

Prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D., FRCP(Lon)
a kolektiv

EPILEPTOLOGIE

1 EPIDEMIOLOGIE, PATOLOGIE A GENETIKA EPILEPSIÍ

Martin Pail, Ondřej Horák

1.1 EPIDEMIOLOGIE EPILEPSIE

Epilepsie patří mezi nejčastější neurologická onemocnění na světě – předpokládá se, že globálně postihuje přibližně 50 milionů lidí. Pro identifikaci preventivních opatření proti vzniku epilepsie, formulaci nevhodnějších léčebných metod a posouzení jejich efektivity je klíčové mít k dispozici ověřené údaje o frekvenci výskytu, příčinách a přirozené historii onemocnění. Metody výzkumu v epidemiologii epilepsie se neustále vyvíjejí a dnešní epidemiologické studie tak nabízejí na charakteristiky pacientů s epileptickými záchvaty podrobnější pohled. To umožňuje podstatné zlepšení v pochopení epidemiologických aspektů epilepsie i záchvatových poruch obecně. Podrobnější přehled výsledků těchto studií je předmětem následujícího textu.

Celopopulační studie

V zemích s vysokými příjmy (HIC – high-income countries) se incidence (počet nových pacientů ve sledované populaci za definované časové období) epilepsie pohybuje od 50 do 70 na 100 000 osob za rok. Přibližně 40 % všech prvních záchvatů jsou záchvaty akutní symptomatické. Pokud se zaměříme na incidenci prvního neprovokovaného epileptického záchvatu poskytují odhady incidenci v rozmezí od 23 do 70 na 100 000 osob za rok. I přes možné metodologické odlišnosti jednotlivých studií se zdá být výskyt napříč zeměpisnými oblastmi až pozoruhodně konzistentní. **Kumulativní incidence epilepsie do 80 let věku je přibližně 1,3–4 %, pro neprovokované záchvaty pak 5,4–6 % a akutní symptomatické záchvaty 3,5–4 %.**

Naopak, hrubá incidence epilepsie v nízkopříjmových zemích (LIC – low-income countries) je obecně vyšší a přesahuje 70 osob na 100 000 osob za rok. Rozdíly se ale zmenší, pokud jsou výsledky upraveny na věkově standardní populaci. Některé novější studie dokonce prezentují nižší hodnoty incidence než starší studie. Přesto se zdá být incidence epilepsie v LIC ve srovnání s HIC stále vyšší. Obdobně i v rámci jed-

notlivých HIC je významně vyšší incidence epilepsie a neprovokovaných záchvatů u osob z nižších socioekonomických tříd.

Stran věkově standardizované prevalence na 1000 obyvatel jednotlivé studie přinášejí výsledky zejména mezi 4 a 10 pacienty s aktivní epilepsií, a to obdobně v HIC a LIC. Podle ILAE jsou s aktivní epilepsií diagnostikovány osoby, u kterých platí, že onemocnění splňuje kritéria epilepsie, zároveň došlo v posledních pěti letech k manifestaci epileptického záchvatu nebo pacient užívá profylaktickou ASM. Vzhledem k tomu, že výskyt epilepsie se zdá vyšší ve většině zemí s nízkými příjmy, lze překrývající se prevalenci v HIC a LIC vysvětlit chybnou diagnózou, vyšší mírou akutních symptomatických záchvatů, vyšší předčasnou úmrtností, ale také vyšším procentem spontánních remisí.

Věk

Incidence epilepsie se liší v závislosti na věku. U dětí je incidence epilepsie nejvyšší v prvním roce života, následně dramaticky klesá, je relativně stabilní během první dekády a opět klesá během dospívání, a to na úroveň dospělých. Ve věkové skupině do jednoho roku je incidence epilepsie odhadována na 86 případů na 100 000 osob za rok, u lidí ve věku 30–59 let klesá na přibližně 23–31 případů na 100 000 osob za rok, a ve věkové skupině nad 75 let opět stoupá až na 180 případů na 100 000 osob za rok. Tyto údaje naznačují bimodální distribuci incidence epilepsie, s vrcholy v nejmladších a nejstarších věkových kategoriích. V HIC je incidence epilepsie vyšší po 70. roce života než během prvních 10 let života, přičemž asi v 50 % případů epilepsie začíná v dětství nebo dospívání. Je důležité poznamenat, že regionální rozdíly, socioekonomický status a přístup k zdravotní péči mohou incidenci v různých věkových skupinách významně modifikovat. V posledních desetiletích pozorujeme určité trendy změn ve výskytu epilepsie. Zlepšení v perinatální péči a léčbě infekčních onemocnění přispívají k poklesu incidence u malých dětí, zatímco lepší diagnostické metody a prodloužená délka života (tedy i nárůst podílu populace s jakýmkoliv poškozením mozku, zejména pak

prodělanou cévní mozkovou příhodou) mohou vysvětlit nárůst incidence u starších osob.

Většina studií, zejména těch z LIC, uvádí nejvyšší **prevalenci** epilepsie ve druhém a třetím desetiletí života s poklesem u starších osob. Naopak některé studie z HIC prezentují zvyšující se aktivní prevalenci s věkem, přičemž nejvyšších hodnot dosahuje v séniu. Existují však studie z HIC, které uvádějí relativně konstantní prevalenci po celou dospělost.

Pohlaví

Incidence epilepsie nebo neprovokovaných epileptických záchvatů je ve většině celopopulačních studií vyšší u mužů než u žen. Tento rozdíl může být vysvětlen odlišnou prevalencí nejčastějších rizikových faktorů (tj. úraz hlavy, cévní mozková příhoda, infekce centrálního nervového systému), možným skrýváním onemocnění u žen ze socio-kulturních důvodů v určitých regionech či genetickou predispozicí.

Typy záchvatů a epileptických syndromů

Podle Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů jsou převažujícím typem záchvatů záchvaty fokální (cca 60%). Konkrétněji, např. u syndromu s infantilními epileptickými spasmy – IESS (dříve Westova syndromu) – je udávána incidence od 2 do 7 na 10 000 živě narozených dětí. Incidence „self-limited“ fokálních epilepsií je 7%, juvenilní myoklonická epilepsie postihuje přibližně 1–2,5% osob s epilepsií. Dětská epilepsie s absencemi (CAE – childhood absence epilepsy) a GTCA (epilepsie pouze s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty) jsou referovány s incidencí kolem 1% nových případů. V dětském věku převažuje SeLECTS (self-limited epilepsy with centro-temporal spikes), která postihuje až čtvrtinu dětí s epilepsií ve věkové skupině od 4 do 15 let.

1.2 ETIOLOGIE EPILEPSIE

Při vzniku a rozvoji epilepsie se uplatňují různé patofyziologické mechanismy, od změn na úrovni receptorů nebo iontových kanálů, přes synaptickou reorganizaci po změny na úrovni neuronálních populací a sítí nebo modulačních systémů v mozku. Všechny tyto změny obecně vedou k patologické hyperexcitabilitě a/nebo hypersynchronii. U dětí se zdá, že nejdůležitějším jednotlivým etiologickým vztahem je epilepsie spojená s neurovývojovými poruchami, zatímco u dospělých je nejčastěji zjištěnou příčinou získaná strukturální léze mozku. Nicméně podle publikovaných studií je definitivní etiologie identifikována pouze u cca jedné třetiny

všech nově diagnostikovaných případů. V HIC je nejčastěji identifikovanou „příčinou“ epilepsie cerebrovaskulární onemocnění, které představuje přibližně 12% všech nových případů a přibližně jednu třetinu případů s identifikovanou příčinou. Dále jsou zmiňovány proběhlé trauma mozku (porucha vědomí či amnézie delší než 30 min), infekce centrálního nervového systému, degenerativní onemocnění mozku a febrilní křeče (FK, angl. febrile seizure), zejména pak ty komplikované. Přetrvává přesvědčení, že nepříznivé prenatální a perinatální události jsou spojeny se zvýšeným rizikem epilepsie. Ačkoli tyto někdy mohou být rizikovými faktory pro dětskou mozkovou obrnu a mentální retardaci, nebylo dosud prokázáno, alespoň v HIC, že by byly rizikovými faktory pro rozvoj epilepsie v případech absence zjevného neurologického postižení. Studie také identifikovaly další faktory, např. zneužívání drog a alkoholu, nízký socioekonomický status, vážnější depresivní onemocnění, poruchu pozornosti s hyperaktivitou (ADHD – attention deficit and hyperactivity disorder), sclerosis multiplex, tumory mozku, arteriální hypertenzi a jiné rizikové faktory pro cévní mozkové příhody, které zvyšují riziko epilepsie – mnohdy obdobně jako výše zmíněné klasické rizikové faktory – viz obr. 1.1.

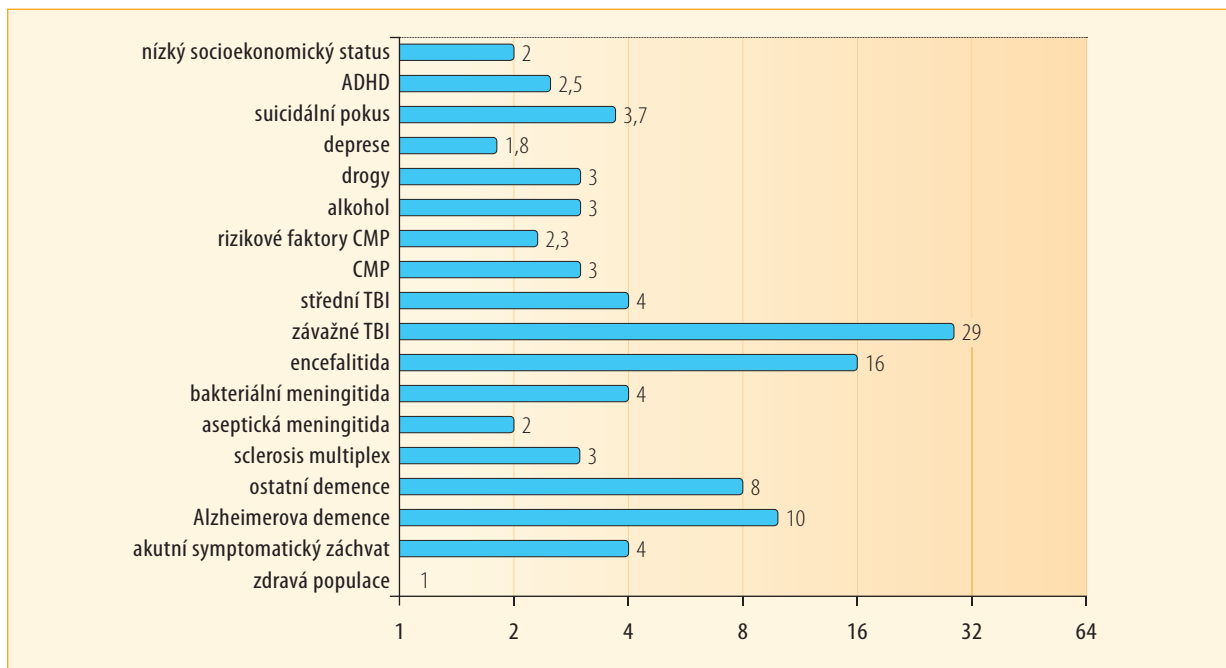
U osob s neprovokovanými záchvaty je vyšší riziko výskytu komorbidit s incidencí až 50%, což představuje hodnotu až osminásobně vyšší ve srovnání s běžnou populací. Mezi komorbiditami mohou patřit nejruznější somatická onemocnění, jiné neurologické poruchy (například migrény) a psychiatrická onemocnění (zejména poruchy nálady).

Cerebrovaskulární onemocnění

Bez ohledu na faktory výběru nebo délku sledování je riziko výskytu neprovokovaného záchvatu po cévní mozkové příhodě nejméně třikrát vyšší než v běžné populaci. Desetileté riziko recidivy neprovokovaného záchvatu po akutním symptomatickém záchvatu způsobeném cévní mozkovou příhodou je dokonce až 33%. Je zajímavé, že se mohou vyskytnout nejen fokální záchvaty v souvislosti se strukturální (postischemickou) lézí, ale i primárně generalizované záchvaty. Kumulativní riziko CMP je 10% u osob se záchvaty ve srovnání s 4,4% u těch bez záchvatů.

Traumatická poranění mozku

Výskyt posttraumatické epilepsie (PTE) u dětí se výrazně neliší od výskytu u dospělých. PTE se vyskytuje u 15–20% pacientů, kteří utrpěli těžké traumatické poranění mozku (TBI – traumatic brain injury), a u 3–5% pacientů, kteří utrpěli středně těžké TBI. Naštěstí obecně převažují lehká TBI, což je kategorie (více než 80%



Obr. 1.1 Rizikové faktory rozvoje epilepsie u dospělé populace, graf prezentuje, kolikrát je zvýšené riziko oproti zdravé populaci

všech poranění), ve které je riziko PTE jen mírně zvýšené oproti základnímu populačnímu riziku (relativní riziko v rozmezí 1,5–2,2). Mezi rizikové faktory patří zejména penetrující poranění, kostní imprese, vícečetné kontuze, intrakraniální hematom a přetrvávající neurologický deficit.

Neurodegenerativní onemocnění

U pacientů, u nichž byla Alzheimerova choroba později potvrzena pitvou, bylo 10× zvýšené riziko neprovokovaných záchvatů, a to jak fokálních, tak generalizovaných, ve srovnání s očekávaným rizikem. Obdobné výsledky následně přinesly i další studie zabývající se riziky záchvatů souvisejících s demencí jinou než v rámci Alzheimerovy choroby. Obecně demence zvyšuje riziko neprovokovaných záchvatů osmkrát; riziko je zvýšené jak pro generalizované, tak pro fokální záchvaty.

Infekce CNS

V LIC je velký podíl případů epilepsie spojen s infekcemi centrálního nervového systému (zejména pak bakteriální meningitidou, neurocysticercózou, mozkovou malárií a dalšími parazity). Riziko záchvatů se liší podle typu infekce CNS. Šestnáctinásobně zvýšené riziko je spojeno s encefalitidou, čtyřnásobně zvýšené riziko s bakteriální meningitidou a dvojnásobně zvýšené riziko s aseptickou meningitidou. Téměř všechny neprovokované záchvaty se vyskytují během prvních 5 let po infekci. Vhodná

preventivní opatření a včasná léčba infekce snižují související neurologické postižení, včetně rozvoje záchvatů. V našich podmínkách je riziko následné epilepsie po prodělané encefalitidě bez radiologicky viditelné postinfekční léze poměrně malé, naopak typicky vysoké (zejména v dětském věku) je po herpetické encefalitidě s rozsáhlými destruktivními změnami mozku.

Tumory CNS

Epilepsie asociovaná z mozkovými tumory tvoří 6–10 % všech případů epilepsie a 12 % získané epilepsie. Zatímco u 10 % pacientů s primárními nádory mozku se záchvaty objevují později v průběhu onemocnění, u 20–40 % pacientů jsou záchvaty hlavním příznakem. Lokalizace nádoru silně ovlivňuje výskyt epilepsie. Záchvaty se vyskytují mnohem častěji u supratentoriálních lézí (22–68 %) než u infratentoriálních (6 %), s maximem ve frontálním, temporálním a inzulárním laloku. Nádory v povrchových kortikálních oblastech jsou častěji spojeny se záchvaty než tumory v bílé hmotě (63 % vs. 29 %). Pomalu rostoucí nádory, jako jsou glioneurální tumory (GG – gangliogliom a DNET – dysembryoplastický neuroepiteliální nádor), jsou častěji asociovaný se záchvaty (> 75 %), zatímco rychleji rostoucí nádory jsou méně často epileptogenní. Proto se záchvaty vyskytují přibližně u 70 % pacientů s astrocytomy II. stupně, ale pouze u 37 % pacientů s glioblastomy. Meningeomy jsou se záchvaty asociovaný přibližně ve čtvrtině a mozkové me-

tastázy přibližně pětina případů. Zde ale významně závisí na primární patologii tumoru. Nejvyšší epileptogenní potenciál mají metastatické melanomy (až 67 % pacientů s metastatickým melanomem v CNS), což je podmíněno pravděpodobně tím, že metastázy bývají vícečetné, lokalizované predilekčně v šedé hmotě a častěji prokrvácí. Naproti tomu, záchvaty se vyskytují u relativně malého podílu pacientů (přibližně 14 %) s výhradně leptomeningeálními metastázami. Poměrně charakteristickou klinickou entitou je tzv. LEAT (long-term epilepsy-associated tumours), tj. epilepsie asociovaná s převážně benigními či nízkostupňovými tumory (nejčastěji GG/DNET), typická svým vysokým rizikem farmakorezistence.

Febrilní křeče

Febrilní záchvaty (FK – febrilní křeče; FK, angl. FS – febrile seizure) jsou definovány jako jakýkoli záchvat, který se objeví v souvislosti s horečkou $> 38^{\circ}\text{C}$ u dítěte ve věku přibližně 6 měsíců až 6 let bez známek infekce CNS. Riziko recidivy FK je mnohem vyšší než riziko rozvoje neprovokovaných záchvatů po FK. Stejně tak rizikové faktory pro opakované FK se liší od rizikových faktorů pro následně neprovokované záchvaty. Po prvních FK se u 2–4 % dětí (více však u těch s neurologickým postižením) vyskytne následný neprovokovaný záchvat, což je čtyřikrát vyšší riziko než riziko neprovokovaného záchvatu v běžné populaci. Rizikovými faktory jsou pozitivní rodinná anamnéza stran epilepsie, komplikované FK a přítomnost neurovývojové poruchy. Ukazuje se zároveň, že čím déle trvá horečka před vlastními FK a čím vyšší je teplota, tím nižší je následně riziko vzniku neprovokovaných záchvatů, což naznačuje souvislost s nastavením celkového záchvatového prahu. Nekomplikované FK zvyšují riziko generalizovaných neprovokovaných záchvatů, zatímco komplikované FK záchvatů fokálních. Extrémně prolongované fokální febrilní záchvaty mohou způsobit akutní poškození hipokampu, které vede k pozdější atrofii, případně skleróze. Tato příčinná souvislost se pak jeví důležitá ve vztahu k rozvoji mezeitemporální epilepsie s hipokampální sklerózou, není však jednoznačně faktorem jediným.

Genetické faktory

Genetické studie z posledních cca 15 let odhalily mnoho genů způsobujících epilepsii. To umožnilo přesnější diagnostiku a detailnější klasifikaci epileptických syndromů, a vedlo k objevení nových léčebných cílů a vývoji specifických léčebných strategií. Některé formy epilepsie mohou být způsobeny patogenní sekvenční variantou v jednom genu (monogenní epilepsie), můžeme však identifikovat i větší změny na úrovni chromozomů. Přestože se pouze malá část případů řídí mendelovskou

dědičností, z epidemiologického hlediska lze rodinnou anamnézu považovat za důležitý rizikový faktor epilepsie. Při absenci jiných informací zvyšuje epilepsie u příbuzného prvního stupně (rodiče, sourozence) riziko trojnásobně.

Neurovývojové poruchy a dětská mozková obrna

Incidence epilepsie u osob s intelektovým vývojovým postižením a dětskou mozkovou obrnou (DMO) lze považovat za výrazně vyšší ve srovnání s obecnou populací. Tento rozdíl je dán převážně strukturálními a funkčními abnormalitami mozku, které jsou přítomny u těchto specifických skupin. Zdá se, že častějším mechanismem jsou abnormality vývoje CNS než jeho poškození při narození. Nicméně je prokázáno, že vyšší věk matky při porodu, toxemie v těhotenství, předčasný porod a vysoká porodní hmotnost jsou spojeny s pozdější epilepsií. Hlavními prediktory záchvatových poruch v dětství jsou pak vrozené malformace plodu, rodinná anamnéza určitých neurologických poruch a novorozenecké záchvaty.

Vývojová porucha intelektu (dříve mentální retardace)

U osob s intelektovým vývojovým postižením je incidence epilepsie značně variabilní, což závisí na závažnosti postižení. Studie ukazují, že u osob s těžkým postižením intelektu může být prevalence epilepsie až 30 %, přičemž incidence záchvatů přímo koreluje s rostoucí závažností intelektového postižení.

ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou)

Riziko epilepsie u pacientů s ADHD je oblastí aktivního výzkumu, protože obě poruchy mohou souviset s abnormalitami v některých neurologických drahách a neurotransmiterových systémech (zejména dopaminergní a serotoninergní) v mozku. Mezi epilepsií a ADHD existuje vyšší než průměrná komorbidita, což znamená, že osoby s ADHD mají vyšší pravděpodobnost výskytu epilepsie než obecná populace a naopak, osoby s epilepsií mají vyšší pravděpodobnost diagnózy ADHD. Procento dětí s ADHD, u kterých se objeví nevyprovokované záchvaty (0,2–2 %), je vyšší než očekávaná míra, protože průměrný roční výskyt záchvatů je u dětí ve věku 5–16 let přibližně 0,05 za rok. Komorbidita epilepsie + ADHD je typická zejména pro „self-limited“ fokální epileptické syndromy v dětském věku, nejčastěji SeLECTS.

Poruchy autistického spektra a vývojové poruchy jazyka

Častou a neopominutelnou komorbiditou, koincidenčí nebo konsekvencí epilepsií jsou také poruchy autistického spektra (s/bez současné deteriorace intelektu)

a vývojové poruchy jazyka (dříve vývojové dysfázie), přičemž poruchy autistického spektra (obzvláště těžké formy) doprovázejí spíše prognosticky závažnější vývojové a epileptické encefalopatie (typicky např. syndrom Dravetové) a vývojové poruchy jazyka naopak prognosticky příznivější věkově vázané dětské epileptické syndromy. Relativní riziko epilepsie u dětí s preexistující poruchou autistického spektra se významně liší v závislosti na stupni přidruženého intelektového postižení – podle poolovaných prevalenčních dat v rozmezí 8 % u pacientů bez intelektového hendikepu až po 21 % u pacientů mentálně retardovaných. Autistické symptomy se však mohou projevit také až po rozvoji epileptických záchvatů, zda jde v těchto případech o přímou konsekvenci záchvatů (popř. tzv. epileptiformní autistický regres) nebo jen komorbiditu, ale není jasné. V neposlední řadě mohou být autistické fenomény i specifickou/mandatorní součástí dobře známého fenotypu, opět většinou v rámci definovaných vývojových a epileptických encefalopatií s časným počátkem. Globálně méně závažné vývojové poruchy jazyka jsou naopak častěji asociovány s prognosticky příznivějšími epilepsii, a nežádka se vyskytují i u pacientů s vývojovým typem epileptiformní abnormality v EEG bez přítomnosti klinických záchvatů.

Dětská mozková obrna (perinatální encefalopatie)

Příčiny DMO jsou různorodé a mohou zahrnovat genetické faktory, infekce během těhotenství, komplikace při porodu, asfyxii a traumatická poranění mozku v raném věku. Obecně je riziko epilepsie u osob s DMO výrazně vyšší. Odhady prevalence epilepsie při DMO se pohybují od 15 % po více než 50 % (v závislosti na studiích a na specifických skupinách pacientů). Riziko je obzvláště vysoké u osob s těžší formou DMO, jako je oboustranná spastická (dříve kvadruspastická) forma.

Neurochirurgická intervence

Definovat incidenci rozvoje neprovokovaných záchvatů po neurochirurgickém výkonu je značně komplikované vzhledem k povaze základního onemocnění (závažnosti předoperačního neurologického deficitu), přítomnosti záchvatů před operací a specifickým charakteristikám studovaných populací. Obecně je však riziko vyšší, až u 17 % pacientů se objeví epileptický záchvat během 5 let po neurochirurgické operaci.

Socioekonomický status

Většina studií ukazuje, že nízký socioekonomický status (SES) je spojen se zvýšeným rizikem vzniku epilepsie. Zajímavé je, že u dětí nebyl zjištěn vliv nízkého SES, což naznačuje, že existuje kumulativní účinek sociální

deprivace spojený s rozvojem epilepsie. Nízký socioekonomický status je spojen s mnoha prokázanými rizikovými faktory epilepsie, včetně cerebrovaskulárních onemocnění, úrazů hlavy, vrozených malformací CNS, infekcí CNS (meningitid, encefalitid), abúzu alkoholu, mozkových nádorů a Alzheimerovy choroby.

Akutní symptomatické záchvaty

Riziko výskytu jakéhokoli typu akutního symptomatického záchvatu (ASZ) od narození do 80 let věku je téměř 5 % u mužů a o něco více než 2,7 % u žen. Nejvyšší riziko dalších záchvatů po akutním symptomatickém záchvatu je u strukturálních lézí mozku (33 % u cévní mozkové příhody, 13,4 % u traumatického poranění mozku a 16,6 % u infekce CNS). I tak je však důležité mít na paměti, že pacienti s akutním symptomatickým záchvatem mají významně nižší riziko (80% snížení relativního rizika) vzniku následného záchvatu ve srovnání s pacienty s prvním neprovokovaným záchvatem. Naopak u osob, které přežily neurologický inzult s akutním symptomatickým záchvatem, je trvale zvýšené riziko následné epilepsie ve srovnání s osobami bez akutního symptomatického záchvatu. U mnoha příčin akutních symptomatických záchvatů studie naznačují, že takové záchvaty zvyšují riziko pozdější epilepsie nejméně 2–3×. Následné riziko rozvoje epilepsie po akutním symptomatickém záchvatu je ještě vyšší, pokud se jednalo o FIAS (6 %) a konvulzivní status epilepticus (8 %). Nejvíce zvyšují riziko rozvoje pozdější epilepsie akutní symptomatické záchvaty u středně těžkého a těžkého poranění mozku, a to až 9×. Po encefalitidě se zvyšuje riziko trojnásobně a po bakteriální meningitidě čtyřnásobně, podobně jako po mozkovém infarktu.

Epileptogenní léze

Epilepsie je heterogenní skupinou onemocnění. Mezi nejčastěji diagnostikované epileptogenní léze patří:

- **Získané:**
 - ~ *meziální temporální skleróza (MTS)* – nejběžnější nález u dospělých
 - ~ *gliózy různé etiologie* (posttraumatické, pozánětlivé, pooperační, postischemické)
 - ~ *zánětlivá postižení*
 - » encefalitida, absces
 - ~ *většina mozkových nádorů*
 - ~ *časné destruktivní léze u dětí*
 - » porencefalické defekty (v důsledku poškození mozku do 6. gestačního měsíce, jsou hladce ohraničené, bez gliózy v okolí)
 - » encefalomalatické defekty (vznikající později)
 - ~ *cévní mozkové příhody*
 - ~ *traumatická postižení*

- **Vrozené:** vývojové vady mozku, malformace kortikálního vývoje (vysoký epileptogenní potenciál)
 - ~ *porucha kortikální proliferace (fokální kortikální dysplazie* – nejčastější nález u dětí s často farmakorezistentní epilepsií, *tuberózní skleróza, smíšené glioneurální tumory* – DNET, gangliogliom, gangliocytom, *hypothalamický hamartom*)
 - » fokální kortikální dysplazie (FCD) – klasifikace (typy):
 - Ia – pouze porucha cytoarchitektoniky kortexu
 - Ib – četnější poruchy cytoarchitektoniky, obrovské a nezralé neurony (FCD I typu jsou nejčastější v temporálním laloku)
 - IIa – dysmorfní neurony
 - IIb – balónovité buňky (FCD II typu spíše extratemporálně)
- (Palminiho klasifikace z roku 2004, nová klasifikace ILAE z roku 2011 zavádí ještě typy III a, b, c, d – jedná se o FCD asociované s HS, glioneurálním tumorem, cévní malformací nebo posttraumatickými, postischemickými a pozánětlivými změnami)
- *porucha neuronální migrace (heterotopie šedé hmoty, fokální a generalizovaná lissencefalie)*
- *porucha kortikální organizace (polymikrogyrie, schizencefalie)*
- *cévní malformace:*
 - ~ kavernózní angiom, v 50 % vícečetný (i familiární výskyt a možná koincidence s venózním angiomem)
 - ~ arteriovenózní malformace (i nekrvácející)
 - ~ Sturgeův-Weberův syndrom

1.3 PROGNOZA

Míra recidivy je výrazně nižší u akutních symptomatických záchvatů (ASZ) než u záchvatů neprovokovaných, ale závisí na povaze mozkového infarktu, který vedl k ASZ. Pokud jsou záchvaty důsledkem akutní CMP, traumatu mozku nebo infekce CNS, míra následné epilepsie se blíží 20 %, zatímco ASZ vyvolané přechodnou hyponatremií nebo hypoglykemií s adekvátní korekcí se téměř nikdy neopakují. Obecně, pacienti s ASZ mají v prvních 30 dnech od infarktu vysokou míru úmrtnosti (až 20 %), což je oproti pacientům s neprovokovanými záchvaty až 8,9× vyšší riziko. Mortalita je ještě vyšší u akutního symptomatického SE s dokumentovanou mortalitou kolem 30 % ve srovnání s 5 % u neprovokovaného SE. Riziko je významně vyšší u osob starších 65 let a osob s cerebrální vaskulární infarktem či hypoxickou

encefalopatií. Vysoká úmrtnost pacientů s ASZ je z velké části způsobena příčinnými mozkovými patologiemi a ASZ k ní nemusí přispívat. Je ale prokázáno, že přinejmenším u ischemické cévní mozkové příhody ASZ skutečně negativně ovlivňují výsledek léčby pacienta nezávisle na závažnosti onemocnění.

Riziko recidivy neprovokovaného záchvatu narůstá s dobou (= odstupem) po proběhlém infarktu – po prvním roce dosahuje 36 %, po pěti letech až 50 %. Po druhém neprovokovaném záchvatu je však riziko recidivy mnohem vyšší – až 73 %. Po třetím neprovokovaném záchvatu je pak riziko rozvoje čtvrtého dokonce až 78 %. Naopak, po prvním neprovokovaném záchvatu se pravděpodobnost recidivy s časem snižuje; přibližně 50 % recidiv se objeví do 6 měsíců od prvního záchvatu a 76–96 % recidiv u zdravých a neléčených jedinců do 2 let. Dva nejkonzistentnější prediktory recidivy prvního neprovokovaného záchvatu jsou dokumentovaná etiologie záchvatu (na rozdíl od idiopatických záchvatů nebo záchvatů neznámého původu) a abnormální (epileptiformní a/nebo zpomalený) vzorec v EEG. Souhrnné riziko recidivy u pacientů s idiopatickým záchvatem nebo záchvatem neznámé etiologie je 32 % ve srovnání s 57 % u symptomatického záchvatu (tj. přítomné neakutní mozkové léze). Riziko recidivy se pohybuje od 27 % při normálním EEG do 58 % při EEG vykazujícím epileptiformní abnormalitu. Nejnižší riziko recidivy je tedy u pacientů s fyziologickým EEG a neprokázanou strukturální lézí na MRI mozku (24 %), střední riziko u pacientů s abnormním EEG a normálním MRI mozku (48 %) a nevyšší riziko pak u pacientů s abnormním EEG i kauzální MRI-detekovanou lézí (65 %). Je však důležité zdůraznit, že nejvyšší výtěžnost zachycení epileptiformních abnormalit v interiktálním EEG je krátce po záchvatu a v průběhu času (zejména 24 h) klesá. Záchvaty, které se objevují během spánku, bývají spojeny s vyšším rizikem recidivy jak u dětí, tak u dospělých. Fokální záchvaty, které jsou obvykle spojeny s poraněním mozku, rovněž korelují s vyšším rizikem recidivy záchvatů. Obdobně také anamnéza předchozích ASZ riziko recidivy zvyšuje. Pozitivní korelace mezi recidivou záchvatu a rodinnou anamnézou záchvatů byla potvrzena pouze u pacientů s idiopatickými generalizovanými záchvaty. Výsledky minimálně pěti studií shodně ukazují, že léčba prvního záchvatu zřejmě snižuje riziko krátkodobého relapsu záchvatu do 2 let od prvního, ale nemění šanci na dlouhodobou klinickou remisi. **Míra remise neléčené epilepsie do deseti let se zdá 40–50 %, zejména u pacientů s tonicko-klonickými záchvaty nejasné etiologie.**

Etiologie epilepsie je zdaleka nejsilnějším prognostickým ukazatelem recidivy záchvatů. Osoby se symptomatickou epilepsií mají výrazně nižší šanci na pětiletou

remisi než osoby s idiopatickou epilepsií. Dalšími negativními prognostickými faktory ve smyslu dosažení pětileté remise jsou přítomnost preexistující neurologické dysfunkce, epileptiformní abnormality v EEG a výskyt tonicko-klonických záchvatů. Doba vzniku epilepsie samostatně nehraje významnou roli. S výjimkou epilepsií spojených se vzácnými dědičnými poruchami vázanými na pohlaví (např. Rettův syndrom), nebylo pohlaví uvedeno jako významný prognostický prediktor. Samostatnou kapitolou jsou pak jednotlivé syndromy, od syndromů s vynikající prognózou se spontánní remisí (self-limited epilepsie novorozeneckého a dětského věku) až po syndromy vedoucí k farmakorezistentní epilepsii (vývojové a epileptické encefalopatie). ASM často úspěšně potlačují záchvaty, ale nezdá se, že by měnily dlouhodobou prognózu epilepsie.

Samotný průběh epilepsie může mít mnoho podob – časnou či pozdní remisi, relaps-remitentní průběh, postupné zhoršování nebo setrvalou dekompenzací od počátku rozvoje záchvatů.

V rámci epileptochirurgického programu mezi pozitivní prognostické ukazatele patří abnormální předoperační MR, diagnostika bez nutnosti použití intrakraniálního EEG, kompletní chirurgická resekce léze, přítomnost meziální temporální sklerózy, shoda EEG a předoperační MR, anamnéza febrilních záchvatů, absence fokální kortikální dysplazie/malformace kortikálního vývoje, přítomnost tumoru, pravostranná resekce a přítomnost jednostranných interiktálních epileptiformních výbojů. Mezi faktory, které konzistentně ukazují na vyšší než průměrné riziko recidivy záchvatů při vysazení ASM, patří epilepsie s rozvojem v dospívání, fokální záchvaty, přítomnost GTCS či FBTCs nebo myoklonických záchvatů, užívání více než jednoho ASM, záchvaty po zahájení léčby, přítomnost základního neurologického onemocnění a abnormální EEG nálezy (u dětí), a naopak faktory spojené s nižším než průměrným rizikem recidivy záchvatů byly epilepsie s počátkem v dětství, idiopatická generalizovaná epilepsie a normální EEG (u dětí). Na základě těchto informací lze předpokládat, že nejméně polovina pacientů s epilepsií má poměrně dobrou prognózu ve vztahu ke kontrole záchvatů, a nakonec i ukončení léčby ASM. Nicméně, 30 % pacientů lze zařadit do skupiny obtížně kompenzovatelných, u nich přetrvávají záchvaty i navzdory léčbě ASM.

Lidé s epilepsií čelí významným problémům v sociální sféře, přičemž remise epilepsie může mít pozitivní vliv. Lidé s epilepsií s rozvojem v dětství dosahují ve srovnání s běžnou populací nižšího stupně vzdělání, hůře se uplatňují na trhu práce, a jsou tak více závislí na sociálních dávkách. Dále s sebou nesou vyšší náklady na zdravotní péči. Jsou více sociálně izolovaní, méně

často žijí v manželství, mají nižší plodnost a vyšší míru rozvodovosti. Horší sociální status nekoreluje s mírou závažnosti epilepsie, nýbrž spíše s mírou kognitivního postižení. Souhrnem lze říci, že epilepsie výrazně ovlivňuje sociální fungování, což vyžaduje komplexní přístup k léčbě těchto pacientů.

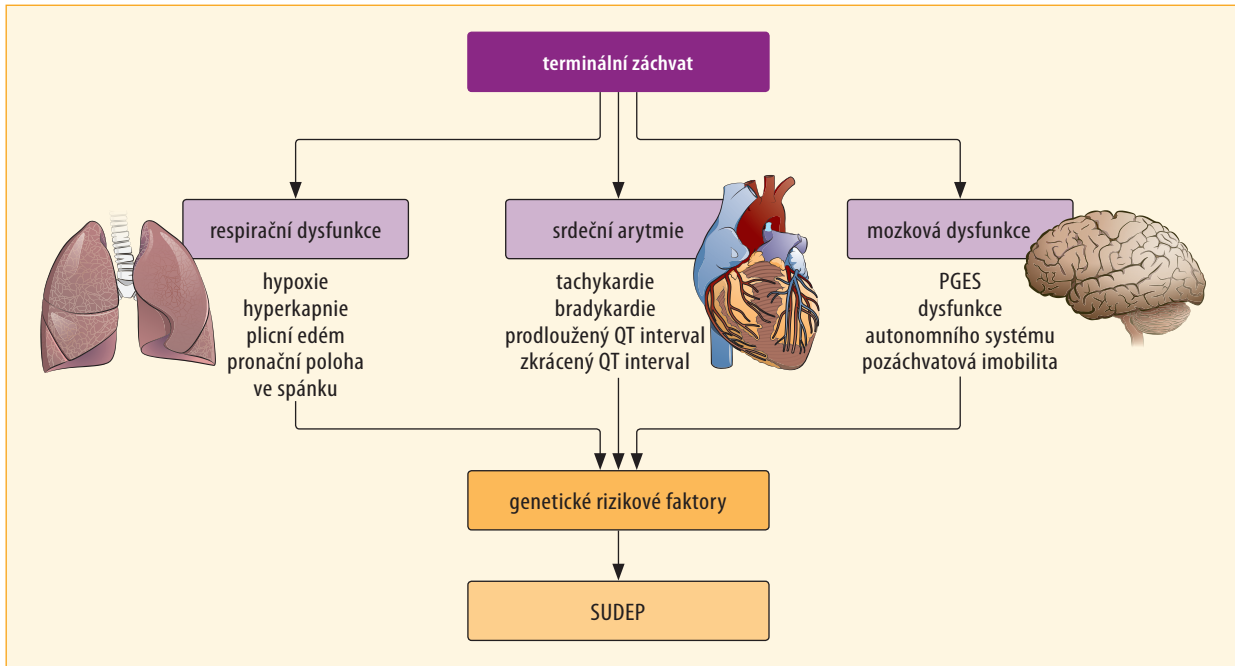
Mortalita a SUDEP

Pravděpodobnost předčasného úmrtí je u jedinců s epilepsií 2–3× vyšší než v běžné populaci. Tento nárůst je však z velké části způsoben vlastními příčinami epilepsie. Je třeba poznamenat, že celkově až trojnásobně zvýšení předčasné úmrtnosti by se nemělo vztahovat na všechny osoby s epilepsií. Významnou roli totiž hraje etiologie epilepsie, věk, délka trvání a typ epileptických záchvatů. Můžeme to například vidět ve skupině dětských pacientů s neurologickým deficitem od narození, kde riziko předčasného úmrtí je až 7,5× vyšší, a u úzké skupiny pacientů s epileptickými a vývojovými encefalopatiemi (typicky např. se syndromem Dravetové nebo SCN8A-asociované DEE) dokonce až 50× vyšší. Naopak někteří pacienti zejména s idiopatickými epilepsii zase mohou mít riziko nízké, nesignifikantní. Idiopatická epilepsie zkracuje očekávanou délku života (life expectancy) v průměru o 2 roky a symptomatická epilepsie o 10 let. Mezi nejčastější příčiny předčasného úmrtí patří traumata a tonutí, většinou jako komplikace epileptických záchvatů, suicidia, iatrogenní poškození, úmrtí související se základním onemocněním, status epilepticus (SE) a SUDEP.

SUDEP neboli sudden unexpected death in epilepsy (náhlá neočekávaná smrt pacienta s epilepsií) je termín používaný pro popis náhlého, neočekávaného úmrtí osoby s epilepsií, ke kterému nedochází v souvislosti s traumatem, tonutím či epileptickým statem a pro které není pitvou identifikována strukturální či toxikologická příčina („jednoznačný SUDEP“). V případě neprovedení pitvy označujeme SUDEP jako „pravděpodobný“. SUDEP se obvykle děje bez svědků, často během spánku, po záchvatu a v poloze na břiše. Náhlé neočekávané úmrtí pacientů s epilepsií je až 23× vyšší než v běžné populaci (cca 1 z 1000 pacientů za rok). Přestože přesná příčina SUDEP není plně pochopena, předpokládá se, že souvisí s epileptickými záchvaty, zejména s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty a fokálními s přechodem do bilaterálně tonicko-klonických (obr. 1.2).

Rizikové faktory pro SUDEP:

- Časté tonicko-klonické záchvaty: vysoká frekvence těchto záchvatů značně zvyšuje riziko SUDEP. Již 1–2 GTCS/rok zvyšují riziko SUDEP 5× a 3 a více těchto záchvatů zvyšuje riziko 15×.



Obr. 1.2 Možné mechanismy náhlého neočekávaného úmrtí u pacienta s epilepsií (SUDEP); PGES (postiktální generalizovaná EEG suprese). Převezato z Bagnall, 2017

- Nekontrolovaná epilepsie: osoby, jejichž epilepsie není dobře kontrolována ASM nebo nedodrží režimová opatření (zejména abúzus alkoholu), jsou ve vyšším riziku.
- Noční záchvaty: SUDEP se často vyskytuje během spánku, což naznačuje, že noční záchvaty mohou představovat zvýšené riziko, zejména u jedinců bez dohledu druhé osoby a možnosti poskytnutí včasné KPR (kardio-pulmonální resuscitace).
- Dlouhodobá epilepsie: lidé trpící epilepsií po delší dobu (> 15 let) a zejména ti s klinickou manifestací pod 16 let věku.
- Muži.

Prevence SUDEP:

Jednoznačně prokazatelná prevence SUDEP neexistuje. Veškeré preventivní kroky směřují k pozitivnímu ovlivnění modifikovatelných rizikových faktorů SUDEP:

- Optimalizace léčby epilepsie: cílem je dosáhnout co nejlepší kontroly záchvatů, zejména GTCS a FBTCS, vhodně zvolenými ASM s minimálními vedlejšími účinky.
- Vzdělání a informovanost: informování pacientů a jejich rodin o riziku SUDEP a důležitosti dodržování léčebného režimu.
- Noční monitorování: použití zařízení pro monitorování záchvatů během spánku může pomoci včas zasáhnout.

Status epilepticus

Roční incidence SE ve vyspělých zemích je 11,7 na 100 000 osob s mírou úmrtnosti 14,1 %. Ve vyspělých zemích a zemích s vysokými příjmy SE obecně nepředstavuje více než 1 % všech úmrtí u pacientů s epilepsií. Etiologie SE je však nejdůležitějším faktorem určujícím úmrtnost a většina úmrtí v prvních 30 dnech po SE je způsobena akutními symptomatickými příčinami včetně anoxického poškození mozku, infekcí CNS, traumatem mozku a cerebrovaskulárních příhod.

1.4 GENETICKÉ TESTOVÁNÍ A PORADENSTVÍ

Ačkoliv jsou genetické epilepsie jen jednou z pěti definovaných etiologických kategorií, představují v rámci všech epilepsií nezanedbatelné procento. Navíc většina epileptických syndromů napříč všemi zmíněnými kategoriemi má jistou (více či méně vyjádřenou) genetickou predispozici. Většina genetických epilepsií (typicky např. z rodiny idiopatických generalizovaných epilepsií) vykazuje polygenní model dědičnosti. V kontextu obrovského pokroku na poli **epileptogenetiky** narůstá ale v posledních dvou dekáдах i proporce monogenně podmíněných epilepsií, resp. počet identifikovaných

genů a v nich popsaných sekvenčních variant, které jsou pro tyto monogenní jednotky kauzální. Epidemiologické a demografické studie z doby před cca 15 lety udávaly, že idiopatické epilepsie, tzn. epilepsie s prokázanou nebo předpokládanou genetickou příčinou, tvoří až 47 % všech epilepsií, ale pouze 2 % z nich jsou monogenně podmíněné (tzn. mají prokázanou kauzální sekvenční variantu v jednom konkrétním genu; angl. epilepsy-causing single-gene mutation). Je ale docela dobře možné, že se s dalším rozvojem, a především plošným rozšířením moderní epileptogenetiky do rutinní diagnostiky bude procentuální zastoupení monogenních jednotek zvyšovat.

V současné době je již epileptogenetika neodmyslitelnou součástí diagnostiky dětských epilepsií a epileptických encefalopatií ve větších centrech a rychle se rozšiřuje i do dospělých epileptologie a menších center i terénní praxe. Kromě anamnézy a genealogie je založena na využití řady diagnostických nástrojů: starší, ale stále užitečné karyotypizaci, array-CGH (comparative genome hybridization), chromozomální mikroarray a klasické Sangerově sekvenaci, a především pak na nových molekulárně-genetických metodách, založených na principu masivní paralelní sekvenace – sekvenování nové generace (next generation sequencing – NGS – „panely genů“), celoxomové sekvenování (WES – whole exome sequencing) a celogenomové sekvenování (WGS – whole genome sequencing).

Karyotypizace umožňuje odhalit větší chromozomální aberace (např. s epilepsií asociovaný ring chromozom 20), array-CGH a mikroarray-CNV (CNV – copy number variants) chromozomální delece a duplikace, klasická Sangerova sekvenace pak sekvenční varianty v konkrétním genu. Všechny uvedené metody zvyšují celkovou výtěžnost genetického vyšetření, a mají proto v diagnostice epilepsií stále své místo. Od klasické Sangerovy sekvenace jako „primární“ diagnostické metody se s narůstajícím poznáním o šíři a variabilitě genotypově-fenotypových spekter (sekvenční varianty v jednom genu může být asociována s různými fenotypy a současně jeden konkrétní fenotyp může být podmíněn různými sekvenčními variantami v různých genech) upustilo, používá se však nadále jako konfirmační metoda k nálezům zjištěných z NGS panelů či WES/WGS.

Pro epileptologii (a obzvláště pro diagnostiku monogenních epilepsií) jsou ale zcela zásadní výše zmíněné nové molekulárně-genetické metody – NGS-panely, WES a WGS. Jejich diagnostická výtěžnost (tj. procento detekce kauzálních sekvenčních variant z celkového počtu vyšetřovaných vzorků) se významně liší na základě charakteristik testovaných pacientů a počtu analyzovaných genů, logicky je však nejnižší u NGS-panelů, vyšší u WES a nejvyšší u WGS – v průměru 20–30 %

u NGS panelů, 20–50 % u WES a > 50 % u WGS. Relativně nízká přidaná hodnota u WES/WGS je vysvětlitelná zejména tím, že navzdory narůstajícímu počtu nově identifikovaných „s epilepsií asociovaných genů“ jsou stále nejčastěji detekovány sekvenční varianty v genech dlouho známých (SCN1A, SCN2A, SCN8A, KCNQ2, KCNQ3, ARX, PCDH19, ALDH7A4, STXBP1, CDKL5 aj.). Obecně však pro všechny metody shodně platí, že nejvyšší výtěžnost (a tím i smysl!) mají u časných epileptických a vývojových encefalopatií a epilepsií s rozvojem v kojeneckém, popř. batolecím věku. U starších pacientů a/nebo pacientů bez neurovývojového hendikepu výtěžnost klesá.

Vyhodnocení nálezů NGS panelů, WES a WGS není jednoduché. Interpretace a zařazení nalezené sekvenční varianty do jedné z pěti tříd (P – patogenní; *pathogenic*, LP – pravděpodobně patogenní; *likely pathogenic*, VUS – varianta nejasného významu; *variant of unknown significance*, LB – pravděpodobně benigní; *likely benign*, B – benigní; *benign*) je založeno na složitých interpretačních kritériích, kombinujících velmi silné, silné, podporující a slabé znaky v řadě hodnocených parametrů. I tak ale poměrně velké množství detekovaných sekvenčních variant (zejména při hodnocení NGS panelů) zůstává v kategorii „s nejasným významem“, tj. bez průkazu diagnostické významnosti. V těchto případech napomáhají mj. různé databáze a *in silico* predikční programy, především pak ale velmi precizní genotypově-fenotypická korelace (např. v podobě konzultace na multioborové komisi za účasti genetika i epileptologa, s podrobným popisem nalezené sekvenční varianty včetně jejího dopadu na tvorbu terminačního kodónu či sestřih, i detailního popisu klinického průběhu onemocnění). Důležité je také současné nebo navazující vyšetření prvoliniových příbuzných, obvykle rodičů (tzv. trio-analýza) nebo rodičů a sourozenců, které jednak redukuje riziko zařazení příslušné sekvenční varianty do kategorie VUS, a za druhé je základem pro rodinné poradenství.

Extrémně cennou informací, zejména pro volbu terapeutického postupu, mohou pak přinést výsledky tzv. funkční analýzy, umožňující rozlišit „loss-of-function“ a „gain-of-function“ sekvenční varianty. Funkční analýzy jsou však finančně velmi náročné a v současnosti jen limitovaně dostupné.

Testování velkého množství genů (řádově stovek až malých tisíců v rámci NGS panelů), resp. celého genomu má však i své negativní – povětšinou etické – konotace, a to v podobě rizika průkazu nálezů nejasných, neočekávaných a potenciálně závažných (např. detekce patogenní sekvenční varianty asociované s neléčitelným onemocněním v presymptomatické fázi). Z tohoto důvodu je genetické testování legislativně ošetřeno, v ČR zákonem

č. 373/2011Sb., o genetickém poradenství. V souladu s tímto zákonem smí a zároveň musí genetické poradenství provádět pouze lékař se specializovanou způsobilostí v oboru lékařská genetika, který je povinen pacienta nebo zákonného zástupce podrobně informovat o povaze a účelu vyšetření, možného dopadu zjištěných nálezů na jeho zdraví a zdraví budoucích generací, a diskutovat s ním i problematiku potenciálně závažných nálezů.

V současné době genetická diagnostika nesporně patří do diagnostického algoritmu především v dětské, ale

i adultní epileptologii! Pokročilé molekulárně-genetické techniky a funkční analýzy přináší nový vzhled do etiopatogeneze některých epilepsií a epileptických encefalopatií (typicky tzv. kanálopatií), stojí za recentním definováním nových „genově-specifických“ epileptických syndromů, zahrnutých již i do formální klasifikace epileptických syndromů z r. 2022 (např. KCNQ2 či CDKL5-asociovaná časná vývojová a epileptická encefalopatie), a v neposlední řadě podněcují vývoj inovativních léčebných strategií.

LITERATURA

- Adelöw C, Andell E, Amark P, et al. Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE). *Epilepsia*. 2009;50(5):1094–101. Erratum in: *Epilepsia*. 2011;52(8):1529.
- Alper K, Schwartz KA, Kolts RL, Khan A. Seizure incidence in psychopharmacological clinical trials: an analysis of Food and Drug Administration (FDA) summary basis of approval reports. *Biol Psychiatry*. 2007;62(4):345–54.
- Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in Autism is Associated with Intellectual Disability and Gender: Evidence from a Meta-Analysis. *Biological Psychiatry*. 2008;64(7):577–82.
- Annegers JF, Dubinsky S, Coan SP, et al. The incidence of epilepsy and unprovoked seizures in multiethnic, urban health maintenance organizations. *Epilepsia*. 1999;40:5.
- Annegers JF, Hauser WA, Lee JR-J, Rocca WA. Acute symptomatic seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*. 1995;36:327–33.
- Bagnall RD, Crompton DE, Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol*. 2017;8:348.
- Beghi E, Hesdorffer D. Prevalence of epilepsy—an unknown quantity. *Epilepsia*. 2014;55:963–7.
- Beghi E. The Epidemiology of Epilepsy. *Neuroepidemiology*. 2020;54(2):185–91.
- Berg AT, Shinnar S. The risk of seizure recurrence following a first unprovoked seizure: a quantitative review. *Neurology*. 1991;41:965–72.
- Berg AT, Shinnar S. Unprovoked seizures in children with febrile seizures: short-term outcome. *Neurology*. 1996;47:562–8.
- Camfield P, Camfield C, Smith S, Dooley J, Smith E. Long-term outcome is unchanged by antiepileptic drug treatment after a first seizure: a 15-year follow-up from a randomized trial in childhood. *Epilepsia*. 2002;43:662–3.
- Carpio A, Escobar A, Hauser WA. Cysticercosis and epilepsy: a critical review. *Epilepsia*. 1998;39:1025–40.
- Cleary P, Shorvon S, Tallis R. Late-onset seizures as a predictor of subsequent stroke. *Lancet*. 2004;363:1184–6.
- Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15:1075–88.
- Ellis CA, Petrovski S, Berkovic SF. Epilepsy genetics: clinical impacts and biological insights. *Lancet Neurol*. 2020;19:93–100.
- Engel J Jr., Moshe S. *Epilepsy: A Comprehensive Textbook*. 3rd ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins; 2023.
- Fiest KM, Sauro KM, Wiebe S, et al. Prevalence and incidence of epilepsy: a systematic review and meta-analysis of international studies. *Neurology*. 2017;88:296–303.
- Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia*. 1996;37:224–9.
- Garcia Pierce J, Aronoff S, Del Vecchio M. Systematic review and meta-analysis of seizure recurrence after a first unprovoked seizure in 815 neurologically and developmentally normal children. *J Child Neurol*. 2017;32:1035–9.
- GBD 2016 Neurology Collaborators. Global, regional, and national burden of neurological disorders, 1990–2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet Neurol*. 2019;18:459–80.
- Habela CW, Schatz K, Kelley SA. Genetic Testing in Epilepsy: Improving Outcomes and Informing Gaps in Research. *Epilepsy Curr*. 2024 Mar 25;15357597241232881.
- Hart YM, Sander JW, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: recurrence after a first seizure. *Lancet*. 1990;336:1271–4.
- Hauser WA, Rich SS, Lee JR, et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. *N Engl J Med*. 1998; 338(7):429–34.
- Hauser WA, Annegers JF, Rocca WA. Descriptive epidemiology of epilepsy: contributions of population-based studies from Rochester, Minnesota. *Mayo Clin Proc*. 1996;71:576–586.
- Hesdorffer DC, Hauser WA, Olafsson E, et al. Depression and suicide attempt as risk factors for incident unprovoked seizures. *Ann Neurol*. 2006;59:35–41.
- Jacob BJ, Schmitz B, Kostev K. Incidence of epilepsy and associated factors in elderly patients in Germany. *Epilepsy Behav*. 2019;90:107–11.
- Jallon P, Goumaz M, Haeggeli C, Morabia A. Incidence of first epileptic seizures in the canton of Geneva, Switzerland. *Epilepsia*. 1997;38:547–52.
- Jennum P, Christensen J, Ibsen R, Kjellberg J. Long-term socioeconomic consequences and health care costs of childhood and adolescent-onset epilepsy. *Epilepsia*. 2016;57:1078–85.
- Karlander M, Ljungqvist J, Zelano J. Post-traumatic epilepsy in adults: a nationwide register-based study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2021; 92(6):617–21.
- Keranen T, Riekkinen PJ. Remission of seizures in untreated epilepsy. *BMJ*. 1993;307:483.
- Koh HY, Smith L, Wiltrout KN, et al. Utility of Exome Sequencing for Diagnosis in Unexplained Pediatric-Onset Epilepsy. *JAMA Netw Open*. 2023 20;6(7):e2324380.
- Kuks JB, Cook MJ, Fish DR, et al. Hippocampal sclerosis in epilepsy and childhood febrile seizures. *Lancet*. 1993;342:1391–4.
- Labovitz DL, Allen Hauser W, Sacco RL. Prevalence and predictors of early seizure and status epilepticus after first stroke. *Neurology*. 2001;57:200–6.

2 NEUROBIOLOGIE EPILEPSIE

Vít Všíanský, Ondřej Strýček

Epileptický záchvat na molekulární úrovni

Epileptický záchvat, definovaný jako přechodné příznaky způsobené abnormálně zvýšenou nebo synchronní neuronální aktivitou mozku, je způsoben porušením jednoho nebo více fyziologických mechanismů neuronů udržujících rovnováhu mezi excitací a inhibicí. Mezi tyto mechanismy patří především:

- udržení optimálního klidového membránového potenciálu
- vznik a sumace excitačních a inhibičních postsynaptických potenciálů
- vznik akčního potenciálu

V následujících odstavcích budou tyto fyziologické jevy popsány s důrazem na jejich patologickou funkci při epileptickém záchvatu.

Klidový membránový potenciál a hyperexcitabilita

Základním podkladem funkce nervového systému je elektrická aktivita, která vzniká na podkladě potenciálových rozdílů na neuronální membráně. Tyto potenciálové rozdíly vznikají díky odlišným koncentracím iontů v intra- a extracelulárním prostředí a mezi jednotlivými buňkami. V nestimulovaném stavu lze na membráně typického neuronu naměřit **klidový membránový potenciál**, který je roven zhruba -60 mV až -70 mV.

Hlavním mechanismem vzniku klidového membránového potenciálu je sodnodraselná pumpa (Na^+/K^+ ATPáza), která přesouvá při spotřebě jedné molekuly ATP dva draselné kationty do cytoplazmy neuronu a tři sodné ionty z neuronu do extracelulárního prostoru. Vyšší koncentrace draselných kationtů uvnitř neuronu (140 – 160 mmol/l intracelulárně proti $3,6$ – $5,2$ mmol/l extracelulárně) vede ke vzniku koncentračního gradientu působícího únik kationtů skrze leak kanály a následně protichůdnému elektrickému gradientu tlačícího kationty dovnitř směrem k relativně negativně nabitě cytoplazmě neuronu.

Vyrovnáním těchto dvou sil dochází k ustavení klidového membránového potenciálu, který musí být udržován ve striktním rozmezí, aby byl neuron schopen dosažení **prahového potenciálu** vedoucího k depolarizaci

a vzniku akčního potenciálu. Zároveň je ale nutné, aby k depolarizaci nedocházelo příliš snadno, tedy aby neuron nebyl hyperexcitabilní.

K patologickému zvýšení klidového membránového potenciálu, a tedy zvýšení rizika vzniku epileptického záchvatu může dojít např. zvýšením extracelulární koncentrace draslíku, k čemuž dochází mimo jiné po samotných epileptických záchvatech vzhledem k výrazné míře depolarizace. Vzniká tak riziko rozvoje status epilepticus.

Excitační a inhibiční postsynaptické potenciály

Postsynaptické potenciály jsou změny membránového potenciálu vyvolané vazbou neurotransmiterů na jejich receptory na postsynaptické membráně, při které dochází k otevření iontových kanálů. O excitačním postsynaptickém potenciálu hovoříme v tom případě, když se při otevření iontového kanálu neuron depolarizuje např. vstupem kationtů do neuronu otevřením N-methyl-D-asparátového (NMDA) receptoru vazbou glutamátu, naopak při inhibičním postsynaptickém potenciálu se neuron hyperpolarizuje např. vstupem Cl^- aniontů do buňky otevřením receptoru typu A pro kyselinu gama-aminomáselnou (GABA_A).

Druhým, nepřímým, způsobem ovlivnění postsynaptického potenciálu je aktivace metabotropních receptorů, které pomocí následné molekulární signální kaskády otevírají iontové kanály, regulují transkripci DNA nebo upravují funkci proteinů neuronu. Jejich působením se může měnit dráždivost synapse.

K depolarizaci neuronu a spuštění akčního potenciálu dochází časovou a amplitudovou sumací většího množství excitačních postsynaptických potenciálů, proti kterým působí inhibiční postsynaptické potenciály. Při synchronní aktivitě excitačních neuronů během epileptického záchvatu se na dalších neuronech sčítá stále větší množství excitačních postsynaptických potenciálů a dochází k šíření výbojů po kortexu.

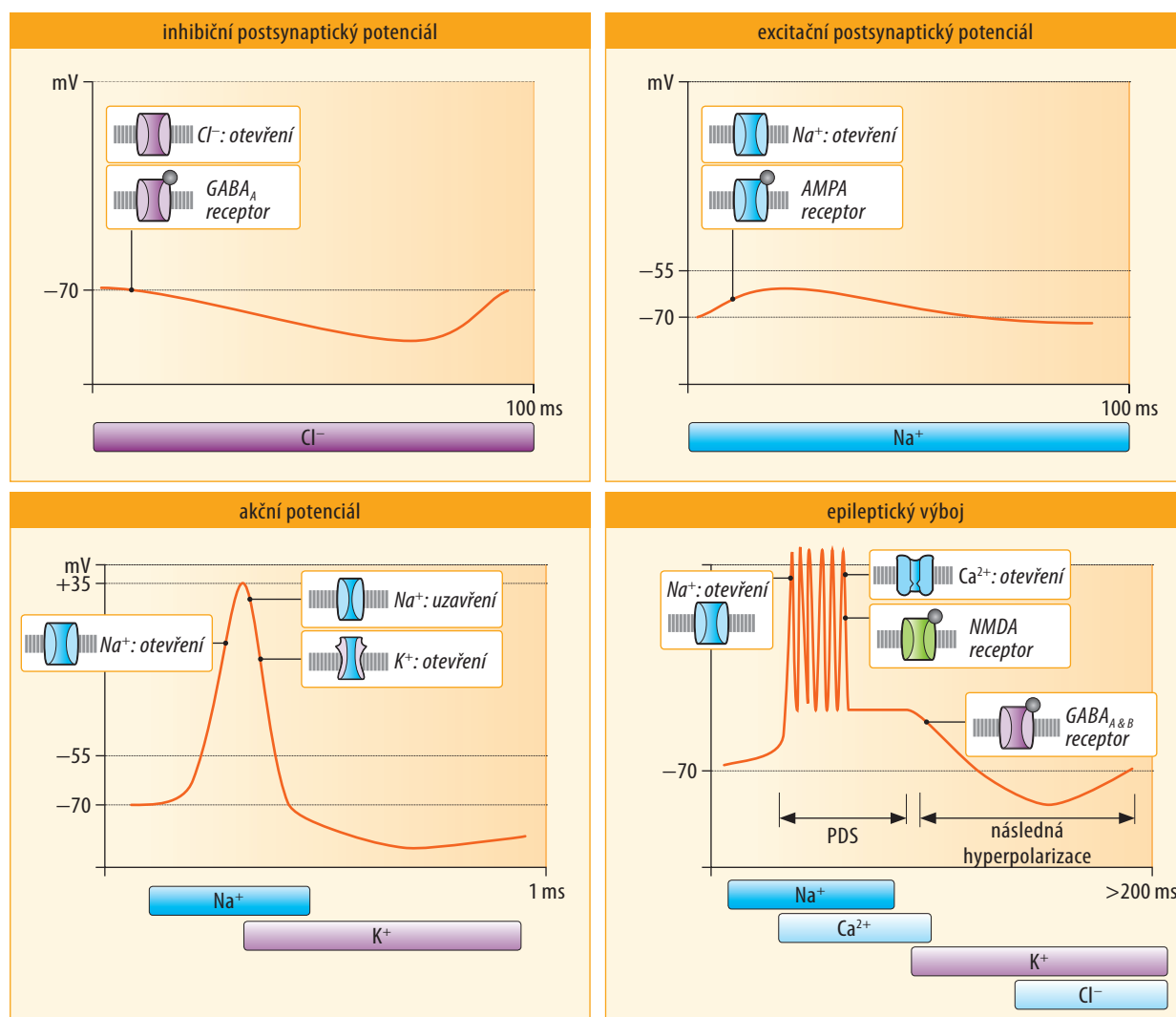
Akční potenciál

Akční potenciál je rychlá, výrazná depolarizace membrány neuronu z hodnoty potenciálu mezi -55 a -70 mV

k hodnotám kolem +35 mV. Ke spuštění akčního potenciálu je nutná částečná depolarizace do prahové hodnoty kolem -55 mV vzniklá sumací excitačních postsynaptických potenciálů.

Dosažením prahové hodnoty se spustí kaskádová reakce otevírání sodíkových napětově řízených kanálů, které umožní rychlý průnik sodíkových iontů po koncentračním a elektrickém spádu do cytoplazmy neuronu působící depolarizaci membrány. Začátek tohoto procesu je v iničiálních segmentech axonu, kde je nejvyšší zastoupení těchto kanálů. Jakmile se otevřou první kanály v této oblasti, lokální depolarizace velmi rychle vede k otevírání dalších kanálů a šíření vzruchu až ke koncové části axonu.

Po vychýlení hodnoty membránového potenciálu k +35 mV se sodíkové napětově řízené kanály uzavírají a inaktivují. Zároveň se z cytoplazmy neuronu do extracelulárního prostoru přesouvá draslík po svém koncentračním a předchozími ději ještě umocněném elektrickém gradientu skrze leak kanály a draslíkové napětově řízené kanály, které se otevírají krátce po vzniku akčního potenciálu. Výsledkem těchto mechanismů je pokles hodnoty membránového potenciálu až pod úroveň klidového potenciálu kvůli déletrvajícimu otevření draslíkových napětově řízených kanálů. Jejich postupným uzavřením se membránový potenciál následně opět stabilizuje na hodnotě mezi -60 a -70 mV.



Obr. 2.1 Změny membránového potenciálu neuronu při inhibičních a excitačních postsynaptických potenciálech, akčním potenciálu a během epileptického výboje; PDS – paroxysmální depolarizační shift. Převzato z Badawy, 2009

Změny membránového potenciálu během epileptiformních výbojů

Základní charakteristikou neuronů epileptogenní sítě je patologická excitabilita a schopnost synchronizované depolarizace. Na buněčné úrovni dochází při epileptiformním výboji k pomalé, děletrvající depolarizaci otevřením napětově řízených sodíkových kanálů, na kterou nasedají opakovaně rychlé, výrazné depolarizace (tzv. burst firing). Tyto rychlé depolarizace spouští akční potenciály, kvůli kterým dochází k depolarizaci dalších neuronů a šíření epileptogenní aktivity. Na repetitivních rychlých depolarizacích mají podíl také Ca^{2+} kanály, jejichž počet a/nebo aktivita je u neuronů epileptické sítě zvýšena.

Burst firing je fyziologickou vlastností některých neuronálních populací, např. neuronů CA3 oblasti hipokampu, které jsou důležitou součástí patogeneze mezeitemporální epilepsie. Korelátém zmíněné pomalé a repetitivní depolarizace většího množství neuronů v EEG jsou hroty nebo ostré vlny, a event. vysokofrekvenční oscilace (HFO) – obr. 2.1.

Kanálopatie

K rozvoji hyperexcitability může dojít sekundárním postižením neuronů nebo postižením primárním, genetickým, na úrovni jednotlivých iontových kanálů důležitých pro vznik klidového, postsynaptického a akčního potenciálu. Termínem kanálopatie se označují onemocnění způsobená patologickou změnou jednoho nebo více těchto iontových kanálů. Tato patologická změna

je způsobena mutací genu, který je za složení takového kanálu zodpovědný. Taková mutace genu je nazývána patogenní variantou. Celkově se jedná o vzácné choroby, z hlediska idiopatické epilepsie nicméně mohou kanálopatie představovat většinou etiologii, zejména při zahrnutí patogenních variant narušujících regulaci funkce iontových kanálů, nikoliv pouze jejich strukturu. Funkce kanálů může být narušena dvěma způsoby: buď ztrátou své funkce původní (loss of function), nebo nabytí nové (gain of function).

Napětově řízené draslíkové kanály jsou důležité pro udržení klidového membránového potenciálu, a tedy excitability neuronů. Jsou také zodpovědné za repolarizaci membrány po akčním potenciálu a jejich narušení vede k celé řadě chorob. Patogenní varianty genů *KCNQ2* a *KCNQ3* kódující stejnojmenné draslíkové kanály způsobují benigní familiární neonatální křeče, syndrom vyznačující se záchvaty u novorozenců, které odeznívají většinou do druhého měsíce života. S napětově řízeným draslíkovým kanálem Kv1 je funkčně spojena bílkovina LGI1, která zabraňuje jeho deaktivaci. Patogenní varianty v genu pro LGI1 jsou příčinou autozomálně dominantní laterální temporální epilepsie, protilátky proti LGI1 způsobují limbickou encefalitidu. Snížená exprese napětově řízených draslíkových kanálů byla popsána ve zvířecích modelech mezeitemporální epilepsie a modelu fokální kortikální malformace.

Patogenní varianty genů *SCN1A*, *SCN2A* a *SCN1B* pro podjednotky napětově řízených sodíkových kanálů

■ Tabulka 2.1 Přehled geneticky vázaných kanálopatí s asociovanými epileptickými syndromy

Gen	Kanál	Syndrom
<i>KCNQ2</i>	KCNQ2 napětově řízený draslíkový kanál	BFNC
<i>KCNQ3</i>	KCNQ3 napětově řízený draslíkový kanál	BFNC
<i>LGI1</i>	LGI1 regulující napětově řízený draslíkový kanál Kv1	ADLTE
<i>SCN1A</i>	α podjednotka NaV1.1 napětově řízeného sodíkového kanálu	GEFS+ / DS
<i>SCN2A</i>	α podjednotka NaV1.2 napětově řízeného sodíkového kanálu	GEFS+ / BFNC
<i>SCN1B</i>	β podjednotka napětově řízeného sodíkového kanálu	GEFS+
<i>CLCN2</i>	ClC-2 napětově řízený chloridový kanál	JAE / JME / CAE
<i>CHRNA4</i>	$\alpha 4$ podjednotka nikotinového acetylcholinového receptoru	ADSHE
<i>CHRN2</i>	$\beta 2$ podjednotka nikotinového acetylcholinového receptoru	ADSHE
<i>GABRA1</i>	$\alpha 1$ podjednotka GABA _A receptoru	ADJME
<i>GABRG2</i>	$\gamma 2$ podjednotka GABA _A receptoru	GEFS+ / FS / CAE
<i>CACN1A</i>	$\alpha 1a$ podjednotka napětově řízeného vápníkového kanálu	např. EIEE

ADJME – autozomálně dominantní juvenilní myoklonická epilepsie, ADLTE – autozomálně dominantní laterální temporální epilepsie, ADSHE – autozomálně dominantní hypermotorická epilepsie vázaná na spánek, BFNC – benigní familiární neonatální křeče, CAE – epilepsie s dětskými absencemi, DS – syndrom Dravetové, EIEE – časná infantilní epileptická encefalopatie, FS – febrilní křeče, GEFS+ – genetická epilepsie s febrilními záchvaty plus, JAE – juvenilní epilepsie s absencemi, JME – juvenilní myoklonická epilepsie

jsou možnou příčinou hned několika geneticky vázaných epilepsií. Jedná se o benigní familiární neonatální a infantilní záchvaty, genetickou epilepsii s febrilními záchvaty plus a syndrom Dravetové. Všechny tyto genetické varianty vedou pravděpodobně k poruše deaktivace daného sodíkového kanálu, trvalému průchodu Na^+ do cytoplazmy neuronu, a tedy k hyperexcitabilitě.

U některých případů epilepsie s dětskými absencemi, juvenilní epilepsie s absencemi a juvenilní myoklonické epilepsie byly popsány patogenní varianty v genu *CLCN2* pro napětově řízený chloridový kanál. Jeho změněná funkce snižuje inhibiční odpověď na GABA signalizaci, případně ji až převrací do excitačního stimulu.

Patogenní varianty genů *CHRNA4* a *CHRN2* pro podjednotky nikotinového acetylcholinového receptoru jsou zodpovědné za rozvoj autozomálně dominantní noční frontální epilepsie pravděpodobně skrze zvýšenou aktivaci thalamokortikálních spojů. Vzácné varianty v genech *GABRA1* a *GABRG2* pro podjednotky GABA_A receptoru byly asociovány v případových studiích s autozomálně dominantní juvenilní myoklonickou epilepsií, genetickou epilepsií s febrilními záchvaty plus a febrilními křečemi. Patogenní varianty genů kódujících vápníkové kanály *CACN* vedou k celé řadě vzácných epilepsií (generalizovaných i fokálních), např. jedna z mutací genů

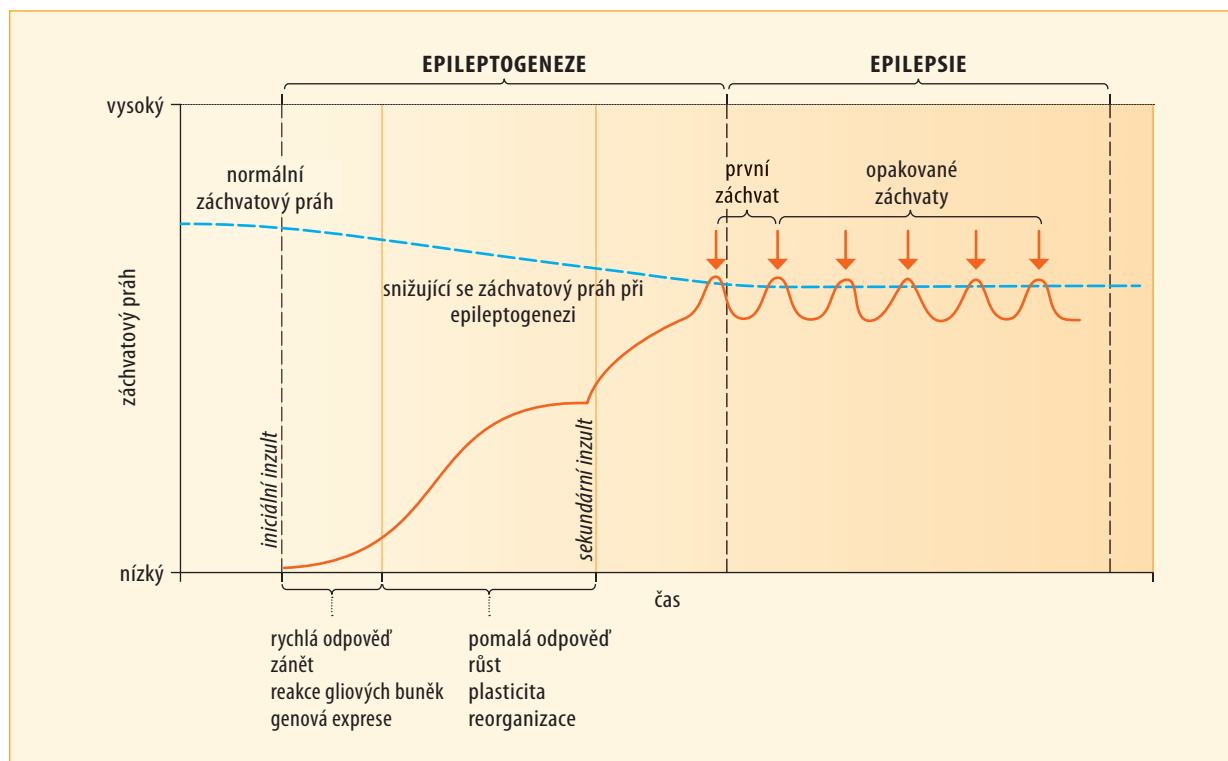
pro kanál *CACNA1A* se může projevit jako časná infantilní epileptická encefalopatie (tab. 2.1).

Epileptogeneze

Epileptogeneze je proces vzniku epilepsie, začínající prvotním inzultem následovaným latentním obdobím až do prvního neprovokovaného epileptického záchvatu. Po něm nicméně mechanismy epileptogeneze dále pokračují a mohou vést v konečném důsledku ke zvyšování frekvence záchvatů, kognitivním problémům a rozvoji farmakorezistence (obr. 2.2).

Rozvoj epilepsie je obvykle způsoben komplexní souhrou vnějších faktorů a genetické predispozice. U mezeitemporální epilepsie s hipokampální sklerózou jsou typickým prvním vyvolávajícím činitelem febrilní křeče v dětském věku. O tom, jestli povedou ke vzniku epilepsie v pozdějším věku, ale rozhoduje také genetická výbava, např. varianty genu *SCN1A* způsobující neuronální hyperexcitabilitu nebo varianty genů pro interleukin- 1β (*IL1\beta*) či tumor nekrotizující faktor α (*TNF-\alpha*), které ovlivňují zánětlivou odpověď způsobující hipokampální sklerózu.

Prvotním spouštěcím faktorem epileptogeneze může být široká škála postižení, mimo výše zmíněné febrilní křeče je časté také traumatické poranění mozku, cévní



Obr. 2.2 Schéma epileptogeneze od prvotního inzultu v průběhu času. Převzato ze Scharfman, 2007

mozková příhoda nebo encefalitida. Při těchto inzultech se aktivují astrocyty a mikroglie a spouští se zánětlivá odpověď. Na lokální úrovni je narušena hematoencefalická bariéra, změněn metabolismus glutamátu a draselných kationtů, což v konečném důsledku vede k hyperexcitabilitě neuronů.

Při poškození mozku a deafferentaci neuronů se začínají v rámci regenerační odpovědi tvořit nové excitační spoje. Mechanismus neuroplasticity v případě epileptogeneze tak vede ke vzniku hyperexcitabilní sítě neuronů schopné generovat záchvaty. Důležitá je i dysfunkce inhibičních mechanismů, např. u potraumatické epilepsie

byla dobře popsána ztráta GABAergních neuronů v postižené kůře.

Procesy plasticity nejsou okamžité, probíhají v řádu měsíců až let. Proto je typicky přítomno bezzáchvatové období, během něhož se ale již snižuje práh rozvoje záchvatu. K záchvatu následně dochází překročením prahu, např. při zvýšeném stresu, poruše spánkového režimu nebo v souvislosti s hormonálními změnami během menstruačního cyklu. Po záchvatu (nebo epizodě kumulace záchvatů) následuje různě dlouhá refrakterní perioda, během níž je zopakování záchvatu nepravděpodobné.

LITERATURA

1. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical Hyperexcitability and Epileptogenesis: Understanding the Mechanisms of Epilepsy – Part 1. *J Clin Neurosci.* 2009;16(3):355–65.
2. Badawy RAB, Harvey AS, Macdonell RAL. Cortical Hyperexcitability and Epileptogenesis: Understanding the Mechanisms of Epilepsy - Part 2. *J Clin Neurosci.* 2009;16(4):485–500.
3. Cannon SC. Pathomechanisms in channelopathies of skeletal muscle and brain. *Ann Rev Neurosci.* 2006;29(1):387–415.
4. Raimondo JV, Burman RJ, Katz AA, Akerman CJ. Ion dynamics during seizures. *Front Cell Neurosci.* 2015;9:419.
5. Scharfman HE. The Neurobiology of Epilepsy. *Curr Neurol Neurosci Rep.* 2007;7(4):348–54.

A

absence 33
abúzus 55
ACTH (adrenokortikotropní hormon) 203
ADHD (porucha pozornosti s hyperaktivitou) 17
adherence 147
afektivní respirační křeče 79
afemie 38
akční potenciál 25
akutní symptomatické záchvaty 123
– a epilepsie 126
– na metabolickém podkladě 127
– na podkladě užívání návykových látek 128
– polékové 127
– u cerebrovaskulárních onemocnění 126
– u mozkového poranění 126
– u zánětů CNS 126
– v graviditě 128
akutní symptomatický status epilepticus 123
alergie 55
alprazolam 211
alternativní psychóza 234
alternující hemiplegie 86
anamnéza 53
– farmakologická 55
anartrie 38
anoxické záchvaty 78
array-CGH 22
Arterial Spin Labeling 70
asistovaná reprodukce 225
astatické záchvaty 38
atonické záchvaty 38
aura 30
automatismy 38
– distální 38
– gesturální 39
– jednoduché 38

– komplexní 40
– mimické 39
– oroalimentární 38
– proximální 39
– sexuální 39
– verbální 38, 43
– vokální 38
autoskopie 42
awareness 32

B

benigní myoklonus v kojeneckém věku 92
benigní novorozenecký spánkový myoklonus 81
benigní paroxysmální tonické zvrácení očí 85
benigní paroxysmální torticollis 87
benigní paroxysmální vertigo 87
bradykardie 44
brivaracetam 180
burst firing 27

C

cefalická aura 42
celoexomové sekvenování (WES) 22
celogenomové sekvenování (WGS) 22
cenobamát 185
cerebrovaskulární onemocnění 15
cortical thickness 70
cyklické zvrácení 87

D

dakrystické záchvaty 44
denní snění/nepozornost 87
depresivní porucha u nemocných s epilepsií 229
dětská epilepsie s absencemi 108
dětská mozková obrna 18
deviace očí 37
diagnostika 53

diazepam 138, 205
– rektální 208
dieta s nízkým glykemickým indexem 215
diferenciální diagnostika záchvatových stavů 77
disociativní fuga 89
disociativní záchvaty 88
dorzolaterální prefrontální kortex 49
Double Inversion Recovery (DIR) 66
drug repurposing 257
DWI/ADC 66

E

early infantile developmental and epileptic encephalopathies 112
eidetická obrazotvornost 88
electric source imaging 65
elektroencefalografie 59, 71
– epilepsie 61
– high-density 63
– invazivní 74
– kontinuální 62
– spánková 61
– video 62
elektrografický záchvat 32
elektro-klinická korelace 32
elektroklínický záchvat 32
eliminační poločas 149
epidemiologie epilepsie 14
epigastrická aura 45
epilepsie
– a legislativa 239
– a pohlaví 15
– a věk 14
– historický pohled 12
epilepsie pouze s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty 112
epilepsie zadního kvadrantu 51
epilepsy with eyelid myoclonia 107

epilepsy with myoclonic absences 107
 epilepsy with myoclonic-atonic seizures 116
 epileptické syndromy 97, 100
 – fokální 100
 – generalizované 105
 – generalizované a fokální (kombinované) 112
 – klasifikace 96
 – s progresivní neurologickou deteriorací 112
 epileptický nystagmus 37
 epileptický záchvat na molekulární úrovni 25
 epileptiformní epileptogenní vzorce 60
 epileptiformní neepileptogenní vzorce 60
 epileptogenetika 21
 epileptogeneze 28
 epileptogenní léze 18
 epileptochirurgie 219
 – minimálně invazivní 221
 epizodické ataxie 85
 eslikarbazepin-acetát 182
 etiologie epilepsie 15

F

farmakokinetické interakce 148
 farmakorezistentní epilepsie 219
 FDG pozitronová emisní tomografie 71
 febrilní křeče 17, 46, 112
 fenfluramin 193
 fenomenologie 30
 – emoční 43
 – kognitivní 42
 – motorická 33
 – senzorická 41
 – záchvatů na základě symptomatogenní zóny 47
 fenomény 41
 – autonomní 44
 – čichové 42
 – gastrointestinální 45
 – chuťové 42
 – kardiovaskulární 44
 – kožní 45
 – sluchové 41
 – somatognostické 42

– somatosenzitivní 41
 – urinární 45
 – vestibulární 42
 fenytoin 139, 152
 FLAWS (fluid and white matter suppression) 66
 fokální kortikální dysplazie 67
 fokální záchvaty 31
 forced thinking 42
 fotosenzitivita 46
 frontální meziální – přední cingulum 50
 frontální pseudoabsence 49
 frontální záchvaty 49
 frontopolární kortex 49

G

gabapentin 168
 gelastické záchvaty 44
 generalizované záchvaty 31
 genetické faktory a epilepsie 17
 genetické testování 21
 gravidita 223
 gray-white matter junctions 70
 gyratorní záchvat 37

H

habituální záchvaty 30
 halucinace 41
 Health-Related Quality of Life 238
 hemisferektomie 220
 hipokampální skleróza 66
 hluboká mozková stimulace předních thalamických jader 220
 hněv 43
 hormonální antikoncepce 223
 HPV (papilomavirus) 227
 hyperekplexie 86
 hyperexcitabilita 25
 hyperkinetická porucha a ADHD u dětí s epilepsií 237
 hyperkinetické záchvaty 40
 hypersalivace 45
 hypertenze 44
 hyperventilace 45
 hypnagogické myoklonické záškuby 80
 hypotenze 44
 hypoventilace 44

Ch

chronická stimulace bloudivého nervu 220
 chronické ortostatické intolerance 80

I

iktální afázie 42
 iktální arytmie 44
 iktální bolest hlavy 41
 iktální mrkání 37
 iktální příznaky 32
 iktální psychóza 233
 iktální řeč 43
 iktální synkopa 44
 iktální záchvaty 30
 iktální zívání 40
 infantile epileptic spasms syndrom 113
 infekce CNS 16
 interiktálně-iktální kontinuum 60
 interiktální epileptiformní vzorce 60
 interiktální psychóza 233

J

jednofotonová emisní počítačová tomografie (SPECT) 73
 juvenilní epilepsie s absencemi 110
 juvenilní myoklonická epilepsie 111

K

kalosotomie 220
 kanabidiol 200
 kanálopatie 27
 karbamazepin 153
 – interakce 154
 karyotypizace 22
 katameniální epilepsie 225
 – léčba 226
 ketoterapie 213
 klasická ketogenní dieta 214
 klasifikace epilepsií 94
 – historický vývoj 94
 – ILAE klasifikace 96
 klasifikace záchvatů 31
 klinický záchvat 32
 klobazam 205
 klonazepam 205

kognitivní funkce u pacientů
s epilepsií 234
kojení 223
kvalita života u pacientů
s epilepsií 238

L

lakosamid 173
lamotrigin 145, 158
Landau-Kleffnerův syndrom 120
laryngeální diskomfort 45
laserová intersticiální termální
terapie 221
lázeňská léčba 247
Lennox-Gastautův syndrom 118,
178, 197
levetiracetam 139, 145, 161
– fokální záchvaty 164
– teratogenita 164
– u status epilepticus 165
– v léčbě generalizovaných
záchvatů 164
líbání 40
lorazepam 138

M

magnetická rezonance 65
– fMRI 71
– funkční 70
– postprocessing MRI 69
– u pediatrických pacientů 68
– voxel-based morfometrie 69
MCT dieta 214
mediální intermediární kortex 51
membránový potenciál
– klidový 25
– změny během epileptiformních
výbojů 27
Mezinárodní klasifikace epilepsií
a epileptických syndromů
(ICEES) 94
Mezinárodní klasifikace epilepsií
ILAE 2017 96
meziotemporální epilepsie
s hipokampální sklerózou 104
midazolam 138, 208
migréna 86
modifikovaná Atkinsova dieta 214
molekulární a genetická léčba
epilepsie 257
mortalita a SUDEP 20

motorické projevy
– dystonické 36
– klonické 34
– komplexní 38
– myoklonické 33
– tonické 34
– tonicko-klonické 34
– verzivní 37
muž a epilepsie 227
mydriáza 45
myoclonic epilepsy in infancy 105

N

napětově řízené draslíkové
kanály 27
neepileptické poklesy hlavy 92
neepileptické záchvaty 77
negativní motorický záchvat 37
nekonvulzivní status
epilepticus 132
– bez kómatu (pravý NCSE) 132
– u pacientů v kómatu 133
neonatální tremor 92
neonatální záchvaty 46
netonická deviace hlavy 37
neurobiologie epilepsie 25
neurodegenerativní onemocnění 16
neurochirurgická intervence
a epilepsie 18
neurologické vyšetření 57
neuropsychologické vyšetření 74
next generation sequencing
(NGS) 22
noční děs 82
noncompliance 147
nové směry v epileptologii 253

O

obstrukce horních cest
dýchacích 80
okcipitální záchvaty 51
operkuloinzulární záchvaty 51
opouštění lůžka 40
orbitofrontální kortex 50
organizace péče o pacienty
s epilepsií 250
– Česká republika 250
– Slovensko 252
osobní detektory záchvatů 253
osobnost u pacientů s epilepsií 232
otírání nosu 40

out of body experiences 88
ovariální steroidy 226

P

paměť a učení 235
panické ataky 88
paraklinické vyšetřovací metody 58
parasomnie 81
parietální záchvaty 51
paroxysmální cvičením indukovaná
dyskineze 85
paroxysmální kinezigenní
dyskineze 84
paroxysmální nekinezigenní
dyskineze 85
paroxysmální poruchy hybnosti 84
patogenní varianty genů 27
perampanel 176
periiktální kašel 45
periiktální pití 45
periiktální plivání 45
periiktální záchvaty 30
perinatální encefalopatie 18
periodické pohyby končetinami
ve spánku 82
pití tekutiny 40
počítačová tomografie 65
poddávkování 147
poradenství 21
poruchy autistického spektra 17
poruchy chování 87
postiktální autonomní příznaky 47
postiktální bolest hlavy 47
postiktální porucha hybnosti 47
postiktální porucha vědomí/
responzivity 46
postiktální poruchy řeči 47
postiktální příznaky 46
postiktální psychóza 233
postiktální sensorické poruchy 47
postsynaptické potenciály 25
posttraumatická epilepsie 15
posuzování zdravotní způsobilosti
k řízení motorových vozidel 239
posuzování zdravotní způsobilosti
k výkonu práce hasiče 242
pozitivní emoční fenomény 43
pozornost a exekutivní funkce 236
prahový potenciál 25
predikce terapie založená na umělé
inteligenci 253

- predikce záchvatů 255
 pregabalin 168
 premotorický kortex 49
 PRES syndrom 128
 presynkopy 78
 primární motorický kortex 50
 probuzení se zmateností 82
 prognóza epilepsie 19
 protizáchvatové léky 148
 – farmakokinetické interakce 150
 protražované stavy zmatenosti 93
 provokovaný epileptický záchvat 123
 předstíraná nemoc 89
 přechod z dětské neurologie
 a na dospělé pracoviště 121
 příznak žandárské (četnické)
 čepice 39
 pseudofarmakorezistence 219
 psychiatrická onemocnění 87
 psychiatrické symptomy 47
 psychické a psychiatrické aspekty
 epilepsie 227
 – faktory související
 s epilepsií 228
 – farmakoterapie 229
 – genetické vlivy a dispozice 228
 psychotická porucha u nemocných
 s epilepsií 232
- R**
- radiofrekvenční
 termokoagulace 221
 reflexní anoxický záchvat 79
 reflexní záchvaty 45
 rescue medikace 208
 respirační fenomény 44
 rezpozivita 32
 rezpozivní neurostimulace 255
 RINCH 40
 rostrokaudální osa laloku 49
 rufinamid 189
 rytmické pohyby ve spánku 80
- Ř**
- řečové funkce 236
- S**
- Salcburská kritéria NCSE 136
 Sandiferův syndrom 92
 sebestimulace 87
 sebeuspokojení 87
 sekvence protokolu HARNESS-
 MRI 66
 self-limited epilepsy with
 autonomic seizures 101
 self-limited epilepsy with
 centrotemporal spikes 101
 self-limited (familial) infantile
 epilepsy 100
 self-limited familial neonatal and
 infantile epilepsy 100
 self-limited (familial) neonatal
 epilepsy 100
 sémiologie 30
 sérové hladiny 150
 sexuální dysfunkce 227
 shudering attacks 92
 sinusová tachykardie 44
 skupina idiopatických
 generalizovaných epilepsií 107
 smutek 43
 sociální izolace 246
 socioekonomický status 18
 somnambulismus 82
 spasmus nutans 92
 spinální myoklonus 92
 Staccato alprazolam viz alprazolam
 status epilepticus 131
 – bez dominujících motorických
 projevů 132
 – diagnostika 134
 – incidence 21
 – s dominujícími motorickými
 příznaky 131
 – terapie konvulzivního SE 137
 – terapie NCSE 142
 – terapie refrakterního SE 140
 – terapie rozvinutého SE 138
 – terapie super-refrakterního
 SE 142
 stereotypie 84
 stigma 246
 stiripentol 191
 strach 43
 SUDEP 20
 suplementární motorický kortex 50
 suplementární sensory-motorická
 oblast 50
 svářečský průkaz 243
- SWI (susceptibility-weighted
 imaging) 66
 syndrom cizí ruky (alien hand) 40
 syndrom dlouhého QT intervalu 80
 syndrom Dravetové 116, 196
 syndrom karotického sinu 80
 syndrom opsoklonus-
 myoklonus 86
 syndrom posturální ortostatické
 tachykardie (POTS) 80
 synkopou provokovaný epileptický
 záchvat 80
 synkopy 78
- T**
- temporální záchvaty 48
 temporopolární záchvaty 49
 terapie epilepsie
 – farmakoterapie 145
 – – alternativní monoterapie 146
 – režimová opatření 144
 – ukončení medikamentózní
 léčby 151
 tiky 84
 tonická deviace 37
 tonicko-klonický záchvat 31
 topiramát 170
 traktografie 70
 transplantace inhibičních
 interneuronů 256
 tranzitorní epileptické amnézie 42
 tranzitorní globální amnézie
 (TGA) 92
 tumory CNS 16
 typy záchvatů a epileptických
 syndromů 15
- U**
- úzkost 43
 úzkostné poruchy u nemocných
 s epilepsií 231
- V**
- valproát 139, 154
 – teratogenní potenciál 156
 vědomí 32
 VEP Atlas 256
 vizuální fenomény 41
 vizuální iluze 41
 vizuospeciální funkce 236

volumetrie 70
 vyšetření kůže 58
 vývojová porucha intelektu 17
 vývojové a/nebo epileptické
 encefalopatie s výraznou aktivací
 SW komplexů ve spánku 120
 vývojové poruchy jazyka 17
 vztek a reakce vzteku 88

Z
 zahledění (staring) 32
 záchvaty vyvolané čtením 46
 záchvaty vyvolané hudbou 46
 záchvaty vyvolané úlekem
 (startle) 46
 záraz v chování 32
 záraz v řeči 43

zbrojní průkaz 244
 zonisamid 166
 zornicové příznaky 45
 zvýšený intrakraniální tlak 92

Ž
 žena a epilepsie 223