

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.05

Адреса для листування: Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, вул. Пекарська, 69, Львів, Україна, 79010

Твіттер: @Lida85446311

Е-пошта: maryenko.lida@gmail.com

Надійшла до редакції: 10.12.2022

Прийнята до друку: 23.01.2023

Опублікована: 30.06.2023

ORCID IDs

Лідія Мар'єнко:

<https://orcid.org/0000-0001-8458-6659>

Тетяна Літовченко:

<https://orcid.org/0000-0002-4647-8507>

Тетяна Негрич:

<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Вартануш Флорікян:

<https://orcid.org/0000-0001-6112-7169>

Конфлікт інтересів: автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

Особистий внесок авторів:

Створення концепції: Лідія Мар'єнко, Тетяна Негрич, Тетяна Літовченко;

Результати дослідження: Лідія Мар'єнко, Тетяна Літовченко, Вартануш Флорікян;

Написання: Лідія Мар'єнко, Тетяна Літовченко, Вартануш Флорікян;

Редагування та затвердження остаточного варіанту: Лідія Мар'єнко, Тетяна Негрич, Тетяна Літовченко.

Дозвіл комісії з питань біоетики: для даного дослідження не потрібне схвалення комісії з питань біоетики.

Фінансування: підготовка цього огляду не потребувала фінансування.



© Всі автори, 2023

Коморбідність розсіяного склерозу та епілепсії: більше запитань чи відповідей?

Лідія Мар'єнко¹, Тетяна Літовченко², Тетяна Негрич¹,
Вартануш Флорікян²

¹Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Львів, Україна

²Харківська медична академія післядипломної освіти, Харків, Україна

Проаналізовано літературні дані останніх трьох десятиліть з проблеми коморбідності розсіяного склерозу (РС) та епілепсії: питання патогенезу, клінічного перебігу, прогнозу, лікування цієї подвійної патології. Епілептичні напади виникають від 2-3% до 5,9% хворих на РС, що в 3-6 разів частіше, ніж у загальній популяції. Захворюваність на епілепсію збільшується зі зростанням тривалості та тяжкості РС, при його прогресуючому перебігу, а також залежить від впливу ліків для терапії РС. Одностайності щодо вікових і гендерних особливостей появи епілептичних нападів при РС в літературі немає. Проаналізовано ймовірні механізми коморбідності РС та епілепсії. Подано дані про певну спільну патофізіологію РС і епілепсії, а також концепцію, згідно з якою модель епілепсії при РС розглядається як мережеве захворювання (network disease). Наведені дані про клінічні прояви та діагностику РС коморбідного з епілепсією. Епілептичні приступи можуть з'являтися на будь-якому етапі розвитку РС: до появи його клінічних проявів, у дебюті захворювання, на пізніх етапах хвороби, бути індикатором загострення РС. Типи епілептичних нападів у встановленому подвійному діагнозі (РС+епілепсія) різноманітні. Більшість пацієнтів (до 87,5%) мають фокальні напади (усвідомлені

чи неусвідомлені) або фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні, незначна частина хворих мають напади з невідомим початком. Більшість дослідників вважає, що пацієнти з РС та епілепсією мають тяжчий перебіг РС і гірший довгостроковий прогноз. Висвітлено основні напрями лікування РС, вплив такого лікування на розвиток епілептичних нападів. Наведено дані про дію деяких хворобо-модифікуючих засобів для лікування РС на перебіг епілепсії та, з іншого боку, про вплив деяких протинападкових препаратів на перебіг РС. Зроблено висновки, що пацієнти з РС мають індивідуальні профілі та міжіндивідуальну мінливість епілептогенності. Запропоновано принципи лікування епілептичних нападів/епілепсії у хворих на РС.

Ключові слова: розсіяний склероз, епілепсія, коморбідність, епілептичний напад, лікування.

Comorbidity of multiple sclerosis and epilepsy: More questions or answers?

Lidiya Maryenko¹, Tetyana Litovchenko², Tetyana Nehrych¹, Vartanush Florikyan²

¹*Danylo Halytsky Lviv National Medical University, Lviv, Ukraine*

²*Kharkiv Medical Academy of Postgraduate Education, Kharkiv, Ukraine*

The literature data of the last three decades on the problem of comorbidity of multiple sclerosis (MS) and epilepsy have been analyzed, such as issues of pathogenesis, clinical course, prognosis, and treatment of this dual pathology. Epileptic seizures occur in 2–3% to 5.9% of patients with MS, which is 3–6 times more common than in the general population. The incidence of epilepsy raises with increasing duration and severity of MS, with its progressive course, and also depends on the effect of drugs for the treatment of MS. There is no unanimity in the literature on the age and gender characteristics of the occurrence of epileptic seizures in MS. Probable mechanisms of MS comorbidity and epilepsy are analyzed. Data on certain common pathophysiology of MS and epilepsy and the concept according to which the model of epilepsy in MS is considered as a network disease are presented. Data on clinical manifestations and diagnosis of comorbid MS with epilepsy are presented. Epileptic seizures can occur at any stage of MS: before the clinical manifestations, at the onset of the disease, in the late stages, or can indicate exacerbation of MS. Types of epileptic seizures with a dual diagnosis (MS + epilepsy) are diverse. The majority of patients (up to 87.5%) have focal seizures (aware or unaware) or focal seizures to bilateral tonic-clonic, and a small share of patients have seizures of unknown origin. Most researchers believe that patients with MS and epilepsy have a more severe MS course and a worse long-term prognosis. The main directions of MS treatment and the impact of such treatment on the development of epileptic seizures are highlighted. Data on the effect of some disease-modifying drugs for the treatment of MS on the course of epilepsy and, on the other hand, on the impact of some antiseizure medications on the course of MS are presented. It is concluded that patients with MS have individual profiles and inter-individual variability of epileptogenicity. The principles of treatment of epileptic seizures/epilepsy in patients with MS are proposed.

Keywords: Multiple sclerosis, epilepsy, comorbidity, seizure, treatment.

OPEN ACCESS

DOI: 10.25040/ntsh2023.01.05

For correspondence: Danylo Halytsky
Lviv National Medical University, Pekarska
Street, 69, Lviv, 79010, Ukraine

Twitter: @Lida85446311

E-mail: maryenko.lida@gmail.com

Received: 10 Dec, 2022

Accepted: 23 Jan, 2023

Published: 30 June, 2023

ORCID IDs

Lidiya Maryenko:

<https://orcid.org/0000-0001-8458-6659>

Tetyana Litovchenko:

<https://orcid.org/0000-0002-4647-8507>

Tetyana Nehrych:

<https://orcid.org/0000-0003-0170-511X>

Vartanush Florikyan:

<https://orcid.org/0000-0001-6112-7169>

Disclosures: The authors declared no conflict of interest.

Author contributions:

Conceptualization: Lidiya Maryenko, Tetyana Nehrych, Tetyana Litovchenko;

Results of study: Lidiya Maryenko, Tetyana Litovchenko, Vartanush Florikyan;

Writing: Lidiya Maryenko, Tetyana Litovchenko, Vartanush Florikyan;

Review & editing: Lidiya Maryenko, Tetyana Nehrych, Tetyana Litovchenko.

Ethical approval: This study did not require ethical approval.

Funding: The authors received no financial support for their study.



© All authors, 2023

Вступ

Сучасна класифікація епілепсії (2017) Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) наголошує на ролі визначення її етіології та врахування супутніх захворювань, щоб правильно діагностувати та лікувати [1]. Епілепсія в окремих групах пацієнтів, які раніше визначались разом під терміном «симптоматична епілепсія», зараз вивчається з ширшим етіологічним розшаруванням, наприклад, епілепсія після інсульту, аутоімунна епілепсія або епілепсія після енцефаліту [2]. В еру особистісно-орієнтованої допомоги такі дані мають важливе значення для клініцистів, які намагаються адаптувати лікування з максимальною ефективністю для пацієнта.

З метою вивчення та аналізу даних літератури щодо різних аспектів коморбідності розсіяного склерозу (РС) та епілепсії обрали комплексний пошук у мультидисциплінарних і спеціалізованих базах даних MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, директорії Open Access Journals. Критеріями включення в цей огляд були відповідні статті англійською мовою, опубліковані у період з січня 1990 до січня 2023 року, де розглядалися поширеність, патогенез, діагностика, перебіг, прогноз та лікування двох коморбідних захворювань – розсіяного склерозу та епілепсії. Ми використовували пошукові терміни «розсіяний склероз» (усі поля) та «коморбідність» (усі поля) і [«епілепсія» (усі поля) АБО «епілептичний на-

пад» (усі поля)]. Відібрали для скринінгу 1402 публікації, оцінили заголовки та анотації, виключили ще 1129 джерел, які не відповідають темі дослідження. Детально проаналізували 273 статті та виключили ще 195. Для аналізу відібрали 78 статей і піддали повнотекстовому аналізу. Остаточний список літератури було складено, враховуючи теми цього огляду та актуальності опублікованих даних за останні 10 років. Також ми включили до огляду старіші ключові або визначні дослідження у цій галузі.

Коморбідність розсіяного склерозу. Розсіяний склероз (РС), як довготривале хронічне прогресуюче захворювання, спричиняє значно більший ризик виникнення коморбідних патологій порівняно з особами того ж віку без РС. Було з'ясовано, що деякі захворювання особливо поширені у пацієнтів з РС.

Відповідно до проведених комплексних систематичних оглядів [3,4], найбільш частими супутніми розладами при РС є депресія (23,7%), тривога (21,9%), гіпертонія (18,6%), гіперхолестеринемія (10,9%), хронічні захворювання легенів (10%) біполярний розлад (5,83%). Аутоімунні захворювання загалом супроводжують <5% пацієнтів з РС, найчастіше – це захворювання щитоподібної залози (2,08–10%), псоріаз (0,39–7,74%), а також діабет 1 типу [5,6]. Повідомляється про більш часте виникнення у пацієнтів з РС коморбідних неврологічних

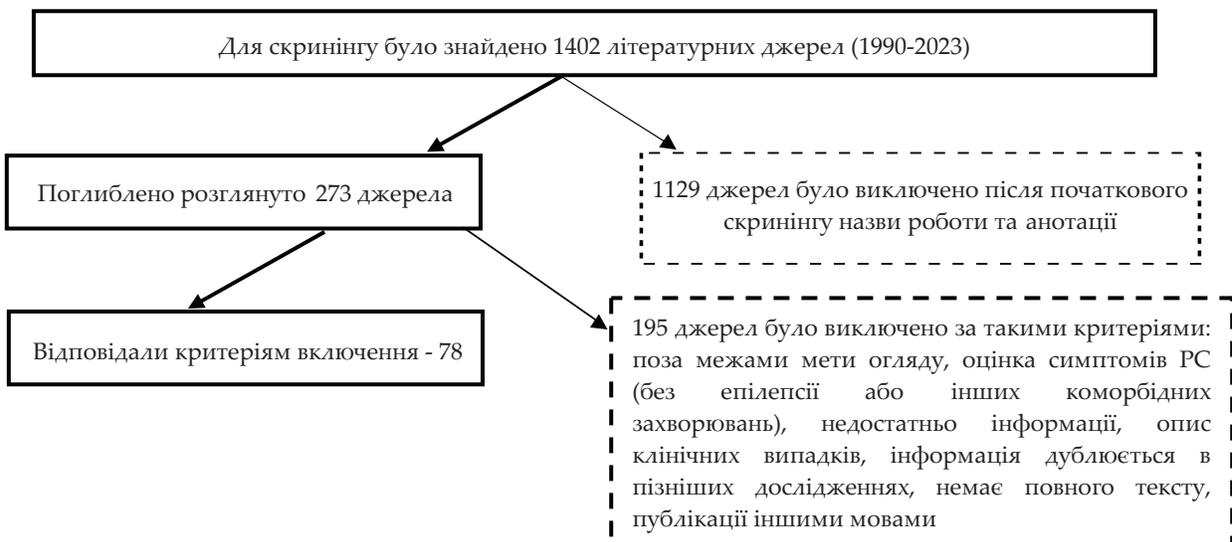


Рисунок 1. Блок-схема дослідження

Introduction

The modern classification of epilepsy (2017) of the International League Against Epilepsy (ILAE) emphasizes the role of determining its etiology and taking into account comorbidities for correct diagnosis and treatment [1]. Epilepsy in individual groups of patients, previously defined together under the term “symptomatic epilepsy”, is now studied with a wider etiological stratification, e.g., epilepsy after a stroke, autoimmune epilepsy, or epilepsy after encephalitis [2]. In the era of personalized care, such data are of great importance to clinicians who are trying to adapt treatment with maximum effectiveness for a patient.

A comprehensive search in multidisciplinary and specialized databases, such as MEDLINE/PubMed, EMBASE/Excerpta Medica, Cochrane Library, and Open Access Journals directory was chosen to study and analyze literature data on various aspects of the comorbidity of multiple sclerosis (MS) and epilepsy. Inclusion criteria for this review were relevant English-language articles published between January 1990 and January 2023 that discussed the prevalence, pathogenesis, diagnosis, course, prognosis, and treatment of two comorbidities – multiple sclerosis and epilepsy. We used the search terms “multiple sclerosis” (all fields) and “comorbidity” (all fields) and [“epilepsy” (all fields) OR “seizure” (all fields)]. We screened 1,402 publications, assessed titles and abstracts, and excluded a further 1,129 sources that did not match

the research topic. 273 articles were analyzed in detail and additional 195 were excluded. 78 articles were selected for analysis and subjected to full-text analysis. The final list of references was compiled based on the topic of this review and the relevance of published data over the past 10 years. In the review, we also included older fundamental or outstanding studies in the field.

Comorbidity of multiple sclerosis. Multiple sclerosis (MS), as a chronic long-term progressive disease, causes a significantly higher risk of comorbid pathologies compared to individuals of the same age without MS. Certain diseases are particularly common in MS patients.

Thus, according to comprehensive systematic reviews [3,4], the most frequent accompanying disorders in MS are depression (23.7%), anxiety (21.9%), hypertension (18.6%), hypercholesterolemia (10.9%), chronic lung diseases (10%), bipolar disorder (5.83%). Autoimmune diseases generally accompany <5% of patients with MS, the most common being thyroid disease (2.08–10%), psoriasis (0.39–7.74%), and type I diabetes [5,6]. More frequent occurrence of comorbid neurological disorders has been reported in patients with MS: stroke and other cerebrovascular events [7], migraine [8-10], restless legs syndrome [11], sleep disorders [12,13], and neuropathic pain [14].

In the literature, data on the deterioration of cognitive functions at all stages and in all sub-

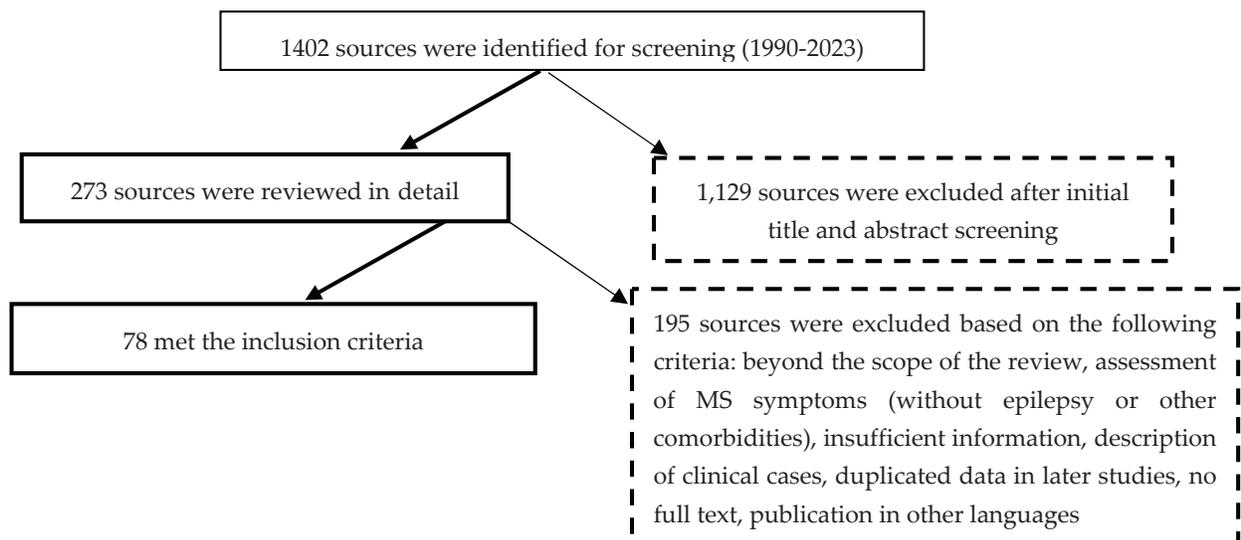


Figure 1. The flowchart of the study

розладів: інсульту та інших цереброваскулярних подій [7], мігрени [8-10], синдрому неспокійних ніг [11], розладів сну [12,13], нейропатичного болю [14].

У літературі широко представлені дані про погіршення когнітивних функцій на всіх стадіях і у всіх підтипах захворювання, і вони вважаються наслідком зниження об'єму гіпокампу та кортикальної сірої речовини, ураженням інших стратегічно важливих ділянок головного мозку [15,16]. Низку досліджень було проведено щодо можливого зв'язку між РС і хворобою Альцгеймера, але остаточно така коморбідність не була доведена [17,18]. Окрім депресії, тривоги, біполярного розладу, у пацієнтів з РС також вивчали інші психіатричні порушення, частота яких залишається недостатньо вивченою: психози, шизофренія, алекситимія, зловживання алкоголем і наркотиками [4,14,19].

Американські дослідники [20] загалом виокремили три групи захворювань, щодо виникнення яких у пацієнтів із РС є клінічно значущий підвищений ризик: будь-які кардіо-метаболічні хвороби (серцево-судинної системи, печінки, нирок, цукровий діабет, атеросклероз), скелетно-м'язові (артроз, ревматоїдний артрит, остеопороз тощо) і психіатричні розлади (тривога, депресія, безсоння, центральний біль, розлади особистості, алкогольна та наркотична залежність тощо). Підтверджено, що коморбідність пов'язана з більш раннім прогресуванням інвалідності при РС [21,22].

Доволі частими при РС є пароксизмальні стани (ПС), які трапляються в 1,6-17% випадків у вигляді епілептичних і неепілептичних синдромів, з яких 24% виникають як початкові прояви захворювання і які пов'язують з дисфункцією специфічних анатомічних структур центральної нервової системи (ЦНС) [23,24]. Неепілептичні ПС характеризуються множинними, короткими, раптовими та стереотипними епізодами: моторними (дискінезії, м'язові спазми), сенсорними (парестезії, болі), вегетативними, які можуть тривати від секунд до хвилин, мають тенденцію до групування і можуть зберігатися від днів до місяців після початку і більше характерні для рецидивуючо-ремітуючого перебігу РС [23]. Хоча неепілептичні ПС не є рідкістю, вони

залишаються недостатньо розпізнаними та становлять діагностичну проблему для диференціювання від справжніх епілептичних нападів, які доволі часто виникають при РС.

Захворюваність і поширеність епілепсії у хворих на РС. Про зв'язок РС і епілепсії відомо понад 150 років. Невдовзі після того як Ж. М. Шарко представив РС як нове захворювання ЦНС, Вільгельм Леубе в 1871 році описав пацієнта з РС і судомами, що було першим доказом епілепсії при РС [25]. З того часу вивчають захворюваність і поширеність епілепсії у хворих на РС, її клінічні особливості, можливий патогенез з урахуванням патоморфологічних змін головного мозку.

Епілептичні напади виникають від 2-3% до 5,9% хворих на РС і в 3-6 разів частіше, ніж у загальній популяції [26-30]. Як було з'ясовано на підставі ретроспективного дослідження шведського популяційного реєстру, який охоплював 514545 хворих на РС, захворюваність на епілепсію збільшувалась зі зростанням тривалості та тяжкості основного захворювання, при його прогресуючому перебігу, а також залежала від впливу медикаментозної терапії РС [31]. На додаток до РС, у кількох дослідженнях повідомлялося про епілептичні напади на фоні інших демієлінізуючих розладів, таких наприклад, MOG-IgG-асоційоване демієлінізуюче захворювання та прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія [32,33].

Вікові та гендерні особливості. Одностайності щодо вікових особливостей появи епілептичних нападів при РС в літературі немає. В іранському дослідженні [34] напади частіше (8,5%) траплялись у більш ранньому початку РС (у віці до 16 років) порівняно з 2% серед старших осіб, а результати шведських авторів [31], навпаки, свідчать про те, що частіше приступи виникають у пацієнтів, які хворіють на РС понад 34 роки (5,9%).

Широко відомо, що жінки хворіють на РС частіше від чоловіків (співвідношення 2,8:1) [20]. В багатьох дослідженнях також зазначається про переважання жінок (від 77,3% до 86,2%), які мали асоціацію РС і епілепсії [30], інші автори не знаходили переконливих даних щодо таких гендерних особливостей [27,35].

types of MS are widely presented, and they are considered to be the result of a decrease in the volume of hippocampus and cortical gray matter, damage to other strategically important areas of the brain [15,16]. Several studies have been conducted regarding the possible relationship between MS and Alzheimer's disease, but such comorbidity has not been conclusively proven [17,18]. Other psychiatric disorders have also been studied in patients with MS in addition to depression, anxiety, and bipolar disorder, the rate of which remains insufficiently studied: psychosis, schizophrenia, alexithymia, and alcohol and drug abuse [4,14,19].

American researchers [20] generally identified three groups of diseases that present a clinically higher risk for patients with MS: any cardio-metabolic diseases (of the cardiovascular system, liver, kidneys, diabetes, atherosclerosis), musculoskeletal (arthrosis, rheumatoid arthritis, osteoporosis, etc.) and psychiatric disorders (anxiety, depression, insomnia, central pain, personality disorders, alcohol and drug addiction, etc.). In general, comorbidity is believed to be associated with the earlier progression of disability in MS [21,22].

Paroxysmal states (PS) are quite common in MS, which occur in 1.6–17% of cases in the form of epileptic and non-epileptic syndromes, of which 24% occur as initial manifestations of the disease and are associated with dysfunction of specific anatomical structures of the central nervous system (CNS) [23,24]. Non-epileptic PS is characterized by multiple, short, sudden, and stereotyped episodes: motor (dyskinesias, muscle spasms), sensory (paresthesia, pain), and autonomic, which can last from seconds to minutes, tend to cluster, and can persist for days to months after the onset and are more specific to the relapsing-remitting course of MS [23]. Although nonepileptic PS are common, they remain underrecognized and represent a diagnostic challenge in differentiating from true epileptic seizures, which occur quite frequently in MS.

Incidence and prevalence of epilepsy in patients with MS. The connection between MS and epilepsy has been known for more than 150 years. Shortly after J. M. Charcot presented MS as a new disease of the CNS, in 1871, Wilhelm Leube described a patient with MS and seizures, which was the first sign of epilepsy in MS [25].

Since then, the incidence and prevalence of epilepsy in patients with MS, its clinical features, and possible pathogenesis, taking into account the pathomorphological changes of the brain, have been studied.

Epileptic seizures occur in 2–3% to 5.9% of patients with MS and 3–6 times more often than in the general population [26–30]. As it was determined in a retrospective study of the Swedish population registry, which included 514, 545 patients with MS, the incidence of epilepsy grew with the increase in the duration and severity of the major disease, with its progressive course, and was dependent on the effect of drug therapy for MS [31]. In addition to MS, several studies have reported seizures in other demyelinating disorders, such as myelin oligodendrocyte glycoprotein antibody-associated disease (MOGAD) and progressive multifocal leukoencephalopathy [32,33].

Age and gender characteristics. There is no unanimity in the literature regarding the age characteristics of the onset of epileptic seizures in MS. For example, in an Iranian study [34], seizures occurred more often (8.5%) with an earlier onset of MS (under 16) compared to 2% among older individuals, and the results of Swedish authors [31], on the contrary, indicate that seizures are more common in patients who have had MS for more than 34 years (5.9%).

It is widely known that women suffer from MS more often than men do (ratio 2.8:1) [20]. Most studies also indicate a predominance of females (from 77.3% to 86.2%) who had a combination of MS and epilepsy [30], other authors did not find convincing data on such gender characteristics [27,35].

Probable mechanisms of comorbidity of MS and epilepsy. The major cause of the simultaneous occurrence of MS and epilepsy has not yet been possible to determine, and the pathophysiological mechanisms explaining this connection continue to be the subject of modern studies. Elucidating why patients with demyelinating diseases are at increased risk for seizures provides some insight into epileptogenesis, which is driven by a combination of gray matter lesions and inflammation, and disease-modifying therapeutic techniques for MS are likely to affect it [36]. The expansion of our knowledge

Ймовірні механізми коморбідності РС та епілепсії. Досі не вдалося визначити головну причину одночасного виникнення РС та епілепсії, а патофізіологічні механізми, що пояснюють цей зв'язок, продовжують бути предметом сучасних досліджень. З'ясування того, чому пацієнти з демієлінізуючими хворобами піддаються підвищеному ризику виникнення нападів, дає деяке уявлення про епілептогенез, який обумовлюється поєднанням ураження сірої речовини та запалення і, ймовірно, на нього впливають хворобо-модифікуючі методи лікування РС [36]. Розширення наших знань про роль запалення в прогресуванні епілепсії та розсіяного склерозу є очевидним, але ці механізми вважаються дуже складними і до кінця не з'ясованими [37]. За останні роки з'явилося чітке розуміння того, що РС – це захворювання не виключно білої речовини головного мозку, а й також і сірої з явищами її гіперзбудливості [38,39], особливо при кортикальних і юкстакортикальних вогнищах [40]. У нещодавньому систематичному огляді 90 статей [41] було сформульовано висновок про те, що більші об'єми ураження білої речовини головного мозку були пов'язані з меншими об'ємами сірої речовини або меншою товщиною кори. Найбільш постійний зв'язок між ураженнями білої та атрофією сірої речовини спостерігався у ранньому (рецидивуючому) типі захворювання і рідше – при прогресуючому РС. З'являється все більше доказів того, що епілептичні напади так само пошкоджують мієлінові оболонки [42]. Тому в контексті РС приступи можуть посилювати демієлінізацію, яка відображає той факт, що ці два захворювання мають певну спільну патофізіологію. Розуміння патологічних процесів, які є в основі цього зв'язку, допоможе націлити на загальні та спільні патологічні шляхи, пов'язані з обома захворюваннями, що може створити нові підходи до лікування цих неврологічних розладів [33]. Але не варто забувати, що пацієнти з РС мають індивідуальні профілі та міжіндивідуальну мінливість епілептогенності [37], що проявляється в різному перебігу епілепсії при РС.

У публікаціях 20-30-річної давнини [43,44] проаналізували зв'язок між семіологією судом і потенційним місцем локалізації епілептогенної бляшки за допомогою МРТ і припустили, що між соматотопічним описом судом та ло-

калізацією кортикально-підкіркових бляшок існує кореляція. Цей висновок останнім часом переглядається. У 2019 році запропонували нову концепцію, згідно з якою модель епілепсії при розсіяному склерозі розглядається як мережеве захворювання (network disease), що може мати значне клінічне значення, оскільки клінічні симптоми можна аналізувати в контексті не тільки структурних, а й функціональних змін у мозку [37]. Тому «точно» прив'язування клінічної маніфестації нападу до локалізації певного вогнища демієлінізації, як це постулювалось раніше, вже не є таким безсумнівним. Однак, на нашу думку, дуже ймовірно, що лише деякі з численних кортикально-підкіркових уражень РС викликають епілептичні напади/епілепсію, і що кортикальні ураження можуть розглядатися лише як чинник ризику для маніфестації приступів або епілепсії, але не можуть дати відповіді щодо того, чому в одних пацієнтів вони виникають, а у інших – ні.

Клінічні прояви та діагностика. Епілептичні приступи можуть з'являтися на будь-якому етапі розвитку РС: до появи його клінічних проявів [45,46], в дебюті захворювання [30,40], на пізніх етапах хвороби (через 8-23 роки) [48], бути індикатором загострення РС [47], особливо при рецидивуючо-ремітуючому типі перебігу [16]. Деякі автори, навпаки, вважають, що частіше епілепсія приєднується до РС з вторинно прогресуючим перебігом [2,48,49]. Доволі рідко виникає поєднання епілепсії з первинно-прогресуючим РС [44]. Відсутність нападів у таких пацієнтів може бути зумовлена тим фактом, що у них на МРТ спостерігаються менші обсяги ураження головного мозку, особливо при неперивентрикулярному розподілі порівняно з пацієнтами з рецидивуючо-ремітуючою та вторинно прогресуючою хворобою.

Висловлена окрема думка [46], що епілептичні напади при РС не завжди пов'язані саме з демієлінізуючим процесом, а майже у половини пацієнтів можуть виникати внаслідок конкуруючої альтернативної патології (перенесені черепно-мозкові травми, церебро-васкулярні розлади, інфекції, пухлини тощо), особливо зі збільшенням тривалості захворювання. Це, на нашу думку, може пояснювати міжіндивідуальну неоднорідність клінічного перебігу епілепсії при РС.

about the role of inflammation in the progression of epilepsy and MS is evident, but these mechanisms are considered very complex and not fully understood [37]. In recent years, there has been a clear understanding that MS is a disease not only of the white matter of the brain but also of the gray matter with its hyperexcitability [38,39], especially in cortical and juxtacortical foci [40]. A recent systematic review of 90 articles [41] concluded that larger areas of white matter lesions were associated with smaller gray matter volumes or lower cortical thickness. The most consistent relationship between white matter lesions and gray matter atrophy was observed in the early (relapsing) type of disease and less often in progressive MS. There is increasing evidence that epileptic seizures, in turn, damage myelin sheaths [42]. Therefore, in the context of MS, seizures may exacerbate demyelination, reflecting the fact that the two diseases share some common pathophysiology. Understanding the pathological processes underlying this relationship will allow us to target common and shared pathological pathways associated with both diseases, which may lead to new approaches to the treatment of these neurological disorders [33]. Nevertheless, it should be remembered that patients with MS have individual profiles and interindividual variability of epileptogenicity [37], which is manifested in the different course of epilepsy in MS.

Publications from 20 to 30 years ago [43,44] analyzed the relationship between the semiology of seizures and the potential location of epileptogenic plaques using MRI and suggested that there is a correlation between the somatotopic description of seizures and the localization of cortical-subcortical plaques. This conclusion has recently been revised. Thus, in 2019, a new concept was proposed, according to which the model of epilepsy in multiple sclerosis is considered a network disease, which can have major clinical significance since clinical symptoms can be analyzed in the context of not only structural but also functional changes in the brain [37]. Therefore, the "exact" linking of the clinical manifestation of a seizure to the localization of a certain focus of demyelination, as postulated earlier, is no longer so certain. However, in our opinion, only some of the numerous cortical-subcortical lesions in MS are very likely to cause seizures/epilepsy, and cortical lesions can only be considered as a risk factor for the manifestation of seizures or epilep-

sy, but cannot provide an answer as to why they occur in some patients, and not in others.

Clinical manifestations and diagnosis. Epileptic seizures can occur at any stage of MS development: before the occurrence of its clinical manifestations [45,46], at the onset of the disease [30,40], at its late stages (after 8–23 years) [48], they may indicate MS exacerbation [47], especially in the relapsing-remitting type of the disease course [16]. Some authors, on the contrary, believe that most often, epilepsy joins MS with a secondary progressive course [2,48,49]. A combination of epilepsy with primary progressive MS is quite rare [44]. The absence of seizures in such patients may be associated with fewer brain lesions on MRI, especially with a non-periventricular distribution compared to patients with relapsing-remitting and secondarily progressive disease.

A separate opinion has been expressed [46] that epileptic seizures in MS are not always related to the demyelinating process, and they may occur in almost half of the patients as a result of a competing alternative pathology (traumatic brain injury, cerebrovascular disorders, infections, tumors, etc.), especially with increasing duration of the disease. In our opinion, it may explain the interindividual heterogeneity of the clinical course of epilepsy in MS.

Some patients have isolated seizure incidents during the entire course of the disease; others have them quite often. According to German authors [50], 40.4% of patients had only one seizure during a year, 59.6% had repeated seizures, 39% of latter patients were considered drug-resistant, and 9.7% had status epilepticus. Cases have been described, where temporal lobe seizures were the first manifestation of MS and the only symptom for years (from 4 to 10), and these patients had a positive CSF test for oligoclonal bands and typical MRI features of MS [45]. In this context, an important issue is the correct diagnostic interpretation of the first (and sometimes the only) or isolated seizures, since they can be acute symptomatic attacks that occur in close temporal and neurobiological relationship with acute structural brain damage during the debut or exacerbation of MS without recurrences during remissions. In this case, they are not subject to the diagnosis of epilepsy [51]. Such attacks by their nature are provoked,

У частини пацієнтів напади бувають поодинокими за весь час хвороби, в інших – досить частими. За даними німецьких авторів [50] 40,4% пацієнтів мали впродовж року тільки один напад, 59,6% – повторювані приступи, причому 39% з цих пацієнтів вважалися фармакорезистентними, а 9,7% мали епілептичний статус. Описані випадки, коли скроневі епілептичні напади були першою маніфестацією РС і єдиним симптомом протягом років (від 4 до 10), причому ці пацієнти мали позитивний тест цереброспінальної рідини на олігоклональні смуги та типові MPT ознаки РС [45]. В цьому контексті важливою проблемою є правильне діагностичне тлумачення першого (а часом єдиного) або поодиноких приступів, оскільки вони можуть бути гострими симптоматичними нападами, що виникають в тісному часовому та нейробіологічному зв'язку з гострим структурним ушкодженням головного мозку у період дебюту або загострення РС без повторення в період ремісії і не підлягають діагнозу епілепсії [51]. Такі напади за своєю природою спровоковані, тобто реакцією мозку на надзвичайний тригер (згідно з визначенням комісії з епідеміології Міжнародної протиепілептичної ліги [52]) і не потребують встановлення діагнозу епілепсії та проведення протиепілептичного лікування. Гострі симптоматичні напади можуть бути спровоковані ще невідзначеними тимчасовими змінами (можлива потенційна епілептогенна роль набряку [53] під час рецидиву РС), тоді як хвороба «епілепсія» може бути спричинена уже постійною перебудовою структури мозку в районі хронічних бляшок [44].

Повідомляється, що ризик рецидиву після першого нападу при РС коливається від 57% до 94%, з більш низькими оцінками у великих дослідженнях [54]. Ще в одній публікації [55] 10-річний ризик епілепсії після першого нападу, скоригований на виживання, становив 52%, без різниці між рецидивуючим РС та контрольною групою за віком і статтю, а ще вищий ризик спостерігався у пацієнтів з РС з початковим епілептичним статусом (86%), але підгрупа була невеликою, і дослідження базувалося тільки на описових даних. Епілептичні напади, як єдиний прояв рецидиву РС, досить суперечливі, про що повідомлялося у багатьох дослідженнях [44,56]. В літературі описано спостереження появи епілептичних

нападів у хворих на РС без жодних інших ознак рецидиву РС, крім асимптомних активних уражень кори при MPT дослідженні головного мозку. Однак не виключено, що до появи нападів у пацієнтів були інші незначні неврологічні ознаки, які зникли перед детальним обстеженням [2,43].

Отже, близько половини пацієнтів з єдиним епілептичним нападом мають високий ризик повторних приступів без врахування чи перший з них був гострим симптоматичним, чи віддаленим (remote) проявом наявної структурної патології головного мозку. В цьому випадку можливе встановлення діагнозу епілепсії і розгляд питання про початок лікування, згідно з практичним (клінічним) визначенням епілепсії 2014 року. [57]. Як зазначено в заснованих на доказах рекомендаціях Американської Академії неврології (AAN) та Американського товариства епілепсії (AES), ризик наступного нападу при будь-якій етіології епілепсії (враховуючи РС) збільшується при попередньому пошкодженні мозку, епілептиформній ЕЕГ, значущій патології на MPT та наявності нічних нападів [58]. Всі ці умови, або їхня більшість, можуть бути у частини пацієнтів з РС.

Хоча діагностика РС значною мірою залежить від наявності характерних уражень на MPT головного мозку, існує діагностична невизначеність, чи насправді ці вогнища стосуються зони початку нападів, тому що ураження кори головного мозку важко виявити під час рутинної візуалізації [59]. Для поліпшення диференційної діагностики РС з альтернативними захворюваннями, в тім числі для кращого розуміння типових ознак кіркових і юстакортикальних вогнищ головного мозку, були опубліковані практичні рекомендації «Керівництво з оцінки ураження при розсіяному склерозі» після проведення семінару в 2018 році в Мілані (Італія) із залученням міжнародних експертів з розсіяного склерозу та нейрорадіології [59].

У рутинній практиці електроенцефалографія (ЕЕГ) рідко використовується для діагностики РС. Але при проведенні ЕЕГ обстеження пацієнтів з РС без епілепсії у 4% з них виявили епілептиформну активність [60], що, на думку авторів, поряд зі сповільненням заднього домінуючого ритму свідчить про

that is, they are the brain's response to an extreme trigger (as defined by the Commission on Epidemiology of the International Antiepileptic League [52]) and do not require the diagnosis of epilepsy and antiepileptic treatment. Acute symptomatic attacks may be triggered by yet undefined temporary changes (a potential epileptogenic role of edema during MS relapse is possible [53]), while "epilepsy" may be caused by already permanent brain restructuring in the area of chronic plaques [44].

The risk of relapse after the first seizure in MS has been reported to range from 57% to 94%, with lower estimates in larger studies [54]. In another publication [55], the survival-adjusted 10-year risk of epilepsy after the first seizure was 52%, with no difference between relapsing MS and age- and sex-matched controls, with an even higher risk in MS patients with initial status epilepticus (86%), but the subgroup was small and the study was based solely on descriptive data. Epileptic seizures as the only manifestation of MS relapse are a rather controversial issue, which has been reported in many studies [44,56]. In the literature, there are observations of the appearance of epileptic seizures in patients with MS without any other signs of MS relapse, except for asymptomatic active cortical lesions on MRI of the brain. However, patients could possibly have other minor neurological symptoms before seizures, which disappeared before the detailed examination. [2,43].

Therefore, about half of patients with a single epileptic seizure have a high risk of repeated seizures, regardless of whether the first one was acute symptomatic or a remote manifestation of the existing structural pathology of the brain. In the latter case, it is possible to establish a diagnosis of epilepsy and consider treatment, according to the practical (clinical) definition of epilepsy in 2014 [57]. As stated in the evidence-based guidelines of the American Academy of Neurology (AAN) and the American Epilepsy Society (AES), the risk of a subsequent seizure in any etiology of epilepsy (including MS) increases with previous brain damage, epileptiform EEG findings, significant pathology on MRI, and the presence of nocturnal seizures [58]. Some patients with MS may have all or most of these conditions.

Although the diagnosis of MS largely depends on the presence of characteristic lesions on

brain MRI, there is diagnostic uncertainty as to whether these foci are actually related to the seizure onset zone because cortical lesions are difficult to detect during routine imaging [59]. To improve the differential diagnosis of MS with alternative diseases, including a better understanding of the typical features of cortical and juxtacortical brain foci, practical "Guidelines for lesion assessment in multiple sclerosis" were published following a workshop in 2018 in Milan, Italy, involving international experts in MS and neuroradiology [59].

In routine practice, electroencephalography (EEG) is rarely used to diagnose MS. However, during the EEG examination of patients with MS without epilepsy, 4% of them revealed epileptiform activity [60], which, according to the authors, along with the slowing down of the posterior dominant rhythm, indicates the degeneration of the gray matter. In the future, it can help predict the course of the disease and serve as an alternative or auxiliary tool to imaging techniques for the detection and monitoring of cerebral cortex lesions, especially for early diagnosis, even before the development of clinical manifestations. Therefore, some EEG results may have prognostic value, so their use in diagnosis is underestimated [47].

According to the literature, the rate of epileptiform disorders on the EEG with a double diagnosis (MS+epilepsy) is very heterogeneous. Thus, in one study [2] the first EEG showed epileptiform discharge in 38% and non-specific pathology in 40%, and in another [61] a much higher percentage of patients (84.6%) had epileptiform disorders. In the work of Australian authors, focal pathology in the form of focal slowing or interictal epileptiform discharge over the temporal or frontotemporal regions of the brain was detected in 70% of patients with MS and epileptic seizures [49]. It has been noticed that interictal epileptiform EEG disturbances are more common (>50%) in patients whose MS was diagnosed already after the onset of epileptic seizures [46]. EEG epileptiform activity can serve as a diagnostic criterion in differentiation from non-epileptic paroxysms, which are dyskinesias, transient somatosensory phenomena, transient ataxia, or aphasia. Such phenomena arise as a result of impaired transmission between demyelinated fibers and are well treated with membrane-stabilizing drugs such as car-

дегенерацію сірої речовини. В подальшому це може допомогти у прогнозуванні перебігу хвороби та слугувати альтернативним або допоміжним інструментом до методів візуалізації для виявлення та моніторингу уражень кори головного мозку, особливо для ранньої діагностики, ще до розвитку клінічних проявів. Отже, деякі результати ЕЕГ можуть мати прогностичне значення, тому їх використання в діагностиці недооцінено [47].

Частота епілептиформних порушень на ЕЕГ при встановленому подвійному діагнозі (РС+епілепсія) за даними літератури дуже неоднорідна. В одному дослідженні [2] перша ЕЕГ виявила епілептиформні розряди у 38% і неспецифічну патологію у 40%, а в іншому у значно більшого відсотка пацієнтів (84.6%) реєструвались епілептиформні порушення [61]. В праці австралійських авторів [49] у 70% пацієнтів з РС та епінападами виявляли вогнищеву патологію у вигляді фокального сповільнення або інтеріктальних епілептиформних розрядів над скроневими або лобно-скроневими ділянками головного мозку. Помічено, що інтеріктальні епілептиформні ЕЕГ-порушення частіше (>50%) притаманні хворим, у яких РС був діагностований вже після виникнення епілептичних нападів [46]. Епілептиформна активність на ЕЕГ може слугувати діагностичним критерієм при диференціюванні від неепілептичних пароксизмів, якими є дискинезії, транзиторні сомато-сенсорні феномени, минущі атаксія або афазія. Такі феномени виникають внаслідок порушення трансмісії між демієлінованими волокнами і добре лікуються мембрано-стабілізуючими препаратами – карбамазепін, що в таких випадках є навіть більш ефективним, ніж при фокальних епілептичних нападах [2,51].

Типи епілептичних нападів при РС. Більшість пацієнтів (до 87,5%) мають фокальні напади або фокальні з переходом у білатеральні тоніко-клонічні, незначна частина хворих протягом деякого часу мають напади з невідомим початком [30,49]. Логічне припущення, що напади при РС є фокальними, оскільки саме це захворювання характеризується множинними, втім числі кортикальними та юкстакортикальними вогнищами в головному мозку [40,48]. В одному з досліджень [62] порівняли ступінь ураження кори скроневої частки у хворих з рецидивуючо-ремітуючим РС і

епілепсією та без неї. Аналіз знайдених змін виявив, що в першій групі, порівняно з групою хворих без нападів, найбільш ураженими були гіпокамп (14,2%), латеральна скронева частка (13,5%), поясна звивина (10,0%) та острівець (8,4%) з явищами витончення кори та зміною показників дифузії на МРТ. Ці ділянки скроневої частки найчастіше уражаються при структурній епілепсії (до 56%) і в таких випадках превалюють неусвідомлені автоматизми [51]. Проте в іншому дослідженні [63] повідомляється, що при РС серед фокальних нападів приблизно вдвічі частіше трапляються прості (усвідомлені) приступи, ніж складні (неусвідомлені), тоді як у загальній популяції така залежність діаметрально протилежна [64]. Отже, існують розбіжності і в оцінці клінічної маніфестації нападів при РС.

Перебіг і прогноз. Погляди науковців на перебіг і прогноз подвійної патології (РС+епілепсія) значно різняться. В праці початку нашого століття [43] продемонстрована відсутність статистично значущої різниці у демографічних і клінічних параметрах, а також в оцінці EDSS (Expanded Disability Status Scale – Розширеної шкали інвалідності) у групі хворих на РС без епілептичних нападів порівняно з групою із нападами. Крім того, перед початком цього дослідження провели спостереження за пацієнтами з епілепсією протягом 12 років після першого приступу і не зазначили більш значного прогресування РС порівняно з хворими на РС без нападів/епілепсії.

Проте в недавніх публікаціях дослідники постулюють, що пацієнти з цією подвійною патологією мають тяжчий перебіг РС з наростанням когнітивного дефіциту, підвищенням показників EDSS, з більш важкою та швидко наростаючою кортикальною атрофією, ніж у хворих без епілепсії [47,65]. Ба більше, оцінюючи прогностичне значення епілепсії, що виникла на ґрунті РС, деякі автори стверджують, що набута епілепсія пов'язана зі значним ризиком смерті, хоча, як її причина, все ж виникає рідко і не призводить до трансформації перебігу РС у вторинно прогресуючий [66]. Деякі науковці [30] дотримуються думки, що досі залишається незрозумілим, чи впливають (і якою мірою) прояви епілепсії у пацієнтів з РС на клінічний перебіг і довгостроковий прогноз. Зазначимо, що епілепсія при РС відзначається несподівано

bamazepine, which in such cases, is even more effective than in focal epileptic seizures [2, 51].

Types of epileptic seizures in MS. The majority of patients (up to 87.5%) have focal seizures or focal seizures to bilateral tonic-clonic, and a small part of patients have seizures with an unknown onset for some time [30,49]. It is logical to assume that seizures in MS are focal since this disease is characterized by multiple, including cortical and juxtacortical foci in the brain [40,48]. One of the studies [62] compared the degree of damage to the temporal cortex in patients with and without relapsing-remitting MS and epilepsy. The analysis of changes showed that the hippocampus (14.2%), the lateral temporal lobe (13.5%), the cingulate gyrus (10.0%), and the insula (8.4%) with cortical thinning phenomena and changes in diffusion parameters on MRI were affected the most in the first group, compared to the group of patients without seizures. These areas of the temporal lobe are most often affected in structural epilepsy (up to 56%) and unaware automatisms prevail in such cases [51]. However, another study [63] reported that in MS, among focal seizures, simple (aware) seizures occur approximately twice as often as complex (unaware), while this dependence is diametrically opposite in the general population [64]. Therefore, there are discrepancies in the evaluation of the clinical manifestation of seizures in MS.

Course and prognosis. The views of scientists on the course and prognosis of dual pathology (MS+epilepsy) differ significantly. The work at the beginning of our century [43] demonstrated the absence of a statistically significant difference in demographic and clinical parameters, as well as in the EDSS (Expanded Disability Status Scale) in the group of MS patients without epileptic seizures compared to the group with seizures. In addition, before this study, patients with epilepsy were followed for 12 years after the first seizure and did not show a greater progression of MS compared to MS patients without seizures/epilepsy.

However, in recent publications, researchers postulate that patients with this dual pathology have a more severe course of MS with increasing cognitive deficits, increased EDSS scores, and more severe and rapidly increasing cortical atrophy than patients without epilepsy [47,65]. Moreover, assessing the prognostic value of epilepsy arising

in the settings of MS, some authors claim that epilepsy acquired in this way is associated with a significant risk of death, although, as its cause, it still occurs rarely and does not lead to the transformation of the course of MS into the secondary progressive type [66]. And some scientists [30] believe that it is still unclear whether (and to what extent) manifestations of epilepsy in patients with MS affect the clinical course and long-term prognosis. It should be noted that epilepsy in MS is marked by an unexpectedly high ratio of patients with status epilepticus – from 9.7% [50] to 36% [29] and increased sensitivity to the side effects of antiseizure medications (ASMs) compared to patients with epilepsy of other etiology [47,63,67]. Such a rare variant of epilepsy as epilepsy partialis continua has also been described in patients during MS exacerbation [68,69].

A recent publication on the clinical and MRI evaluation of patients with a 30-year history of MS [70] demonstrated the role of cortical atrophy and the number of its focal lesions in the increasing disability of patients, and these changes distinguished secondarily progressive MS from relapsing-remitting type. Another confirmation that comorbid epileptic seizures occur more often in the severe course of MS is the study [29], where the average EDSS at the time of the first seizure was already 6.5, which indicates a high level of disability. These findings are consistent with the notion that the severity of MS is associated with a high risk of epileptic seizures, which, in turn, are markers of the severity of the MS course and indicate a cause-and-effect relationship between accumulated brain damage and epilepsy [29,66,67]. This once again confirms the fact that the combination of MS and epilepsy is a pathology with a bidirectional connection.

Issues in the treatment of dual pathology. The treatment of MS is divided into three main directions, where epileptogenic effects are not excluded [48,71,72].

First, it is symptomatic treatment, which includes a significant number of pharmacological and non-pharmacological agents of different orientations, which can have a significant potential proconvulsive effect (e.g., baclofen, fluoroquinolones, tricyclic antidepressants, and cytostatics).

Second, it is the treatment of MS exacerbation with high doses of corticosteroids (methylpred-

високою часткою пацієнтів з епілептичним статусом – від 9,7% [50] до 36% [29] і підвищеною чутливістю до побічних ефектів протинападкових препаратів (ПНП) порівняно з хворими на епілепсію іншої етіології [47,63,67]. Також описаний такий рідкісний варіант епілепсії як *epilepsia partialis continua* у пацієнтів під час загострення РС [68,69].

У нещодавній публікації про клінічну та МРТ оцінку стану пацієнтів з 30-річним анамнезом РС [70] було продемонстровано роль атрофії кори та кількості її вогнищевих уражень в наростаючій інвалідизації пацієнтів, причому ці зміни відрізняли вторинно прогресуючий РС від рецидивуючо-ремітуючого. Ще одним підтвердженням того, що коморбідні епілептичні напади частіше виникають при тяжкому перебігу РС, є дослідження [29], в якому середній показник EDSS на момент першого нападу вже становив 6,5, що свідчить про високий рівень інвалідності. Ці висновки відповідають уявленню, що тяжкість РС, яка пов'язана з високим ризиком появи епілептичних нападів, які є маркерами тяжкості перебігу РС та свідчать про причинно-наслідковий зв'язок між накопиченим ураженням мозку та епілепсією [29,66,67]. Це ще раз підтверджує той факт, що поєднання РС та епілепсії є патологією з двонаправленим зв'язком.

Проблеми лікування подвійної патології. Лікування РС поділяється на три основні напрями, за яких не виключений епілептогенний вплив [48,71,72].

По-перше, це симптоматичне лікування, що охоплює значну кількість фармакологічних і нефармакологічних засобів різної спрямованості, які можуть мати значний потенційний проконвульсивний ефект (наприклад, баклофен, фторхінолони, деякі трициклічні антидепресанти та цитостатики).

По-друге, це лікування загострення РС високими дозами кортикостероїдів (метилпреднізолон 1000 мг/д). Таке лікування зазвичай не має побічних ефектів з боку ЦНС, зважаючи на його незначну тривалість (3-7 діб).

По-третє, це хворобо-модифікуюча терапія (ХМТ) РС, враховуючи інтерферони бета, глатірамера ацетат, деякі моноклональні антитіла та низку сучасних препаратів, які діють на різ-

ні ланки імунної системи, вживання яких може стати пусковим механізмом епілептогенезу.

Повідомляється, що інтерферони бета, глатірамер ацетат не тільки провокують епілептичні напади, а й можуть стати причиною появи другої хвороби – епілепсії [48]. Також зазначено, що лікування РС наталізумабом пов'язане з ризиком розвитку прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ), яка також може привести до рефрактерної скроневої епілепсії [71]. Враховуючи той факт, що застосування наталізумабу, алемтозумабу та інших препаратів класу моноклональних антитіл може привести до розвитку ПМЛ, яка може маніфестувати нападами, ризик їх застосування достеменно не оцінений. Водночас експериментальні дані свідчать про те, що лікування фінголімодом – модулятором сфінгозин-1-фосфатних рецепторів – чинить протиепілептичний ефект, що модифікує захворювання на основі протизапальних властивостей, потужної нейропротекції, антигліотичного ефекту, захисту мієліну, зменшення сигнального шляху mTOR та активації мікроглії та астроцитів [72]. Варто зазначити, що до кінця не з'ясовано всі ризики виникнення нападів/епілепсії через застосування ХМТ при РС. Зі схваленням нових хворобо-модифікуючих ліків, і отже, зі збільшенням кількості послідовних терапевтичних призначень у того самого пацієнта, підвищується потенціал розвитку нових супутніх захворювань [77,78].

З іншого боку, в літературі є дані про негативний вплив деяких протинападкових ліків на перебіг РС, хоча рандомізованих подвійних сліпих досліджень ефективності ПНП при нападах у хворих на РС не проводилось [63]. Тому треба обирати принаймні такі препарати, які б не погіршували існуючі атаксію, тремор, когнітивні розлади. Деякі пацієнти з РС можуть приймати ПНП для лікування інших поширених симптомів РС – біль, тонічні спазми, мігрень або депресія, тоді як інші хворі можуть вживати ліки, що пов'язані з підвищенням частоти нападів [48]. З'ясовано, що деякі ПНП, взаємодіючи з вітаміном D і мелатоніном, поглиблюють неврологічний дефіцит у хворих на РС [73]. До того ж побічні явища від вживання антиконвульсантів, як зазначалось вище, виникають доволі часто. Є дані, що у близько 37% пацієнтів вони відбувались у вигляді симптомів інтоксикації [67]. Найбільше

nisolone 1000 mg/d). Such treatment usually has no side effects on the central nervous system, given its short duration (3–7 days).

Third, a disease-modifying therapy (DMT) for MS, including beta interferons, glatiramer acetate, some monoclonal antibodies, and several modern drugs that act on different areas of the immune system, the use of which can become a trigger for epileptogenesis.

It is reported that beta interferons and glatiramer acetate not only provoke epileptic seizures but can also cause the appearance of a second disease – epilepsy [48]. It is also noted that the treatment of MS with natalizumab is associated with the risk of developing progressive multifocal leukoencephalopathy (PML), which, in turn, can lead to refractory temporal lobe epilepsy [71]. Given the fact that the use of natalizumab, alemtuzumab, and other monoclonal antibody agents can lead to PML development, which can manifest as seizures, the risk of their use has not been accurately assessed. At the same time, experimental data suggest that treatment with fingolimod, a modulator of sphingosine-1-phosphate receptors, exerts a disease-modifying antiepileptic effect based on anti-inflammatory properties, potent neuroprotection, anti-gliotic effect, myelin protection, reduction of mTOR signaling pathway and activation of microglia and astrocytes [72]. It is worth noting that not all risks of seizures/epilepsy due to the use of disease-modifying therapy in MS have been conclusively determined. The potential of developing new comorbid conditions increases with the approval of new DMT drugs and thereby an increased number of consecutive treatments in the same patient [77,78].

On the other hand, there are data in the literature about the negative effect of some anti-seizure medications on the course of MS, although randomized double-blind studies of the effectiveness of ASMs in seizures in MS patients have not been conducted [63]. Therefore, it is necessary to choose at least such drugs that would not worsen the existing ataxia, tremor, or cognitive disorders. Some MS patients may take ASMs to treat other common MS symptoms, such as pain, tonic spasms, migraines, or depression, while others may use medications associated with increased seizure frequency [48]. Some ASMs, interacting with vitamin D and melatonin, have been found to deepen neurological

deficits in MS patients [73]. In addition, side effects from the use of anticonvulsants, as indicated above, occur quite often. There are data that they were noted in the form of symptoms of intoxication in about 37% of patients [67]. The greatest number of side effects (in 55.5% of patients) occurred when carbamazepine was prescribed compared to gabapentin (17.0%) and lamotrigine (18.1%) [74]. A high rate of discontinuation of carbamazepine at low doses was observed, and even in 33.3% of cases, the use of the medication simulated a relapse of MS. These data echo a Swedish study [2], which found that carbamazepine is the most frequently prescribed ASM, but with a low treatment retention rate (52%) due to drug side effects. The same level (about 50%) is reported for valproic acid and phenytoin. At the same time, 75% of patients continued to take the so-called “new” ASMs (lamotrigine, levetiracetam, gabapentin). This indicates better tolerability of these drugs.

Seizures may be drug-resistant in patients with MS and chronic epilepsy; however, the prognosis is quite good in patients who have provoked seizures only during MS relapse [75]. As indicated above, such seizures (within 7 days of MS exacerbation) can be considered acute symptomatic and do not require prescribing ASMs.

When should epilepsy treatment in a patient with MS start? According to evidence-based recommendations [58], immediate initiation of ASM treatment after the first unprovoked seizure of any epileptic etiology reduces the risk of relapse during the first 2 years of therapy but it does not improve the long-term (> 3 years) prognosis. Therefore, clinicians’ recommendations for immediate initiation of ASM treatment after a first seizure should be based on an individualized assessment evaluating the risk of relapse against the side effects of anticonvulsants and taking into account the patient’s wishes.

There are very few publications on the effectiveness of the treatment of epileptic seizures in MS, and their results are contradictory. As is commonly known, 25–30% of patients remain pharmaco-resistant in the general population of epilepsy patients. This percentage is higher in MS with chronic epilepsy and ranges from 39% [50] to 56% [2] according to various data and due to this factor, the combination of MS and epilepsy leads to faster disability [76]. If seizures appear

побічних явищ (у 55,5% пацієнтів) виникало при призначенні карбамазепіну порівняно з габапентином (17,0%) та ламотриджином (18,1%) [74]. Спостерігалась висока частота припинення прийому карбамазепіну при низьких дозах і навіть у 33,3% випадків вживання препарату імітувало рецидив РС. Ці дані перегукуються зі шведським дослідженням [2], в якому з'ясували, що карбамазепін є найбільш часто призначеним ПНП, але з низьким рівнем утримання на терапії (52%) через побічні явища препарату. Такий самий рівень (близько 50%) повідомляється для вальпроєвої кислоти і фенітоїну. Водночас так звані нові ПНП (ламотриджин, леветирацетам, габапентин) продовжували приймати 75% пацієнтів. Це свідчить про ліпшу переносимість цих ліків.

Напади можуть бути фармакорезистентними у пацієнтів з РС та хронічною епілепсією; проте прогноз досить хороший у пацієнтів, які мають спровоковані напади тільки під час рецидиву РС [75]. Як зазначалось вище, такі приступи (в межах 7 днів загострення РС) можна вважати гострими симптоматичними нападами і вони не потребують призначення ПНП. Коли ж починати лікування епілепсії у пацієнта з розсіяним склерозом? Згідно з доказовими рекомендаціями [58] негайний початок лікування ПНП після першого неспровокованого нападу при будь-якій етіології епілепсії зменшує ризик рецидиву протягом перших 2 років терапії, але не поліпшує довгостроковий (> 3х років) прогноз. Тому рекомендації клініцистів щодо негайного початку лікування ПНП після першого нападу мають ґрунтуватися на індивідуальній оцінці, яка зважає на ризик рецидиву проти побічних ефектів антиконвульсантів і враховувати бажання пацієнта.

Публікацій щодо ефективності лікування епілептичних нападів при РС вкрай мало і їхні результати суперечливі. Як відомо, в загальній популяції хворих на епілепсію 25-30% залишаються фармакорезистентними. При РС з хронічною епілепсією цей відсоток вищий і становить за різними даними від 39% [50] до 56% [2] і завдяки цьому чиннику поєднання РС та епілепсії призводить до швидшої інвалідації [76]. Якщо ж напади з'являються тільки під час загострень РС, то їх прогноз загалом вважається добрим [75]. Можливо це обумовлюється невеликими групами пацієнтів та різною частотою нападів у них. У світлі останніх

знань про запальний процес при епілепсії наголошується на можливості запобігання епілептогенезу за допомогою фактичного лікування РС, і це вагомий аргумент для швидшого початку лікування обох захворювань [37].

Для ілюстрації наведених даних наводимо клінічний випадок.

Пацієнтка О., жінка, 32 роки. Скарги на слабкість у ногах, заміління в них, епізоди запаморочення, загальну втому, періодичне похитування під час ходьби. Рідна тітка пацієнтки хворіє на розсіяний склероз з 30-ти річного віку, зараз прикута до інвалідного візка.

Анамнез хвороби. Перший епізод хвороби відбувся три роки тому (січень 2020), коли вперше втратила зір на праве око, і з'явився біль, коли ним рухала. Був діагностований ретробульбарний неврит. На МРТ головного мозку було виявлено 3 вогнища демієлінізації: два – перивентрикулярно біля передніх рогів бічних шлуночків двобічно і одне вогнище – в стовбурі мозку. Пацієнтці поставили діагноз клінічно ізольованого синдрому РС у вигляді ретробульбарного невриту правого ока. Після пульс-терапії метилпреднізолоном 1000 мг внутрішньовенно краплинно впродовж 5-ти днів стан пацієнтки поліпшився – зір відновився.

Через чотири місяці у пацієнтки вперше виник неспровокований епілептичний напад: відчула заміління лівої руки, її тонічне напруження, після чого втратила свідомість, впала, розвинулись тоніко-клонічні судоми. Через 3 дні виник сенсо-моторний напад з порушенням усвідомлення без переходу у двобічний тоніко-клонічний, а через тиждень – ще два таких приступи. Провели повторне МРТ. Зазначена поява нових вогнищ демієлінізації (Рис. 2).

ЕЕГ обстеження: на фоні періодичного сповільнення фонові активності зареєстровані епілептиформні порушення у вигляді гострих хвиль, комплексів «гостра-повільна хвиля» в лобно-центральному ділянках двобічно (Рис. 3).

Виникнення нападів розцінили як загострення демієлінізуючого процесу і встановили діагноз епілепсії згідно з визначенням ILAE [57]. Неврологічний статус: високі сухожилкові рефлекси з розширеними рефлексогенними

only during MS exacerbations, their prognosis is generally considered good [75]. Perhaps this is due to small groups of patients and different frequencies of seizures in them. In light of the latest data about the inflammatory process in epilepsy, the possibility of epileptogenesis prevention by actual treatment of MS is emphasized, and this is a strong argument for faster initiation of treatment for both diseases [37].

To illustrate the given data, we present a clinical case.

Patient O., female, 32 years old. Complaints of weakness and numbness in the legs, episodes of dizziness, general fatigue, and occasional wobbly gait. The patient's maternal aunt has been suffering from multiple sclerosis since the age of 30 and is currently confined to a wheelchair.

Medical history:

The first episode of the disease occurred three years ago (January 2020), when she lost vision in her right eye for the first time and experienced pain when moving it. Retrobulbar neuritis was diagnosed. MRI of the brain revealed 3 foci of demyelination: two – periventricular near the anterior horns of the lateral ventricles bilaterally and one focus – in the brainstem. The patient was diagnosed with clinically isolated MS syndrome in the form of retrobulbar neuritis of the right eye. After the pulse therapy with methylprednisolone 1000 mg IV for 5 days, the patient's condition improved – her vision was restored.

Four months later, the patient had her first unprovoked epileptic seizure: she felt numbness in her left arm, and tonic tension in the hand muscles, after which she lost consciousness, fell and developed tonic-clonic convulsions. After 3 days, a sensorimotor seizure reoccurred with a disturbance of awareness without transition to bilateral tonic-clonic, and a week later – two more such seizures. A follow-up MRI was performed. The appearance of new foci of demyelination was noted (Fig. 2).

EEG examination: in the settings of periodic slowing, epileptiform discharge (sharp waves, sharp-and-slow-wave complexes) were registered in the frontocentral areas bilaterally (Fig. 3).

Neurological status: high tendon reflexes with extended reflexogenic zones, bilateral Babins-

ki sign; intention when performing coordination tests from the upper and lower limbs bilaterally, swaying in Romberg's test. The patient received pulse therapy with methylprednisolone, and the ASM lamotrigine was prescribed with a dose titration of up to 200 mg per day. The MS treatment strategy was discussed with the patient, and the spectrum of DMT was introduced.

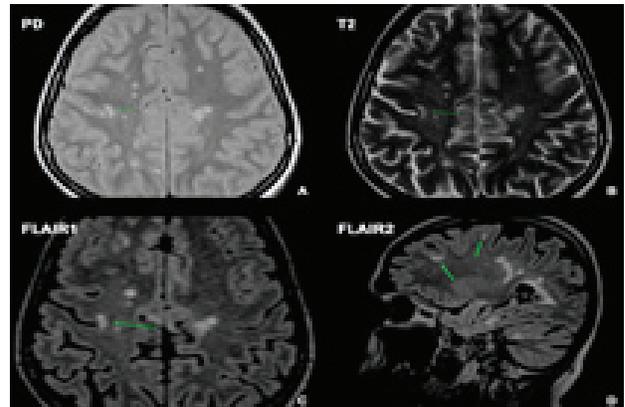


Figure 2. Foci of an irregular oval shape with clear contours, hyperintense MR signal on T2/FLAIR, and hypointense on T1 are visualized bilaterally juxtacortically, periventricularly in the white matter of the frontoparietal and temporal lobes, perpendicularly to the corpus callosum ("Dawson's fingers"), in the brainstem and cerebellar peduncles. Their maximum dimensions in the right parietal lobe are up to 10x9mm, and in the left parietal lobe – 14x8mm. Some of the periventricular foci of the right and left cerebral hemispheres have signs of diffusion restriction on the DWI/ADC map. The U-shaped, 9x6mm dimensions focus, marked by an arrow, is located juxtacortically on the right in the frontoparietal region and could be the seizure onset zone

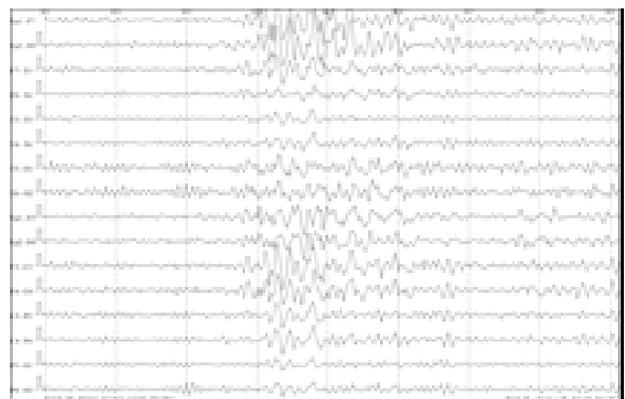


Figure 3. Patient O., female. 32 y.o. EEG performed immediately after the onset of epileptic seizures

Taking into account the activity of the pathological process, the family history, the appearance of a second exacerbation of MS within

зонами, двобічний симптом Бабінського; інтенція при виконанні координаторних проб з верхніх і нижніх кінцівок двобічно, похищення в позі Ромберга. Пацієнтка отримала пульс-терапію метилпреднізолоном і було призначено ПНП ламотриджин з титрацією дози до 200 мг на добу. З пацієнткою обговорили тактику лікування РС, ознайомили зі спектром ХМТ. Враховуючи активність патологічного процесу, обтяжений сімейний анамнез, появу другого загострення РС протягом року у вигляді прогресування РС і приєднання в структурі захворювання коморбідної епілепсії, пацієнтці було призначено рекомбінантне гуманізоване моноклональне антитіло проти CD 20 клітин – препарат окрелізумаб. Повторне EEG обстеження через 3 місяці (Рис. 4) не виявило епілептиформних розрядів.

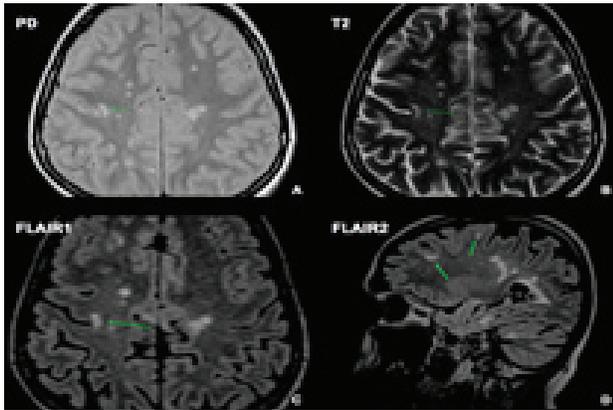


Рисунок 2. Вогнища неправильної овальної форми з чіткими контурами, гіперінтенсивного МР-сигналу на T2/FLAIR та гіпоінтенсивного на T1 візуалізуються двобічно юкстакортикально, перивентрикулярно в білій речовині лобно-тім'яних і скроневих часток, перпендикулярно мозолистому тілу («пальці Доусона»), а також у стовбурі та ніжках мозочка. Максимальні розміри в правійтім'яній частці до 10x9мм, в лівійтім'яній частці 14x8мм. Деякі з перивентрикулярних вогнищ правої та лівої півкулі головного мозку мають ознаки обмеження дифузії на DWI/ADC карті. Позначене стрілкою вогнище U-подібної форми, розміром 9х6мм, розташовується юкстакортикально праворуч в лобно-тім'яній області і може бути зоною початку нападів

Загострень РС, епілептичних нападів і клінічно значущих побічних явищ препаратів на початок 2023 року не спостерігалось. Пацієнтка перебуває під постійним наглядом невролога.

Цим клінічним випадком хочемо наголосити на важливості швидкого призначення ХМТ (окрелізумаб) одночасно з ПНП (ламотриджин) для досягнення ремісії двох коморбідних

захворювань. Епілептичні напади розвинулися під час загострення РС з появою нових юкстакортикальних вогнищ демієлінізації. Ламотриджин був призначений як препарат першої лінії вибору відповідно до типу епілептичних нападів і статі пацієнтки. Лікування було ефективним, що підтверджено клінічними даними та результатами EEG. Окрелізумаб не спричинив погіршення перебігу епілепсії.

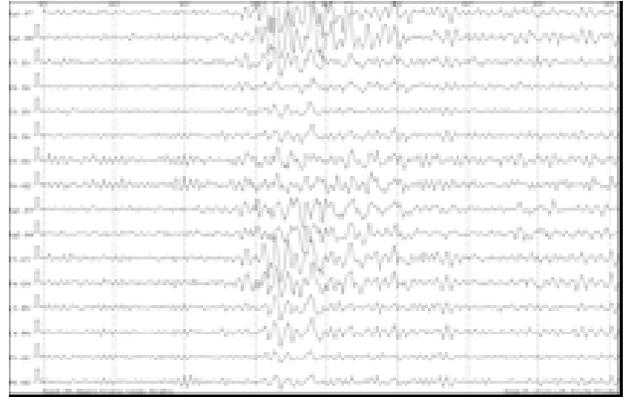


Рисунок 3. Пацієнтка О., жінка, 32 роки. EEG, проведена відразу після початку епілептичних нападів

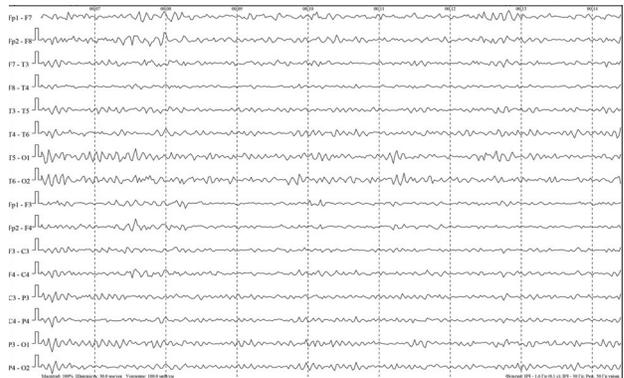


Рисунок 4. Пацієнтка О., жінка, 32 роки. EEG, проведена через три місяці після старту лікування ламотриджином і окрелізумабом

На підставі аналізу даних літератури останніх років можна дійти висновку, що питання патогенезу, клінічного перебігу, прогнозу, лікування подвійної патології (РС+епілепсія) остаточно не вирішені, а здебільшого навіть суперечливі.

Можна погодитись з думкою про існування двонаправленого зв'язку між розсіяним склерозом та епілепсією. Розглядається можливий асоційований патофізіологічний шлях.

a year with MS progression, and the addition of comorbid epilepsy to the structure of the disease, the patient was prescribed DMT – a recombinant humanized monoclonal antibody against CD 20 cells – the ocrelizumab drug. Follow-up EEG examination three months after (Fig. 4) did not reveal epileptiform discharges.

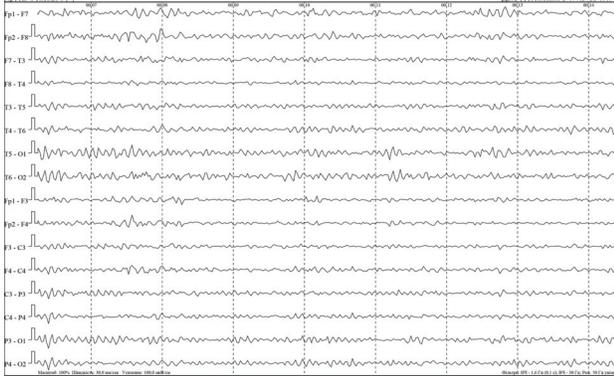


Figure 4. Patient O., female. 32 y.o. EEG performed three months after starting treatment with lamotrigine and ocrelizumab

MS exacerbations, epileptic seizures, and clinically significant side effects of drugs have not been observed by the beginning of 2023. The patient is under the constant supervision of a neurologist.

This clinical case allows us to emphasize the importance of the urgent prescription of DMT (ocrelizumab) simultaneously with ASM (lamotrigine) to achieve remission of two comorbidities. Epileptic seizures developed during MS exacerbation with the appearance of new juxtacortical demyelination foci. Lamotrigine was prescribed as the first-line drug of choice according to the type of epileptic seizures and the patient's gender. The treatment was effective, as confirmed by clinical data and EEG results. Ocrelizumab did not cause the worsening of epilepsy.

Based on the analysis of the literature data of the last years, we can conclude that issues of pathogenesis, clinical course, prognosis, and treatment of dual pathology (MS + epilepsy) are not finally resolved, and in most cases are even contradictory. We can agree with the opinion that there is a bidirectional relationship between multiple sclerosis and epilepsy. A possible associated pathophysiological pathway is considered. In multiple sclerosis, the combined gray and white matter lesions with inflammatory phenomena can affect epileptogenesis.

MS patients have individual profiles and inter-individual variability in epileptogenicity. This can explain the fact that no evidence-based recommendations for the treatment of these patients have been developed until now.

We postulate that the epileptic manifestation may mean a relapse or exacerbation of the demyelinating and inflammatory process in MS. In this case, over time, this paroxysmal condition can be integrated into the extended scale of the degree of disability. Epileptogenesis is an active process, and the ultimate unsolved issue is whether DMT in MS can prevent or mitigate the course of comorbid epilepsy. Based on literature data and our own experience, the following principles of epileptic seizure/epilepsy treatment in patients with MS can be proposed:

1. When prescribing treatment with DMT for patients with MS and epilepsy, some drugs from the group of monoclonal antibodies (ocrelizumab) and fingolimod (a modulator of sphingosine-1-phosphate receptors) may be preferred.
2. Beta interferons, glatiramer acetate, and natalizumab should not be recommended for patients with MS and epileptic seizures, especially those with unspecified paroxysmal episodes in the past and a possible family history of epilepsy.
3. The use of ASMs – sodium channel blockers, and hepatic enzyme inducers (carbamazepine, phenobarbital, benzonal, phenytoin) is not recommended in patients with MS and epilepsy, as they increase the risk of interaction with drugs for the treatment of MS, increase the risk of side effects, and decrease patient compliance.
4. Seizures that occur only during an MS exacerbation probably do not require long-term treatment. Therefore, in the event of epileptic seizures, a brain MRI with a contrast agent should be performed to rule out an exacerbation in such patients with a confirmed diagnosis of MS.
5. In general, the need to prescribe ASMs is chosen individually, taking into account all comorbidities.
6. ASMs are prescribed according to ILAE recommendations, in monotherapy, according to the type of epileptic seizures, giving preference to new-generation medications with minimum drug interactions: lamotrigine, levetiracetam, and gabapentin.

При РС поєднане ураження сірої та білої речовини з явищами запалення може вплинути на епілептогенез. Пацієнти з РС мають індивідуальні профілі та міжіндивідуальну мінливість епілептогенності. Цим можна пояснити той факт, що дотепер жодних обґрунтованих доказових рекомендацій щодо лікування цих пацієнтів розроблено не було.

Ми постулюємо, що епілептичний прояв може означати рецидив або загострення демієлінізуючого і запального процесу при РС. У такому випадку з часом цей пароксизмальний стан може інтегруватись у розширену шкалу ступеня інвалідності. Епілептогенез – це активний процес, і кінцево невирішеним питанням є те, чи може ХМТ при РС запобігти або пом'якшити перебіг коморбідної епілепсії. На підставі літературних даних і власного досвіду можна запропонувати такі принципи лікування епілептичних нападів/епілепсії у хворих на РС.

1. Призначаючи лікування хворим на РС та епілепсію препаратами ХМТ, перевагу можна надавати деяким засобам групи моноклональних антитіл (окрелізумаб) та фінголімоду – модулятору сфінгозин-1-фосфатних рецепторів.
2. Інтерферони бета, глатирамеру ацетат, наталізумаб не варто рекомендувати па-

цієнтам з РС та епілептичними нападами, особливо особам з неуточненими пароксизмальними епізодами в минулому та можливою сімейною історією епілепсії.

3. У хворих на РС та епілепсією не рекомендоване використання ПНП – блокаторів натрієвих каналів, індукторів печінкових ферментів (карбамазепін, фенобарбітал, бензонал, фенітоїн), оскільки вони підвищують ризик взаємодії з препаратами для лікування РС, підвищують ризик побічних дій і зменшують утримання пацієнтів на терапії.
4. Напади, що виникають тільки при загостренні РС, ймовірно, не потребують тривалого лікування. Тому таким пацієнтам з підтвердженим діагнозом РС у разі виникнення епілептичних нападів треба проводити МРТ головного мозку з контрастуванням для виключення загострення.
5. Загалом необхідність використання ПНП вирішується індивідуально з врахуванням всіх коморбідних станів.
6. ПНП призначають, згідно з рекомендаціями ILAE, у монотерапії, відповідно до типу епілептичних нападів, надаючи перевагу препаратам нового покоління з мінімальними лікарськими взаємодіями: ламотриджину, леветирацетаму, габапентину.

References

1. 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(4): 512-521. doi: 10.1111/epi.13709.
2. Dagiasi I, Vall V, Kumlien E, Burman J, Zelano J. Treatment of epilepsy in multiple sclerosis. *Seizure*. 2018; 58: 47-51. doi: 10.1016/j.seizure.2018.04.001.
3. Marrie RA, Cohen J, Stuve O, Trojano M, Sørensen PS, Reingold S, et al.. A systematic review of the incidence and prevalence of comorbidity in multiple sclerosis: overview. *Mult Scler J*. 2015; 21: 263–281. doi:10.1177/1352458514564491.
4. Marrie R.A., Reingold S., Cohen J., Stuve O., Trojano M., Sorensen P.S., Cutter G., Reider N. The incidence and prevalence of psychiatric disorders in multiple sclerosis: A systematic review. *Mult. Scler. J*. 2015; 21: 305–317. doi: 10.1177/1352458514564487.
5. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Stuve O, Sorensen PS, Cutter G, Reingold SC, Trojano M. A systematic review of the incidence and prevalence of autoimmune disease in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2015; 21(3): 282-293. doi: 10.1177/1352458514564490.
6. Nociti V, Romozzi M. Multiple Sclerosis and Autoimmune Comorbidities. *J Pers Med*. 2022; 12(11): 1828. doi: 10.3390/jpm12111828.
7. Hong Y, Tang HR, Ma M, Chen N, Xie X, He L. Multiple sclerosis and stroke: a systematic review and meta-analysis. *BMC Neurol*. 2019; 19: 1–11. doi: 10.1186/s12883-019-1366-7.
8. Wang L., Zhang J., Deng Z.R., Zu M.D., Wang Y. The epidemiology of primary headaches in patients with multiple sclerosis. *Brain Behav*. 2021; 11: e01830. doi: 10.1002/brb3.1830.
9. Mrabet S., Wafa M., Giovannoni G. Multiple sclerosis and migraine: Links, management and implications. *Mult. Scler. Relat. Disord*. 2022; 68: 104152. doi: 10.1016/j.msard.2022.104152.
10. Horton MK, Robinson SC, Shao X, Quach H, Quach D, Choudhary V, Bellesis KH, Dorin P, Mei J, Chinn T, Meyers TJ, Bakshi N, Marcus JF, Waubant E, Schaefer CA, Barcellos LF. A Cross-Trait, Mendelian

- Randomization Study to Investigate Whether Migraine Is a Risk Factor for Multiple Sclerosis. *Neurology*. 2023; 11: 10.1212/WNL.0000000000206791. doi: 10.1212/WNL.0000000000206791.
11. Hauer L., Perneczky J., Sellner J. A global view of comorbidity in multiple sclerosis: A systematic review with a focus on regional differences, methodology, and clinical implications. *J. Neurol.* 2021; 268: 4066–4077. doi: 10.1007/s00415-020-10107-y.
 12. Veauthier C. Sleep disorders in multiple sclerosis. Review. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2015; 15: 1–10. doi: 10.1007/s11910-015-0546-0.
 13. Foschi M, Rizzo G, Liguori R, Avoni P, Mancinelli L, Lugaresi A, et al.. Sleep-related disorders and their relationship with MRI findings in multiple sclerosis. *Sleep Med.* 2019; 56: 90–97. doi: 10.1016/j.sleep.2019.01.010.
 14. Carvalho T, Gomes C, Rodrigues A, da Motta C. Neuropathic pain, cognitive fusion, and alexithymia in patients with multiple sclerosis: Cross-sectional evidence for an explanatory model of anxiety symptoms. *J Clin Psychol.* 2023 Jan 18. doi: 10.1002/jclp.23483. Online ahead of print.
 15. Benedict RHB, Amato MP, DeLuca J, Geurts JGG. Cognitive impairment in multiple sclerosis: clinical management, MRI, and therapeutic avenues. *Lancet Neurol.* 2020 Oct;19(10):860-871. doi: 10.1016/S1474-4422(20)30277-5.
 16. De Meo E, Portaccio E, Giorgio A, Ruano L, Goretti B, Niccolai C, et al. Identifying the Distinct Cognitive Phenotypes in Multiple Sclerosis. *JAMA Neurol.* 2021; 78(4): 414-425. doi: 10.1001/jamaneurol.2020.4920.
 17. Gentile A, Mori F, Bernardini S, Centonze D. Role of amyloid- β CSF levels in cognitive deficit in MS. *Clin Chim Acta.* 2015; 449: 23–30. doi: 10.1016/j.cca.2015.01.035.
 18. Roy S, Drake A, Snyder S, Cline B, Khan A, Fuchs T, et al.. Preliminary investigation of cognitive function in aged multiple sclerosis patients: challenges in detecting comorbid Alzheimer’s disease. *Mult Scler Relat Disord.* 2018; 22: 52–56. doi: 10.1016/j.msard.2018.03.008.
 19. Arneth BM. Multiple Sclerosis and Schizophrenia. *Int J Mol Sci.* 2017; 18(8): 1760. doi: 10.3390/ijms18081760.
 20. Peterson MD, Lin P, Kamdar N, Marsack-Topolewski CN, Mahmoudi E. Physical and Mental Health Comorbidities Among Adults With Multiple Sclerosis. *Mayo Clin Proc Innov Qual Outcomes.* 2021; 6(1): 55-68. doi:10.1016/j.mayocpiqo.2021.11.004.
 21. Tettey P, Siejka D, Simpson S Jr, Taylor B, Blizzard L, Ponsonby AL, et al. Frequency of Comorbidities and Their Association with Clinical Disability and Relapse in Multiple Sclerosis. *Neuroepidemiology.* 2016; 46(2): 106-113. doi: 10.1159/000442203.
 22. Maric GD, Pekmezovic TD, Mesaros ST, Tamas OS, Ivanovic JB, Martinovic VN, et al. The prevalence of comorbidities in patients with multiple sclerosis: population-based registry data. *Neurol Sci.* 2021; 42(5): 1887-1893. doi: 10.1007/s10072-020-04727-5.
 23. Ehling R, Bsteh G, Di Pauli F, Hegen H, Auer M, Obermair K, et al. Rethinking the importance of paroxysmal and unusual symptoms as first clinical manifestation of multiple sclerosis: They do matter. *Mult Scler Relat Disord.* 2016; 9: 150-154. doi: 10.1016/j.msard.2016.07.014.
 24. Freiha J, Riachi N, Chalah MA, Zoghaib R, Ayache SS, Ahdab R. Paroxysmal Symptoms in Multiple Sclerosis-A Review of the Literature. *J Clin Med.* 2020; 9(10): 3100. doi: 10.3390/jcm9103100.
 25. Leube W. Ueber multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Nach Beobachtungen aus der Erlanger medicinischen Klinik. *Dtsch. Arch. Klin. Med.* 1871; 8: 1–29.
 26. Mirmosayyeb O, Shaygannejad V, Nehzat N, Mohammadi A, Ghajarzadeh M. Prevalence of Seizure/Epilepsy in Patients with Multiple Sclerosis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Prev Med.* 2021; 12: 14. doi: 10.4103/ijpvm.IJPVM_75_20.
 27. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C, et al. Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci.* 2017; 38(3): 399-406. doi: 10.1007/s10072-016-2803-7.
 28. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, et al. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler.* 2015; 21(3): 342-349. doi: 10.1177/1352458514564486.
 29. Benjaminsen E, Myhr KM, Alstadhaug KB. The prevalence and characteristics of epilepsy in patients with multiple sclerosis in Nordland county, Norway. *Seizure.* 2017; 52: 131-135. doi: 10.1016/j.seizure.2017.09.022.
 30. Schorner A, Weissert R. Patients With Epileptic Seizures and Multiple Sclerosis in a Multiple Sclerosis Center in Southern Germany Between 2003-2015. *Front Neurol.* 2019; 10: 613. doi: 10.3389/fneur.2019.00613.
 31. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: A nationwide population-based register study. *Neurology.* 2017; 89(24): 2462-2468. doi: 10.1212/WNL.0000000000004740.
 32. Foidelli T, Gastaldi M, Scaranzin S, Franciotta D, Savasta S. Seizures and myelin oligodendrocyte glycoprotein (MOG) antibodies: Two paradigmatic cases and a review of the literature. *Mult Scler Relat Disord.* 2020; 41: 102011. doi: 10.1016/j.msard.2020.102011.

33. Rayatpour A, Farhangi S, Verdagner E, Olloquequi J, Urena J, Auladell C, et al. The Cross Talk between Underlying Mechanisms of Multiple Sclerosis and Epilepsy May Provide New Insights for More Efficient Therapies. *Pharmaceuticals (Basel)*. 2021; 14(10): 1031. doi:10.3390/ph14101031.
34. Etemadifar M, Abtahi SH, Tabrizi N. Epileptic seizures in early-onset multiple sclerosis. *Arch Iran Med*. 2012; 15(6): 381-383.
35. Catenoux H, Marignier R, Ritleng C, Dufour M, Mauguière F, Confavreux C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler*. 2011; 17(1): 96-102. doi: 10.1177/1352458510382246.
36. Pack A. Is There a Relationship Between Multiple Sclerosis and Epilepsy? If So What Does It Tell Us About Epileptogenesis? *Epilepsy Curr*. 2018; 18(2): 95-96. doi:10.5698/1535-7597.18.2.95.
37. Bustuchina Vlaicu M. Epilepsy in multiple sclerosis as a network disease. *Mult Scler Relat Disord*. 2019; 36: 101390. doi: 10.1016/j.msard.2019.101390.
38. Filippi M, Bar-Or A, Piehl F, Preziosa P, Solari A, Vukusic S, et al. Multiple sclerosis. *Nat Rev Dis Primers*. 2018; 4(1): 43. doi: 10.1038/s41572-018-0041-4.
39. Radetz A, Mladenova K, Ciolac D, Gonzalez-Escamilla G, Fleischer V, Ellwardt E, et al. Linking Microstructural Integrity and Motor Cortex Excitability in Multiple Sclerosis. *Front Immunol*. 2021; 12: 748357. doi: 10.3389/fimmu.2021.748357.
40. Martínez-Lapiscina EH, Ayuso T, Lacruz F, Gurtubay IG, Soriano G, Otano M, et al. Cortico-juxtacortical involvement increases risk of epileptic seizures in multiple sclerosis. *Acta Neurol Scand*. 2013; 128(1): 24-31. doi: 10.1111/ane.12064.
41. Lie IA, Weeda MM, Mattiesing RM, Mol MAE, Pouwels PJW, Barkhof F, et al. Relationship Between White Matter Lesions and Gray Matter Atrophy in Multiple Sclerosis. A Systematic Review. *Neurology*. 2022; 98(15): e1562-e1573. doi: 10.1212/WNL.0000000000200006.
42. Drenthen GS, Backes WH, Aldenkamp AP, Vermeulen RJ, Klinkenberg S, Jansen JFA. On the merits of non-invasive myelin imaging in epilepsy, a literature review. *J Neurosci Methods*. 2020; 338: 108687. doi: 10.1016/j.jneumeth.2020.108687.
43. Sokic DV, Stojisavljevic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovic M, et al. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2001; 42(1): 72-79. doi: 10.1046/j.1528-1157.2001.48699.x.
44. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1993; 56(12): 1317-1320. doi: 10.1136/jnnp.56.12.1317.
45. Gambardella A, Valentino P, Labate A, Sibilia G, Ruscica F, Colosimo E, et al. Temporal lobe epilepsy as a unique manifestation of multiple sclerosis. *Can J Neurol Sci*. 2003; 30(3): 228-232. doi: 10.1017/s031716710000264x.
46. Neuß F, von Podewils F, Wang ZI, Süße M, Zettl UK, Grothe M. Epileptic seizures in multiple sclerosis: prevalence, competing causes and diagnostic accuracy. *J Neurol*. 2021; 268(5): 1721-1727. doi: 10.1007/s00415-020-10346-z.
47. Atmaca MM, Gurses C. Status Epilepticus and Multiple Sclerosis: A Case Presentation and Literature Review. *Clin EEG Neurosci*. 2018; 49(5): 328-334. doi: 10.1177/1550059417693732.
48. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs*. 2009; 23(10): 805-815. doi: 10.2165/11310900-000000000-00000.
49. Ooi S, Kalincik T, Perucca P, Monif M. The prevalence of epileptic seizures in multiple sclerosis in a large tertiary hospital in Australia. *Mult Scler J Exp Transl Clin*. 2021; 7(1): 2055217321989767. doi: 10.1177/2055217321989767.
50. Langenbruch L, Krämer J, Güler S, Möddel G, Geßner S, Melzer N, et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *J Neurol*.; 266(7): 1789-1795. doi: 10.1007/s00415-019-09332-x.
51. Manford MR. Multiple sclerosis and other acquired demyelinating diseases. In: Shorvon SD, Andermann F, Guerrini R, editors. *The Causes of Epilepsy: Common and Uncommon Causes in Adults and Children*. New York, USA: Cambridge University Press; 2011: 607-611.
52. Beghi E, Carpio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sander JW, et al. Recommendation for a definition of acute symptomatic seizure. *Epilepsia*. 2010; 51(4): 671-675. doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
53. Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ, MacManus DG, Rudge P, Kendall BE, et al. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology*. 1990; 40(2): 229-235. doi: 10.1212/wnl.40.2.229.
54. Zelano J. Recurrence risk after a first remote symptomatic seizure in adults: Epilepsy or not? *Epilepsia Open*. 2021; 6(4): 634-644. doi: 10.1002/epi4.12543.
55. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Risk of epilepsy after a single seizure in multiple sclerosis. *Eur J Neurol*. 2018; 25: 854-860. doi: 10.1111/ene.13618.

56. Moreau T, Sochurkova D, Lemesle M, Madinier G, Billiar T, Giroud M, et al. Epilepsy in patients with multiple sclerosis: radiological-clinical correlations. *Epilepsia*. 1998; 39(8): 893-896. doi: 10.1111/j.1528-1157.1998.tb01187.x.
57. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia*. 2014; 55(4): 475-482. doi: 10.1111/epi.12550.
58. Krumholz A, Wiebe S, Gronseth GS, Gloss DS, Sanchez AM, Kabir AA, et al. Evidence-based guideline: Management of an unprovoked first seizure in adults: Report of the Guideline Development Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology*. 2015; 84(16): 1705-1713. doi: 10.1212/WNL.0000000000001487.
59. Filippi M, Preziosa P, Banwell BL, Barkhof F, Ciccarelli O, De Stefano N, et al. Assessment of lesions on magnetic resonance imaging in multiple sclerosis: practical guidelines. *Brain*. 2019; 142(7): 1858-1875. doi:10.1093/brain/awz144.
60. Salim AA, Ali SH, Hussain AM, Ibrahim WN. Electroencephalographic evidence of gray matter lesions among multiple sclerosis patients: A case-control study. *Medicine (Baltimore)*. 2021; 100(33): e27001. doi: 10.1097/MD.00000000000027001.
61. Zare M, Norouzi R, Shayegannejad V, Ashtari F, Ghasemi M, Tavahen H, et al. Seizure in Iranian patients with multiple sclerosis. *J Res Med Sci*. 2013; 18(7): 558-560.
62. Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, De Luca A, Pizzini FB, Ricciardi GK, et al. Epilepsy in multiple sclerosis: The role of temporal lobe damage. *Mult Scler*. 2017; 23(3): 473-482. doi: 10.1177/1352458516651502.
63. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia*. 2008; 49(6): 948-953. doi: 10.1111/j.1528-1167.2008.01565.x.
64. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet*. 1990; 336(8726): 1267-1271. doi: 10.1016/0140-6736(90)92959-l.
65. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, Romualdi C, Atzori M, Rinaldi F, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012; 83(1): 49-54. doi: 10.1136/jnnp-2011-300414.
66. Mahamud Z, Burman J, Zelano J. Prognostic impact of epilepsy in multiple sclerosis. *Mult Scler Relat Disord*. 2020; 38: 101497. doi: 10.1016/j.msard.2019.101497.
67. Martinez-Juarez IE, Lopez-Meza E, Gonzalez-Aragon Mdel C, Ramirez-Bermudez J, Corona T. Epilepsy and multiple sclerosis: Increased risk among progressive forms. *Epilepsy Res*. 2009; 84(2-3): 250-253. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2009.01.009.
68. Striano P, Striano S, Carrieri PB, Boccella P. Epilepsia partialis continua as a first symptom of multiple sclerosis: electrophysiological study of one case. *Mult Scler*. 2003; 9(2): 199-203. doi: 10.1191/1352458503ms866sr.
69. Jain J, Son M, Debicki DB, Jog M, Casserly CS, Burneo JG, et al. Epilepsia partialis continua in relapsing-remitting multiple sclerosis: A possible distinct relapse phenotype. *Clin Neurol Neurosurg*. 2021; 213: 107099. doi: 10.1016/j.clineuro.2021.107099.
70. Haider L, Prados F, Chung K, Goodkin O, Kanber B, Sudre C, et al. Cortical involvement determines impairment 30 years after a clinically isolated syndrome. *Brain*. 2021; 144(5): 1384-1395. doi: 10.1093/brain/awab033.
71. Abkur TM, Kearney H, Hennessy MJ. Refractory epilepsy following natalizumab associated PML. *Mult Scler Relat Disord*. 2018; 20: 1-2. doi: 10.1016/j.msard.2017.12.004.
72. Paudel YN, Angelopoulou E, Piperi C, Gnatkovsky V, Othman I, Shaikh MF. From the Molecular Mechanism to Pre-clinical Results: Anti-epileptic Effects of Fingolimod. *Curr Neuropharmacol*. 2020; 18(11): 1126-1137. doi:10.2174/1570159X18666200420125017.
73. Anderson G, Rodriguez M. Multiple sclerosis, seizures, and antiepileptics: role of IL-18,IDO, and melatonin. *Eur J Neurol*. 2011; 18(5): 680-685. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03257.x.
74. Solaro C, Bricchetto G, Battaglia MA, Messmer Uccelli M, Mancardi GL. Antiepileptic medications in multiple sclerosis: adverse effects in a three-year follow-up study. *Neurol Sci*. 2005; 25(6): 307-310. doi: 10.1007/s10072-004-0362-9.
75. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci*. 2003; 24(5): 322-328. doi: 10.1007/s10072-003-0183-2.
76. Grothe M, Ellenberger D, von Podewils F, Stahmann A, Rommer PS, Zettl UK. Epilepsy as a predictor of disease progression in multiple sclerosis. *Mult Scler*. 2021; 28(6): 942-949. doi: 10.1177/13524585211046739.
77. De Jong HJI, Kingwell E, Shirani A, Tervaert JWC, Hupperts R, Zhao Y, et al. Evaluating the safety of β -interferons in MS. *Neurology*. 2017; 88: 2310-2320.
78. Magyari M, Sorensen PS. Comorbidity in Multiple Sclerosis. *Front Neurol*. 2020; 11: 851. doi: 10.3389/fneur.2020.00851.