–24.
 26. Wirrell EC. Outcome of idiopathic generalized epilepsy and the role of EEG discharges. In: Arts WF, Arzimanoglou A, Brouwer OF, Camfield C, Camfield P, editors. *Outcome of childhood epilepsies*. Montrouge, France: John Libbey Eurotext; 2013. p. 149–62.
 27. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Dooley JM, Gordon KE, Smith B. Long-term psychosocial outcome in typical absence epilepsy. Sometimes a wolf in sheep's clothing. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 1997;151:152–8.
 28. Gesche J, Antonson S, Dreier JW, Christensen J, Beier CP. Social outcome and psychiatric comorbidity of generalized epilepsies—a case-control study. *Epilepsia*. 2021;62:1158–69.
 29. Mullen SA, Berkovic SF, Commission IG. Genetic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2018;59:1148–53.
 30. Hempelmann A, Taylor KP, Heils A, Lorenz S, Prud'homme JF, Nabbout R, et al. Exploration of the genetic architecture of idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2006;47:1682–90.
 31. Vadlamudi L, Andermann E, Lombroso CT, Schachter SC, Milne RL, Hopper JL, et al. Epilepsy in twins: insights from unique historical data of William Lennox. *Neurology*. 2004;62:1127–33.
 32. Corey LA, Pellock JM, Kjeldsen MJ, Nakken KO. Importance of genetic factors in the occurrence of epilepsy syndrome type: a twin study. *Epilepsy Res*. 2011;97:103–11.
 33. Helbig I, Matigian NA, Vadlamudi L, Lawrence KM, Bayly MA, Bain SM, et al. Gene expression analysis in absence epilepsy using a monozygotic twin design. *Epilepsia*. 2008;49:1546–54.
 34. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol*. 1998;43:435–45.
 35. International League Against Epilepsy Consortium on Complex Epilepsies. Genome-wide mega-analysis identifies 16 loci and highlights diverse biological mechanisms in the complex epilepsies. *Nat Commun*. 2018;9:5269.
 36. Wallace RH, Marini C, Petrou S, Harkin LA, Bowser DN, Panchal RG, et al. Mutant GABA(A) receptor gamma2-subunit in childhood absence epilepsy and febrile seizures. *Nat Genet*. 2001;28:49–52.
 37. Cossette P, Liu L, Brisebois K, Dong H, Lortie A, Vanasse M, et al. Mutation of GABRA1 in an autosomal dominant form of juvenile myoclonic epilepsy. *Nat Genet*. 2002;31:184–9.
 38. Arsov T, Mullen SA, Rogers S, Phillips AM, Lawrence KM, Damiano JA, et al. Glucose transporter 1 deficiency in the idiopathic generalized epilepsies. *Ann Neurol*. 2012;72:807–15.
 39. Helbig I, Mefford HC, Sharp AJ, Guipponi M, Fichera M, Franke A, et al. 15q13.3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nat Genet*. 2009;41:160–2.
 40. de Kovel CG, Trucks H, Helbig I, Mefford HC, Baker C, Leu C, et al. Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain*. 2010;133:23–32.
 41. Dibbens LM, Mullen S, Helbig I, Mefford HC, Bayly MA, Bellows S, et al. Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Hum Mol Genet*. 2009;18:3626–31.
 42. Mullen SA, Carvill GL, Bellows S, Bayly MA, Trucks H, Lal D, et al. Copy number variants are frequent in genetic generalized epilepsy with intellectual disability. *Neurology*. 2013;81:1507–14.
 43. Olsson I. Epidemiology of absence epilepsy. I. Concept and incidence. *Acta Paediatr Scand*. 1988;77:860–6.
 44. Loiseau J, Loiseau P, Guyot M, Duche B, Dartigues JF, Aublet B. Survey of seizure disorders in the French southwest. I. Incidence of epileptic syndromes. *Epilepsia*. 1990;31:391–6.
 45. Blom S, Heijbel J, Bergfors PG. Incidence of epilepsy in children: a follow-up study three years after the first seizure. *Epilepsia*. 1978;19:343–50.
 46. Cavazzuti GB. Epidemiology of different types of epilepsy in school age children of Modena, Italy. *Epilepsia*. 1980;21:57–62.
 47. Wirrell EC, Camfield CS, Camfield PR, Gordon KE, Dooley JM. Long-term prognosis of typical childhood absence epilepsy: remission or progression to juvenile myoclonic epilepsy. *Neurology*. 1996;47:912–8.
 48. Valentin A, Hindocha N, Osei-Lah A, Fisniku L, McCormick D, Asherson P, et al. Idiopathic generalized epilepsy with absences: syndrome classification. *Epilepsia*. 2007;48:2187–90.
 49. Grosso S, Galimberti D, Vezzosi P, Farnetani M, Di Bartolo RM, Bazzotti S, et al. Childhood absence epilepsy: evolution and prognostic factors. *Epilepsia*. 2005;46:1796–801.
 50. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia*. 1989;30:389–99.
 51. Ma X, Zhang Y, Yang Z, Liu X, Sun H, Qin J, et al. Childhood absence epilepsy: electroclinical features and diagnostic criteria. *Brain Dev*. 2011;33:114–9.
 52. Marini C, Harkin LA, Wallace RH, Mulley JC, Scheffer IE, Berkovic SF. Childhood absence epilepsy and febrile seizures: a family with a GABA(A) receptor mutation. *Brain*. 2003;126:230–40.
 53. Livingston S, Torres I, Pauli LL, Rider RV. Petit mal epilepsy. Results of a prolonged follow-up study of 117 patients. *JAMA*. 1965;194:227–32.
 54. Dieterich E, Doose H, Baier WK, Fichsel H. Longterm follow-up of childhood epilepsy with absences. II. Absence-epilepsy with initial grand mal. *Neuropediatrics*. 1985;16:155–8.
 55. Shinnar RC, Shinnar S, Cnaan A, Clark P, Dlugos D, Hirtz DG, et al. Pretreatment behavior and subsequent medication effects in childhood absence epilepsy.

- Neurology. 2017;89:1698–706.
56. Caplan R, Siddarth P, Stahl L, Lanphier E, Vona P, Gurbani S, et al. Childhood absence epilepsy: behavioral, cognitive, and linguistic comorbidities. *Epilepsia*. 2008;49:1838–46.
 57. Austin JK, Harezlak J, Dunn DW, Huster GA, Rose DF, Ambrosius WT. Behavior problems in children before first recognized seizures. *Pediatrics*. 2001;107:115–22.
 58. Herman n B, Jones J, Dabbs K, Allen CA, Sheth R, Fine J, et al. The frequency, complications and aetiology of ADHD in new onset paediatric epilepsy. *Brain*. 2007;130:3135–48.
 59. Abarrategui B, Parejo-Carbonell B, Garcia Garcia ME, Di Capua D, Garcia-Morales I. The cognitive phenotype of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;89:99–104.
 60. Vega C, Guo J, Killory B, Danielson N, Vestal M, Berman R, et al. Symptoms of anxiety and depression in childhood absence epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52:e70–4.
 61. Gruenbaum BF, Sandhu MRS, Bertasi RAO, Bertasi TGO, Schonwald A, Kurup A, et al. Absence seizures and their relationship to depression and anxiety: evidence for bidirectionality. *Epilepsia*. 2021;62:1041–56.
 62. Suls A, Mullen SA, Weber YG, Verhaert K, Ceulemans B, Guerrini R, et al. Early-onset absence epilepsy caused by mutations in the glucose transporter GLUT1. *Ann Neurol*. 2009;66:415–9.
 63. Arsov T, Mullen SA, Damiano JA, Lawrence KM, Huh LL, Nolan M, et al. Early onset absence epilepsy: 1 in 10 cases is caused by GLUT1 deficiency. *Epilepsia*. 2012;53:e204–7.
 64. Trinka E, Baumgartner S, Unterberger I, Unterrainer J, Luef G, Haberlandt E, et al. Long-term prognosis for childhood and juvenile absence epilepsy. *J Neurol*. 2004;251:1235–41.
 65. Morse E, Giblin K, Chung MH, Dohle C, Berg AT, Blumenfeld H. Historical trend toward improved long-term outcome in childhood absence epilepsy. *Epilepsy Res*. 2019;152:7–10.
 66. Kessler SK, Shinnar S, Cnaan A, Dlugos D, Conry J, Hirtz DG, et al. Pretreatment seizure semiology in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2017;89:673–9.
 67. Elmali AD, Auvin S, Bast T, Rubboli G, Koutroumanidis M. How to diagnose and classify idiopathic (genetic) generalized epilepsies. *Epileptic Disord*. 2020;22:399–420.
 68. Sadleir LG, Farrell K, Smith S, Connolly MB, Scheffer IE. Electroclinical features of absence seizures in childhood absence epilepsy. *Neurology*. 2006;67:413–8.
 69. Sadleir LG, Scheffer IE, Smith S, Carstensen B, Farrell K, Connolly MB. EEG features of absence seizures in idiopathic generalized epilepsy: impact of syndrome, age, and state. *Epilepsia*. 2009;50:1572–8.
 70. Seneviratne U, Hepworth G, Cook M, D'Souza W. Can EEG differentiate among syndromes in genetic generalized epilepsy? *J Clin Neurophysiol*. 2017;34:213–21.
 71. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Differentiation of typical absence seizures in epileptic syndromes. A video EEG study of 224 seizures in 20 patients. *Brain*. 1989;112(Pt 4): 1039–56.
 72. Stefan H, Burr W, Hildebrand K, Penin H. Computer supported documentation in the video-EEG analysis of absences: preictal ictal phenomena, polygraphic findings. In: Dam M, Gram L, Penry J, editors. *Advances in epileptology: the XIIth Epilepsy International Symposium*. New York, NY: Raven Press; 1981. p. 365–73.
 73. Dlugos D, Shinnar S, Cnaan A, Hu F, Moshe S, Mizrahi E, et al. Pretreatment EEG in childhood absence epilepsy: associations with attention and treatment outcome. *Neurology*. 2013;81:150–6.
 74. Bartolomei F, Roger J, Bureau M, Genton P, Dravet C, Viallat D, et al. Prognostic factors for childhood and juvenile absence epilepsies. *Eur Neurol*. 1997;37:169–75.
 75. Rozenblat T, Kraus D, Mahajnah M, Goldberg-Stern H, Waternberg N. Absence seizure provocation during routine EEG: does position of the child during hyperventilation affect the diagnostic yield? *Seizure*. 2020;79:86–9.
 76. Stafstrom CE, Sun LR, Kossoff EH, Dabrowski AK, Singhi S, Kelley SA. Diagnosing and managing childhood absence epilepsy by telemedicine. *Epilepsy Behav*. 2021;115:107404.
 77. Soto-Insuga V, Lopez RG, Losada-Del Pozo R, Rodrigo-Moreno M, Cayuelas EM, Giraldez BG, et al. GLUT1 deficiency is a rare but treatable cause of childhood absence epilepsy with atypical features. *Epilepsy Res*. 2019;154:39–41.
 78. Mullen SA, Suls A, De Jonghe P, Berkovic SF, Scheffer IE. Absence epilepsies with widely variable onset are a key feature of familial GLUT1 deficiency. *Neurology*. 2010;75:432–40.
 79. Asadi-Pooya AA, Emami M, Sperling MR. A clinical study of syndromes of idiopathic (genetic) generalized epilepsy. *J Neurol Sci*. 2013;324:113–7.
 80. Asadi-Pooya AA, Homayoun M. Idiopathic (genetic) general-ized epilepsies with absences: clinical and electrographic characteristics and seizure outcome. *Neurol Sci*. 2020;41:3677–82.
 81. Vorderwulbecke BJ, Kowski AB, Kirschbaum A, Merkle H, Senf P, Janz D, et al. Long-term outcome in adolescent-onset generalized genetic epilepsies. *Epilepsia*. 2017;58:1244–50.
 82. Healy L, Moran M, Singhal S, O'Donoghue MF, Alzoubidi R, Whitehouse WP. Relapse after treatment withdrawal of antiepileptic drugs for juvenile absence epilepsy and juvenile myoc-ionic epilepsy. *Seizure*. 2018;59:116–22.
 83. Kessler SK, McGinnis E. A practical guide to treatment of child-hood absence epilepsy. *Paediatr Drugs*. 2019;21:15–24.
 84. Henkin Y, Sadeh M, Kivity S, Shabtai E, Kishon-Rabin L, Gadoth N. Cognitive function in idiopathic generalized epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol*. 2005;47:126–32.
 85. Prassouli A, Katsarou E, Attilakos A, Antoniadou I. 'Learning difficulties in children with epilepsy with idiopathic general-ized epilepsy and well-controlled seizures'. *Dev Med Child Neurol*. 2007;49:874; author reply 874–5.
 86. Beghi M, Beghi E, Cornaggia CM, Gobbi G. Idiopathic gen-eralized epilepsies of adolescence. *Epilepsia*. 2006;47(Suppl 2):107–10.
 87. Agathonikou A, Panayiotopoulos CP, Giannakodimos S, Koutroumanidis M. Typical absence status in adults: diagnostic and syndromic considerations. *Epilepsia*. 1998;39:1265–76.
 88. Reutens DC, Berkovic SF. Idiopathic generalized epilepsy of adolescence: are the syndromes clinically distinct? *Neurology*. 1995;45:1469–76.
 89. Vadlamudi L, Milne RL, Lawrence K, Heron SE, Eckhaus J, Keay D, et al. Genetics of epilepsy: the testimony of twins in the molecular era. *Neurology*. 2014;83:1042–8.
 90. Juul-Jensen P, Foldspang A. Natural history of epileptic

- sei-zures. *Epilepsia*. 1983;24:297–312.
91. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county—a population based study. *Epilepsia*. 2015;56:699–706.
 92. Syvertsen M, Hellum MK, Hansen G, Edland A, Nakken KO, Selmer KK, et al. Prevalence of juvenile myoclonic epilepsy in people <30 years of age—a population-based study in Norway. *Epilepsia*. 2017;58:105–12.
 93. Martinez-Juarez IE, Alonso ME, Medina MT, Duron RM, Bailey JN, Lopez-Ruiz M, et al. Juvenile myoclonic epilepsy subsyndromes: family studies and long-term follow-up. *Brain*. 2006;129:1269–80.
 94. Janz D. Juvenile myoclonic epilepsy: epilepsy with impulsive petit mal. *Cleve Clin J Med*. 1989;56(Suppl):S-23–33; Discussion S40–42.
 95. Jain S, Padma MV, Puri A, Maheshwari MC. Juvenile myoclonic epilepsy: disease expression among Indian families. *Acta Neurol Scand*. 1998;97:1–7.
 96. Wandschneider B, Thompson PJ, Vollmar C, Koepp MJ. Frontal lobe function and structure in juvenile myoclonic epilepsy: a comprehensive review of neuropsychological and imaging data. *Epilepsia*. 2012;53:2091–8.
 97. Sezikli S, Pulat TA, Tekin B, Ak PD, Keskinilic C, Atakli D. Frontal lobe cognitive functions and electroencephalographic features in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2018;86:102–7.
 98. Almane DN, Jones JE, McMillan T, Stafstrom CE, Hsu DA, Seidenberg M, et al. The timing, nature, and range of neurobehavioral comorbidities in juvenile myoclonic epilepsy. *Pediatr Neurol*. 2019;101:47–52.
 99. Iqbal N, Caswell H, Muir R, Cadden A, Ferguson S, Mackenzie H, et al. Neuropsychological profiles of patients with juvenile myoclonic epilepsy and their siblings: an extended study. *Epilepsia*. 2015;56:1301–8.
 100. Chawla T, Chaudhry N, Puri V. Cognitive dysfunction in juvenile myoclonic epilepsy (JME)—a tertiary care center study. *Ann Indian Acad Neurol*. 2021;24:40–50.
 101. de Araujo Filho GM, Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: psychiatric comorbidity and impact on outcome. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S74–80.
 102. Syvertsen M, Selmer K, Enger U, Nakken KO, Pal DK, Smith A, et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2019;90:122–8.
 103. Gama AP, Taura M, Alonso NB, Sousa AM, Noffs M, Yacubian EM, et al. Impulsiveness, personality traits and executive functioning in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2020;82:125–32.
 104. Taura M, Gama AP, Sousa AV, Noffs MHS, Alonso NB, Yacubian EM, et al. Dysfunctional personality beliefs and executive performance in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2020;105:106958.
 105. Yacubian EM. Juvenile myoclonic epilepsy: challenges on its 60th anniversary. *Seizure*. 2017;44:48–52.
 106. Geithner J, Schneider F, Wang Z, Berneiser J, Herzer R, Kessler C, et al. Predictors for long-term seizure outcome in juvenile myoclonic epilepsy: 25–63 years of follow-up. *Epilepsia*. 2012;53:1379–86.
 107. Hoffer J, Unterberger I, Dobesberger J, Kuchukhidze G, Walser G, Trinka E. Seizure outcome in 175 patients with juvenile myoclonic epilepsy—a long-term observational study. *Epilepsy Res*. 2014;108:1817–24.
 108. Senf P, Schmitz B, Holtkamp M, Janz D. Prognosis of juvenile myoclonic epilepsy 45 years after onset: seizure outcome and predictors. *Neurology*. 2013;81:2128–33.
 109. Stevelink R, Koeleman BPC, Sander JW, Jansen FE, Braun KPJ. Refractory juvenile myoclonic epilepsy: a meta-analysis of prevalence and risk factors. *Eur J Neurol*. 2019;26:856–64.
 110. Pietrafusa N, La Neve A, de Palma L, Boero G, Luisi C, Vigeveno F, et al. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term prognosis and risk factors. *Brain Dev*. 2021;43:688–97.
 111. Zhang Y, Chen J, Ren J, Liu W, Yang T, Zhou D. Clinical features and treatment outcomes of juvenile myoclonic epilepsy patients. *Epilepsia Open*. 2019;4:302–8.
 112. Genton P, Gelisse P, Thomas P, Dravet C. Do carbamazepine and phenytoin aggravate juvenile myoclonic epilepsy? *Neurology*. 2000;55:1106–9.
 113. Fanella M, Egeo G, Fattouch J, Casciato S, Lapenta L, Morano A, et al. Oxcarbazepine-induced myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2013;15:181–7.
 114. Carrazana EJ, Wheeler SD. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2001;56:1424–5.
 115. Biraben A, Allain H, Scarabin JM, Schuck S, Edan G. Exacerbation of juvenile myoclonic epilepsy with lamotrigine. *Neurology*. 2000;55:1758.
 116. Trinka E, Dilitz E, Unterberger I, Luef G, Deisenhammer F, Niedermuller U, et al. Non convulsive status epilepticus after replacement of valproate with lamotrigine. *J Neurol*. 2002;249:1417–22.
 117. Camfield CS, Camfield PR. Juvenile myoclonic epilepsy 25 years after seizure onset: a population-based study. *Neurology*. 2009;73:1041–5.
 118. Schneider-von Podewils F, Gasse C, Geithner J, Wang ZI, Bombach P, Berneiser J, et al. Clinical predictors of the long-term social outcome and quality of life in juvenile myoclonic epilepsy: 20–65 years of follow-up. *Epilepsia*. 2014;55:322–30.
 119. Oguz-Akarsu E, Aydin-Ozemir Z, Bebek N, Gurses C, Gokyigit A, Baykan B. Status epilepticus in patients with juvenile myoclonic epilepsy: frequency, precipitating factors and outcome. *Epilepsy Behav*. 2016;64:127–32.
 120. Larch J, Unterberger I, Bauer G, Reichsoellner J, Kuchukhidze G, Trinka E. Myoclonic status epilepticus in juvenile myoclonic epilepsy. *Epileptic Disord*. 2009;11:309–14.
 121. Oguni H, Mukahira K, Oguni M, Uehara T, Su YH, Izumi T, et al. Video-polygraphic analysis of myoclonic seizures in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 1994;35:307–16.
 122. Usui N, Kotagal P, Matsumoto R, Kellinghaus C, Luders HO. Focal semiologic and electroencephalographic features in patients with juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia*. 2005;46:1668–76.
 123. Park KI, Lee SK, Chu K, Lee JJ, Kim DW, Nam H. The value of video-EEG monitoring to diagnose juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2009;18:94–9.
 124. Ferrie CD. Idiopathic generalized epilepsies imitating focal epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):91–5.
 125. Panayiotopoulos CP, Obeid T, Waheed G. Absences in juvenile myoclonic epilepsy: a clinical and video-electroencephalographic study. *Ann Neurol*. 1989;25:391–7.
 126. Genton P, Thomas P, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Medina MT, Salas-Puig J. Clinical aspects of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S8–14.

127. Covanis A. Photosensitivity in idiopathic generalized epilepsies. *Epilepsia*. 2005;46(Suppl 9):67–72.
128. Appleton R, Beirne M, Acomb B. Photosensitivity in juvenile myoclonic epilepsy. *Seizure*. 2000;9:108–11.
129. Koutroumanidis M, Arzimanoglou A, Caraballo R, Goyal S, Kaminska A, Laoprasert P, et al. The role of EEG in the diagnosis and classification of the epilepsy syndromes: a tool for clinical practice by the ILAE Neurophysiology Task Force (Part 1). *Epileptic Disord*. 2017;19:233–98.
130. Serafini A, Rubboli G, Gigli GL, Koutroumanidis M, Gelisse P. Neurophysiology of juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2013;28(Suppl 1):S30–9.
131. Santos BPD, Marinho CRM, Marques T, Angelo LKG, Malta M, Duzzioni M, et al. Genetic susceptibility in juvenile myoclonic epilepsy: systematic review of genetic association studies. *PLoS One*. 2017;12:e0179629.
132. Heyne HO, Artomov M, Battke F, Bianchini C, Smith DR, Liebmann N, et al. Targeted gene sequencing in 6994 individuals with neurodevelopmental disorder with epilepsy. *Genet Med*. 2019;21:2496–503.
133. Guerrini R, Bonanni P, Patrignani A, Brown P, Parmeggiani L, Grosse P, et al. Autosomal dominant cortical myoclonus and epilepsy (ADCME) with complex partial and generalized seizures: a newly recognized epilepsy syndrome with linkage to chromosome 2p11.1-q12.2. *Brain*. 2001;124:2459–75.
134. Vetrugno R, Provini F, Plazzi G, Cortelli P, Montagna P. Propriospinal myoclonus: a motor phenomenon found in rest-less legs syndrome different from periodic limb movements during sleep. *Mov Disord*. 2005;20:1323–9.
135. Stefani A, Hogl B. Diagnostic criteria, differential diagnosis, and treatment of minor motor activity and less well-known movement disorders of sleep. *Curr Treat Options Neurol*. 2019;21:1.
136. Holtkamp M, Kowski AB, Merkle H, Janz D. Long-term outcome in epilepsy with grand mal on awakening: forty years of follow-up. *Ann Neurol*. 2014;75:298–302.
137. Mostacci B, Bisulli F, Alvisi L, Licchetta L, Baruzzi A, Tinuper P. Ictal characteristics of psychogenic nonepileptic seizures: what we have learned from video/EEG recordings—a literature review. *Epilepsy Behav*. 2011;22:144–53.
138. Hovorka J, Nežadal T, Herman E, Nemcova I, Bajacek M. Psychogenic non-epileptic seizures, prospective clinical experience: diagnosis, clinical features, risk factors, psychiatric co-morbidity, treatment outcome. *Epileptic Disord*. 2007;9(Suppl 1):S52–8.
139. Shmuelly S, Bauer PR, van Zwet EW, van Dijk JG, Thijs RD. Differentiating motor phenomena in tilt-induced syncope and convulsive seizures. *Neurology*. 2018;90:e1339–46.