



MULTIPL SKLEROZDA EPİLEPTİK NÖBETLER

MULTIPLE SCLEROSIS AND EPILEPSY

Rabia Gökçen Gözübatık Çelik^{1*}, Mesrure Köseoğlu¹

¹Sağlık Bilimleri Üniversitesi, Bakırköy Prof Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Nöroloji Bölümü, İstanbul, Türkiye

ORCID ID: Rabia Gökçen Gözübatık Çelik: 0000-0002-8186-8703; Mesrure Köseoğlu: 0000-0003-0469-0064

***Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Rabia Gökçen Gözübatık Çelik. e-posta / e-mail: gokcen3@hotmail.com

Geliş Tarihi / Received: 11.05.2020

Kabul Tarihi / Accepted: 27.05.2020

Yayın Tarihi / Published: 05.06.2020

Öz

Amaç: Epilepsi nöbeti Multipl Skleroz'un (MS) nadir bir prezentasyonudur. Bu çalışmada nöbetlerin MS'in seyri ile olan ilişkilerini, rekürren nöbetleri tetikleyebilecek faktörleri, status epileptikus prevalansını ve buna bağlı olarak epilepsi tedavisini başlama yada sürdürmedeki öngörümüzün oluşmasını amaçladık.

Yöntem: MS tanılı 995 hastadan epilepsi nöbeti geçiren 56'sı çalışmaya dahil edildi. Hastaların sosyodemografik verileri, hastalık süresi, MS atak sıklığı, nöbet sıklığı, elektroensefalografi bulguları, EDSS skorları Microsoft Office Excel'e kaydedildi.

Bulgular: Hastaların çoğu [%68'i (n:38)] kadındı. Ortalama yaş 28±10,5yıldı (min-max:18-61yıl). MS'in ilk atağı nöbet olan hasta 5 (%9) kişi idi. MS tipi ile nöbet varlığı açısından bir fark izlenmedi ($p>0,05$). Nöbet tipleri ile ortalama EDSS skoru ve MS atak sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuca varılmadı ($p>0,05$). 56 hastanın %63'ünde (n:35) rekürren nöbetler izlendi. 21 kişi ise 4 yıl boyunca tekrar nöbeti olmadı. Rekürren nöbet açısından CIS/RRMS olma ve ailede epilepsi öyküsü rekürren nöbetler için risk faktörleriydi ($p<0,05$). Rekürren nöbeti olanların 14 (%40)'ü interferon veya azatiopürin tedavileri; tek nöbeti olanların 8'i (%38) diğer oral MS-tedavilerini kullanmakta olup tedavi ve rekürren nöbet arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,301$).

Sonuç: Rekürren nöbet için risk faktörlerini taşıyan MS hastalarının uygun antiepileptik tedaviye başlanarak takiplerinin yapılması önemlidir.

Anahtar Kelimeler: Epilepsi, multipl skleroz, rekürren nöbet, risk faktörleri

Abstract

Objective: Seizure is a rare presentation of Multiple Sclerosis (MS) patients. We aimed to establish the relationship between seizures and the course of MS, the factors that may trigger recurrent seizures, the prevalence of status epilepticus, and accordingly, our prediction to start or continue epilepsy treatment.

Methods: Fifty-six of 995 MS patients who had epileptic seizures were included. Sociodemographic data, disease duration, MS attack frequency, seizure frequency, electroencephalography, EDSS scores were recorded in Microsoft Office Excel.

Results: Most of the patients [68% (n:38)] were women. The mean age was 28 ± 10.5 years (min-max: 18-61 years). In 5 patients (9%), seizure had a first MS attack. There was no difference between MS type and seizure ($p>0.05$). No significant result was obtained when the types of seizures were compared in terms of mean EDSS score and MS attack frequency ($p>0.05$). Recurrent seizures were observed in 63% (n: 35) of 56 patients. 21 people did not have seizures again for 4 years. In terms of recurrent seizures, being CIS / RRMS and family history of epilepsy were risk factors for recurrent seizures ($p<0.05$). 14 (40%) using interferon or azathioprine in those with recurrent seizures; 8 of them (38%) were using other oral-MS-therapy only, and no significant relationship was observed between treatment and recurrent seizures ($p=0.301$).

Conclusion: It is important to follow-up with appropriate antiepileptic treatment of MS patients who carry risk factors for recurrent seizures. Epilepsy has no role in MS prognosis.

Keywords: Epilepsy, multiple sclerosis, recurrent seizure, risk factors

Giriş

Multiple Skleroz (MS) santral sinir sisteminin kronik enflamatuvar demiyelinizan hastalığıdır. Sıklıkla genç yaşta kadınları etkilediği için gençlerde en fazla özürüllüğe neden olan nörolojik hastalıkların başında yer alır. Epilepsi ise beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan klinik bir durumdur.¹ MS ve epilepsi birlikteliği klinikte nadiren gözlenen bir durumdur.² Etyopatogenezi hala araştırılmaktadır. Yapılan çalışmalar doğrultusunda günümüzde MS'in sadece serebral korteksin beyaz maddesinin bir hastalığı olmadığı, aynı zamanda gri maddeyi de etkilediği ve beyin bu bölümündeki atrofi ve lezyonların eskiden bilindiğinin aksine daha fazla rolü olduğu tespit edilmiştir.^{3,4} Son yıllarda yapılan birçok çalışma beyin iltihabının nöronal uyarılabilirlik ve epileptogenezi önemli bir rol oynadığını göstermiştir.^{5,6} Epileptiform aktivitenin ise kan-beyin bariyerinin bozulmasıyla kolaylaşmış olabileceği hipotez edilir.⁷ Ancak her MS hastasında (lezyon yükü fazla da olsa) epilepsi izlenmemektedir.⁸ Bu durum nörodejeneratif süreçlere bağlı nöral ağ uyarılabilirliğinin azalması ve bu da yaygın bir nöron kaybına yol açması şeklindeki psödoadaptasyon mekanizması ile açıklanmaya çalışılmıştır.⁹ Ancak bu iki hastalığın birlikteliğini açıklayacak bir mekanizma hala net değildir. Veriler doğrultusunda bu mekanizmalar kortikal ve subkortikal demiyelinizan plakların yarattığı hasar, reaktif gliozis, ödem ve Na⁺K⁺ATPaz enzim aktivitesine bağlı hasarla nöbet gelişimine neden olduğu şeklinde özetlenebilir.

MS ve epilepsi birlikteliği ile ilgili olarak olgu sunumları şeklinde bilgi paylaşımları yayınlanmıştır. Ülkemizde MS hastalarının rekürren nöbetlerini tetikleyen durumları, nöbetlerin olası özürüllüğe etkisini inceleyen bir araştırma bulunmamaktadır.

Biz de bu araştırma ile MS'in nadir bir presentasyonu yada birlikteliği olan epileptik nöbetlerin MS hastalarının demografik, klinik ve laboratuvar özellikleriyle ve MS'in seyri ile olan ilişkilerini, rekürren nöbetleri tetikleyebilecek faktörleri, status epileptikus (SE) prevelansını ve buna bağlı olarak epilepsi tedavisine başlama yada tedaviyi sürdürmedeki öngörümüzün oluşmasını amaçladık.

Yöntem

Hastanemiz MS polikliniğinden 2016-2020 yılları arasında düzenli takibe gelen 995 hasta retrospektif olarak tespit edildi. Bu hastalardan tanı ve/veya takiplerinde epilepsi nöbeti geçiren 56 hasta ayrıca detaylandırıldı. Hastaların MS tanısı revise Mc-Donald 2017 kriterleriyle, epilepsi tanısı ise ILAE 2017 kriterleriyle koyuldu.^{10,11} Epilepsi nöbetleri de Fisher ve ark. düzenlediği sınıflamaya göre fokal nöbet, jeneralize nöbet ve sınıflandırılmayan nöbetler şeklinde ayrıldı.¹² Epileptik nöbet nedeniyle 24 saat içinde hastaneye başvuran hastaların ilk 48 saat içinde yapılan kranyal Magnetik Rezonans Görüntüleme (MRG)'de kontrast tutan en az bir lezyonu olanlar 'MS atak ilişkili nöbet' şeklinde değerlendirildi.

MS hastalarının hepsine lomber ponksiyon yapılmış olup, beyin omurilik sıvısında oligoklonal bant bakılması dahil tüm ayırıcı tanıları araştırılarak kesin demiyelinizan hastalık tanısı konuldu. Epilepsi nöbeti geçiren MS hastalarının demografik verileri, hastalık süresi, MS atak sıklığı, nöbet sıklığı, interiktal elektroensefalografi (EEG) bulguları, Expanded Disability Status Scale (EDSS) skorları Microsoft Office Excel'e kaydedildi.

Kriterleri karşılamayan hastalar, diğer demiyelinizan hastalıklar, lökoensefalopatiler, ensefalitler, beyin tümörleri, kafa travmasına veya enfeksiyon ve/veya metabolik duruma bağlı provoke nöbetler, MS tedavisi yan etkisi nedeniyle oluşan nöbetler, çalışmaya dahil edilmedi.

İstatistik analizinde SPSS-18 programı kullanıldı, Chi-Square tests uygulandı. İstatistiksel anlamlılık $p < 0,05$ olarak kabul edildi.

Çalışmamız için ilgili birimden 07.02.2017 tarihinde 617 karar numarası ile etik kurul izni alınmıştır.

Bulgular

Hastanemize 2016-2020 yılları arasında düzenli takibe gelen ve kesin MS tanısı konulan 995 hastadan en az bir kez epilepsi nöbeti geçiren 56 hasta (%5,6) çalışmaya dahil edildi. Hastaların çoğu [%68'i (n:38)] kadındı. Hastaların ortalama yaşı $28 \pm 10,5$ yıldır (min-max:18-61yıl). MS açısından, hastalık başlangıç yaşı $23 \pm 3,9$ yıl (min-max: 18-53yıl), MS için ortalama hastalık süresi $7 \pm 10,4$ yıl (min-max:3 ay-21yıl) olarak hesaplandı. Hastaların 4'ü (%7) klinik izole sendrom (CIS), 21'i (%37,5) relapsing remitting multipl skleroz (RRMS), 26'sı (%46,5) sekonder progresif multipl skleroz (SPMS), 5'i (%9) primer progresif MS (PPMS) di. 56 hastanın ortalama MS-atak sıklığı $1,0 \pm 1,5$ adet/yıldır. Ortalama EDSS skoru $3,5 \pm 2,5$ idi. (Çizelge 1).

Çizelge 1. Hastaların demografik özellikleri

Cinsiyet(n)	Kadın	38
	Erkek	18
Yaş(yıl) (ortalama±SD)		28,0±10,5
Ortalama MS başlangıç yaşı (yıl) (ortalama±SD)		23,0±3,9
Ortalama Hastalık Süresi (ortalama±SD)		7,0±10,4
MS tipleri(n)	CIS	4
	RRMS	21
	SPMS	26
	PPMS	5
Ortalama EDSS(±SD)		3,5±2,5
Ortalama Atak sayısı (adet/yıl)(±SD)		1,0±1,5
Ortalama Nöbet Başlangıç yaşı (yıl) (ortalama±SD)		18±9
Epilepsi Hastalık Süresi (ay) (ortalama±SD)		24,6±17,4
Nöbet Tipi (n)	Fokal	45
	Jeneralize	9
	sınıflandırılmayan	2

SD:Standart Sapma

Hastalar progresif olan ve olmayanlar şeklinde iki gruba ayrıldı. Progresif formlar (PPMS ve SPMS) ile diğer grup (CIS ve RRMS) karşılaştırıldığında MS tipi ile nöbet varlığı açısından bir fark izlenmedi ($p > 0,05$).

MS tedavileri açısından bakıldığında 56 hastanın 8'i interferon (INF) veya glatiramer asetat, 13'ü birinci basamak oral tedaviler, 17'si ikinci basamak oral tedavi, 12'si azatiopürin ve 6'sı (hepsi progresif form) herhangi bir hastalık modifiye edici tedavi (DMT) almamaktaydı.

Epilepsi açısından incelendiğinde, hastaların ortalama nöbet başlangıç yaşı $28,0 \pm 9,0$ yıl (min-max:18-59) idi. Epilepsi hastalık süresi ise ortalama $24,6 \pm 17,4$ aydır (min-max:1 ay-5 yıl) Hastaların %80' inde fokal başlangıçlı nöbet izlenirken,

%15 'inde jeneralize tonik ve/veya tonik klonik nöbetler, %5 'inde de sınıflandırılmayan nöbetler izlendi (Çizelge 1). Nöbet tipleri ile ortalama EDSS skoru ve MS atak sıklığı açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir sonuca varılmadı ($p>0,05$).

MS tanısı öncesinde, hiçbir hastanın özgeçmişinde epilepsi tanısı yoktu. Ailede epilepsi anamnezi olan 19 kişi (19/56, %33,9) mevcuttu. MS açısından ilk klinik prezentasyonu nöbet olan 5 kişi (%9) varken, MS başlangıç semptomu olarak en sık sensöryel bulgular (%55) gözlemlendi.

MS ve nöbeti olan 56 hastanın klinik takiplerinde 12 'sinin (%21,4) status epileptikus (SE) geçirdiği tespit edildi. Bu hastaların 5'inde antiepileptik tedaviyi aksatma veya hiç antiepileptik ilaç kullanmamaya bağlı SE geçirdikleri dikkati çekti. Ailesinde epilepsi öyküsü olan 19 hastanın 9'unda (%47,3) klinik takipte en az bir kez SE tanısı aldığı izlenirken geriye kalan 37 hastadan 3'ünde (%8,1) SE olduğu gözlemlendi. Bu oranlar ailede epilepsi varlığı lehine anlamlıydı ($p=0,001$). SE geçiren ve geçirmeyen gruplar kullandıkları MS tedavileri (interferonlar, azatiopürin, teriflunamid, dimetilfumarat, fingolimod) açısından karşılaştırıldığında anlamlı bir ilişki saptanmadı ($p=0,157$).

Ellialtı hastanın %63'inde (n:35) rekürren nöbetler izlendi. 21 kişi ise 4 yıl boyunca tekrar nöbeti olmadı. Hastalar detaylandırıldığında rekürren nöbeti olan 35 hastanın 26'inde (%74,2) MS atağı ile ilişkili epileptik nöbet izlenirken, tek nöbeti olan grupta (n:21) da bu oran %32 idi (n:6). Bu durum istatistiksel olarak anlamlılık gösterdi ($p\leq 0,001$).

Ayrıca, progresif MS (n:31) grubu ve progresif MS olmayan (n:25) (RRMS/CIS) iki grup rekürren nöbet açısından karşılaştırıldığında, RRMS/CIS grubunda nöbet rekürrensi anlamlı olarak fazlaydı (sırasıyla n: 19 ve n:10; $p=0,013$). Bunun dışında cinsiyet, hastalık süresi, ortalama EDSS puanları açısından rekürren nöbet grubu ile tek nöbet grubu arasında anlamlılık izlenmedi ($p>0,05$).

Rekürren nöbeti olan (n:35) ve tek nöbeti olan (n:21) MS hastaları interferonlar, veya azatiopürin kullananlar ve diğer oral DMT kullananlar (teriflunamid, dimetilfumarat, fingolimod) şeklinde karşılaştırıldı. Rekürren nöbeti olanlarda interferon veya azatiopürin kullanan 14 (%40); tek nöbeti olanlarda diğer oral tedavileri kullanan 8 (%38) hasta olup tedavi ve rekürren nöbet arasında anlamlı bir ilişki izlenmedi ($p=0,182$).

Hastaların laboratuvar bulguları incelendiğinde, %62,5 (n:35) 'da EEG patolojik iken 21 hastanın EEG tetkiki normaldi. EEG bulguları ile MS tipi karşılaştırıldığında da istatistiksel anlamlılık izlenmedi ($p>0,05$). Hastaların EEG bulguları ile MS atak sıklığı açısından karşılaştırıldığında da anlamlılık gösteren bulguya rastlanmadı ($1,3\pm 0,5$ ve $1,2\pm 0,4$; $p>0,05$). Ayrıca aynı iki alt grup açısından ortalama EDSS skorları değerlendirildiğinde de anlamlılık tespit edilmedi. ($3,0\pm 2,0$ ve $2,5\pm 1,5$; $p>0,05$).

Tartışma

Çalışmamızda, nöbet geçiren MS hastalarının ailelerinde epilepsi öyküsü olanların status epileptikus açısından yüksek risk taşıdığı; rekürren nöbetler açısından ise progresif olmayan MS grubunun progresif MS'e göre daha yüksek risk taşıdığı anlamlılık düzeyinde tespit edildi.

Literatür incelendiğinde MS hastalarında epilepsi/ epileptik nöbet prevalansı farklı oranlarla bildirilmiştir. Bu oranlar %1,5-7,8 arasında değişmektedir.¹³ Literatürdeki farklı oranlar çalışmaların metodoloji farklılıkları ile açıklanabilir. Örneğin bazı çalışmalarda sistemdeki tanı kodları temel

alınarak prevalans bildirilmiştir.^{14,15} Bu tutarsızlık için bir diğer açıklama ise benzer çalışma tasarımına sahip bazı çalışmalarda, interferonlar, glatiramer asetat, azatiopürin ve steroidler gibi daha eski MS ilaçlarının uygulandığı 1990'lara dayanan hasta gruplarının olduğu söylenebilir. Özellikle dimetilfumarat olmak üzere yeni DMT'lerin epileptogenezi baskılayabileceği de hipotez edilmiştir.¹⁶ Araştırmamızda 995 düzenli takibe gelen MS tanılı hastalardan %5,6'sına epilepsi tanısı koyulmuş olup bu oranın literatürle uyumlu olduğu gözlemlendi. Ancak, hipotezi göz önüne aldığımızda çalışmamızda rekürren nöbet riskleri açısından interferon veya azatiopürin kullananlar (n:8) ve diğer oral MS tedavileri (n:20) kullanan hastalar açısından anlamlı bir ilişki gözlenmemiştir ($p>0,05$).

Sonuçlarımızda MS ve epileptik nöbeti olanların daha çok kadın cinsiyette olduğu, hem MS hastalık başlangıç yaşı, hem epilepsi başlangıç yaşı hem de hastaların ortalama yaşları açısından literatürle benzer özellik göstermekteydi.^{15,17}

MS ve epilepsinin incelendiği yakın tarihte yapılan tek bir çalışmada PPMS'lilerde epilepsi daha fazla olduğu bildirilmiştir.¹⁵ Bizim sonuçlarımızda da MS tipi ve epilepsi varlığı ilişkisi anlamlılığa ulaşmamıştır. Sonuçlarımıza benzer özellikte literatürde de bir çok çalışmada MS hastalarında fokal nöbetlerin daha fazla olduğu bildirilmiştir.^{17,18}

İlk atağı nöbet olan MS nadir görülmektedir ve olgu serileri sunumlarında epileptik nöbetin MS'in ilk semptomu olması çok farklı oranlarda (%5,9–7,3) bildirilmiştir.^{19,20} Ek olarak, Almanların yaptığı iki ayrı çalışmada MS'de SE geçirme oranlarının %13,6 ve %9,7 şeklinde iki farklı sonuç olarak belirtilmiştir.^{17,18} Sonuçlarımız literatürden biraz daha yüksek olup, 56 MS hastasının 5'inde (%9) MS'in ilk klinik prezentasyonun epileptik nöbet olduğu ve SE'nin ise %21,4 oranında görüldüğü tespit edilmiştir. Antiepileptik tedaviyi düzensiz kullanım nedeniyle çalışmamızda hastaların SE oranının literature göre daha yüksek olduğu söylenebilir. Bunun yanısıra ailede epilepsi öyküsü varlığı, MS ve epilepsi birlikteliğinde SE geçirmek için bir risk faktörü olduğu saptanmıştır ($p=0,001$).

Yapılan çalışmalarda özellikle MS ataklarıyla ilişkili olarak nöbetlerin tekrarladığı bildirilmiştir.^{15,17} Sonuçlarımız da literatürle uyumlu şekilde MS hastalarının %63'ünde nöbet tekrarının olduğu ve bu nöbetlerin özellikle MS atakları ile ilişkilendirildiği istatistiksel anlamlılık düzeyinde tespit edilmiştir. Ayrıca PPMS hastalarında nöbet rekürrensini daha fazla olduğunu bildiren yayınlar olmasına karşın çalışmamızda progresif olmayan MS grubunda nöbet tekrarı anlamlılık düzeyinde daha fazla gözlenmiş, progresif formlarda rekürrensin azaldığı saptanmıştır ($p=0,013$). Bu durum nörodejenasyon artışı ile epileptogenezin etkilenerek nöbet çıkarma potansiyellerinin azaldığı ve bu şekilde rekürren nöbetlerin progresif form MS 'de daha az görüldüğü şeklinde hipotez edilebilir. Ayrıca yine literatürle uyumlu olarak hastaların sosyodemografik, laboratuvar (EEG) ve EDSS bulgularını ile rekürren nöbet açısından herhangi bir ilişki izlenmemiştir (Hastaların interiktal EEG leri değerlendirilmiştir).^{15,17,18}

Sonuç

Sonuç olarak, CIS/RRMS hasta grubunda ve ailesinde epilepsi hikayesi olan hastalar nöbet rekürrensi ve SE açısından daha risklidir. Bu nedenle antiepileptik tedavinin başlanması ve daha uzun süre ile kullanımı için hasta dikkatli takip edilmelidir. Çalışmamız bu konuda ülkemizde yapılan ilk çalışma özelliği göstermektedir.

Çıkar Çatışması Beyanı

Yazarlar arasında çıkar çatışması tarif eden herhangi bir kişi bulunmamaktadır.

Etik Onay/Hasta Onamı

Çalışmamız için Sağlık Bilimleri Üniversitesi Bakırköy Prof Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi Etik Kurulu'ndan 07.02.2017 tarihinde 617 karar numarası ile etik kurul izni alınmıştır.

Maddi Destek

Bu çalışmada herhangi bir fon veya destekten yararlanılmamıştır.

Yazar Katkıları

RGĞÇ, MK: Fikir; RGGÇ: Tasarım; MK: Denetleme.

Kaynaklar

1. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, et al. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia*. 2005;46(4): 470-472.doi.org/10.1016/j.epilepsyres.2017.11.015.
2. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, et al. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2012;83(1):49-54. doi:10.1136/jnnp-2011-300414.
3. Compston A, Coles A. Multiple sclerosis. *Lancet*. 2008; 372:1502-1517.
4. Geurts JJ, Bö L, Pouwels PJ, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined post-mortem MR imaging and histopathology. *Am J Neuroradiol*. 2005; 26:572-577.
5. Aarli JA. Epilepsy and the immune system. *Arch Neurol*. 2000; 57(12):1689-1692.
6. Amhaoul H, Staelens S, Dedeurwaerdere S. Imaging Brain Inflammation in Epilepsy. *Neuroscience*. 2014; 24:238-252. doi:10.1016/j.neuroscience.2014.08.044.
7. Ransohoff RM, Perry VH. Microglial physiology: unique stimuli, specialized responses. *Annu Rev Immunol*. 2009; 27:119-145.
8. Rocca MA, Amato MP, De Stefano N, et al. Clinical and imaging assessment of cognitive dysfunction in multiple sclerosis. *The Lancet Neurology*. 2015; 14: 302-317. doi:10.1016/S1474-4422(14)70250-9.
9. Liu Z, Pardini M, Yaldizli Ö, et al. Magnetization transfer ratio measures in normal-appearing white matter show periventricular gradient abnormalities in multiple sclerosis. *Brain*. 2015; 138, 1239-1246. doi:10.1093/brain/awv065.
10. Thompson AJ, Banwell BL, Barkhof F, et al. Diagnosis of multiple sclerosis: 2017 revisions of the McDonald criteria. *Lancet Neurol*. 2018; 17:162-173. doi:10.1016/S1474-4422(17)30470-2.
11. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G, et al. ILAE classification of epilepsies: position paper on the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58:512-521. doi:10.1111/epi.13709.
12. Fisher RS, Cross JH, French JA, et al. Operational classification of seizure types by the International league against epilepsy. Position Paper of the ILAE commission for classification and terminology. *Epilepsia*. 2017; 58:522-530. doi:10.1016/j.yebeh.2017.03.022.
13. Lund C, Nakken KO, Edland A, Celius EG. Multiple sclerosis and seizures: Incidence and prevalence over 40 years. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2014; 130: 368-373. doi:10.1111/ane.12276.

14. Burman J, Zelano J. Epilepsy in multiple sclerosis: a nationwide population-based register study. *Neurology*. 2017; 89:2462-2468. doi:10.1212/WNL.0000000000004740.
15. Langenbruch L, Krämer J, Güler S, et al. Seizures and epilepsy in multiple sclerosis: epidemiology and prognosis in a large tertiary referral center. *Journal of Neurology*. 2019; 266:1789-1795. doi:10.1007/s00415-019-09332-x.
16. Shekh-Ahmad T, Eckel R, Dayalan Naidu S, et al. KEAP1 inhibition is neuroprotective and suppresses the development of epilepsy. *Brain* 2018; 141:1390-1403. doi:10.1093/brain/awy071.
17. 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.
18. Zeqiraj K, Shatri N, Kruja J, et al. Epileptic Seizures in Multiple Sclerosis Patients. *Turkish Journal of Neurology*. 2013; 19:40-43.
19. Catenox H, Marignier R, Ritleng C, et al. Multiple sclerosis and epileptic seizures. *Mult Scler*. 2011; 17:96-102. doi:10.1177/1352458510382246.
20. Sponsler JL, Kendrick-Adey AC. Seizures as a manifestation of multiple sclerosis. *Epileptic Disord*. 2011; 13:401-410. doi:10.1684/epd.2011.0468.