

EPILEPSIE

MUDr. Zdeněk Kundra

EPILEPSIE

- **chronické**, neurologické onemocnění - 1% dospělé populace
- **opakovaný** výskyt **neprovokovaných** epileptických záchvatů, přičemž epileptickým záchvatem se rozumí paroxysmální porucha chování, emocí, motorických, senzorických či autonomních funkcí na podkladě abnormální (excesivní a hypersynchronní) aktivity neuronů mozkové kůry

Definice

- Incidence ve vyspělých zemích mezi 24–53/100 000 jedinců za rok
- Prevalence aktivní epilepsie (poměrný počet pacientů s epilepsií, kteří prodělali v posledních pěti letech alespoň jeden epileptický záchvat) je v populaci 0,5–1 % (Shorvon, 2000)
- V ČR je kolem 70 000 pacientů s aktivní epilepsií
- Významný zdravotnický i sociální problém v každé společnosti (Brázdil, Hadač a Marusič, 2004)

etiopatogeneze

- Idiopatické epilepsie – geneticky podmíněná náchylnost k záchvatům (v různém věku, různě vyjádřená)
- Symptomatické epilepsie – krvácení, iCMP, nádor,.....
- Kryptogenní epilepsie – předpokládanou lézi nelze současnými dg. metodami zjistit

Patogeneze

- Náhlá a přechodná porucha funkce nervových buněk
- Nekontrolovatelná činnost a zvýšená elektrická aktivita (obvykle alespoň částečně izolované a s redukcí axosomatických inhibičních synapsí mediátory GABA a glycin
- Propagací paroxyzmálních výbojů do struktur kmene, ARAS, dochází k projekci impulzů do obou mozkových hemisfér
- Klinické projevy odráží oblast mozku, kde výboj začal - epileptické ložisko nebo-li fokus

Patogeneze

- FOKUS - různě rozsáhlá populace neuronů s patologickou elektrickou aktivitou
- V neuronech, resp. v jejich membránách dochází k akční depolarizaci (paroxysmální depolarizační posun), což způsobuje hyperexcitabilitu a v ložisku dochází k abnormálním výbojům
- Dále projevy hyperautorytmicity a hypersynchronie

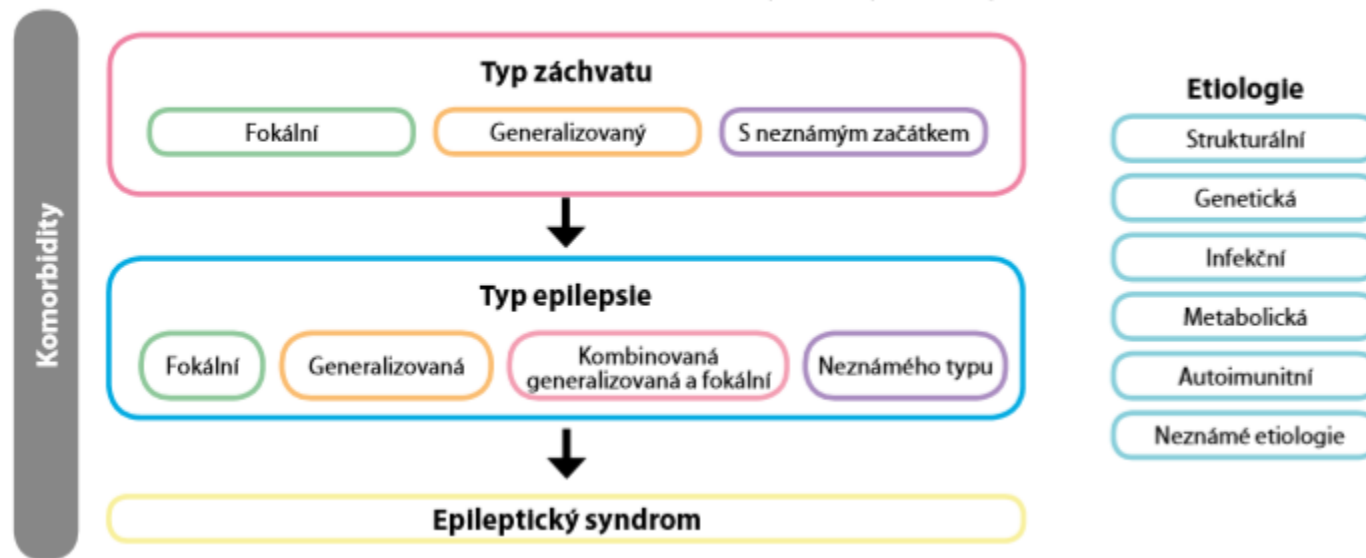
EPILEPTICKÝ ZÁCHVAT

- Základním klinickým projevem epilepsie
- Klasifikace mezinárodní ligy proti epilepsii 2017

- Typ záchvatu
- Typ epilepsie
- Typ epileptického syndromu (určen souborem znaků zahrnujících typ záchvatu, EEG a nález na zobrazovacích metodách) Fisher et al., 2014

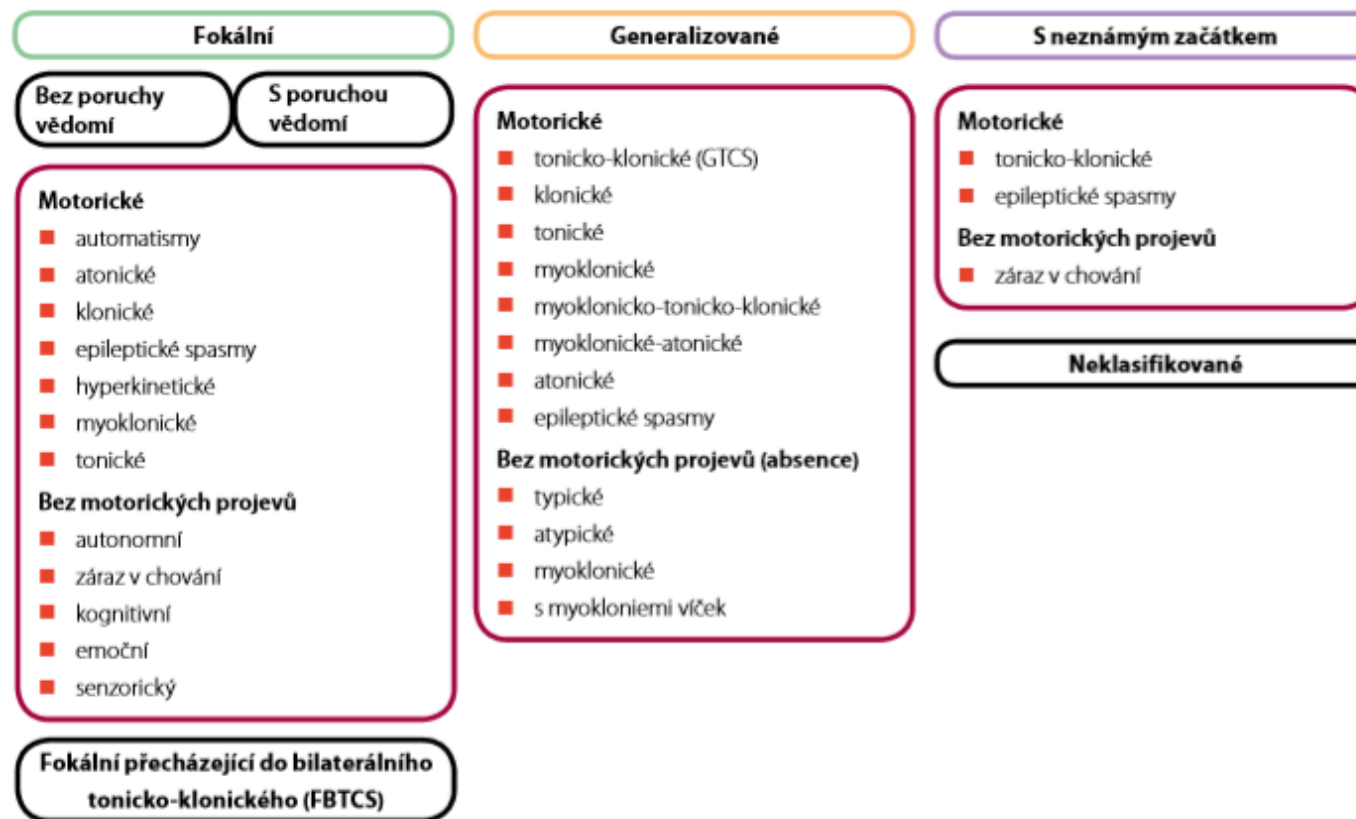
Neurol.praxi2018, 19(I):32-36

Schéma 2. Klasifikace epilepsií ILAE 2017. Česká verze dle Schaffer et al., *Epilepsia* 2017. Vypracoval Výbor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP.



Neurol.praxi2018, 19(I):32-36

Schéma 1. Klasifikace epileptických záchvatů ILAE 2017. Česká verze dle Fisher et al., *Epilepsia* 2017. Vypracoval Výbor České ligy proti epilepsii, odborné společnosti ČLS JEP



- **Generalizované** záchvaty postihují obě hemisféry současně – náhlá porucha vědomí s pádem, tonická kontrakce svalstva končetin, žvýkacího svalstva a svalstva hrudníku – **forsírované expírium** – zasténání až výkřik → sekundy → fáze klonická – rytmické záškuby končetin (frekvence klesá, amplituda roste) → atonie → postparoxysmální desorientace
- Fokální s poruchou vědomí
- Fokální bez poruchy vědomí
- Fokální přecházející do bilaterálního tonicko-klonického

- **Motorické** – dominují motorické projevy

Atonické – náhlý pokles svalového tonu (hlava, čelist, pád k zemi)

Automatismy

Klonické (frekvence klesá, amplituda roste)

Epileptické spasmy - svalové kontrakce různého trvání, dominantně axiální svalstvo

Hyperkinetické – často bizarní, rychlé

Myoklonické – náhlé, krátké svalové záškuby, bilaterální i jednostranné, rytmicky se neopakují

Tonické – déle trvající kontrakce

- **Bez motorických projevů**

Autonomní – tachykardie, iktální zblednutí, DF, zčervenání

Záraz v chování

Kognitivní

Senzorický - iluze, parestézie, bolest, pseudohalucinace

- **Generalizované bez motorických projevů – ABSENCE**
dětský věk a adolescence
strnutí obličeje, zahledění, trvající sekundy
různá hloubka poruchy vědomí (tranzitorní kognitivní poruchy)
- **Neklasifikovatelné** – nestačí dostupné údaje k odlišení zda šlo o fok.
či generaliz. záchvat
- **S neznámým začátkem**

záchvaty

- **Neprovokované, vznik v rámci epilepsie** (Annegers et al., 1995; Beghi et al., 2010; Hesdorffer et al., 2009)
- **Provokované** neboli akutní symptomatické (ASZ), vznik v těsné časové souvislosti s právě probíhajícím postižením CNS strukturálního, toxického, metabolického, zánětlivého rázu
- **acute symptomatic seizures ≈≈≈ provoked seizures**
- **Záchvaty vyvolané spánkovou deprivací** - záchvaty neprovokované, nebylo dosud prokázáno, že by nedostatek spánku mohl být samostatným vyvolávajícím faktorem při vzniku ASZ (Beghi et al., 2010)
- **ASZ** časově souvisí se vznikem infarktu (1-2 týdny)

Frontální epilepsie

- Klonické, myoklonické, Jacksonský marš, postiktální paréza části těla
- Záraz v řeči, vokalizace
- Hyperkinetické/hypermotorické
- Zahledění, pády, akcentované myšlení
- Čichové halucinace, autonomní projevy, inkontinence
- Tlak v hlavě, verze, tonické záchvaty

Parietální epilepsie

- Senzitivní vjemy, Jacksonský marš
- Apraxie
- Akalkulie
- Postiktální znecitlivění
- Alexie
- Dysmorfopsie
- Autoskopie

Okcipitální epilepsie

- Zrakové halucinace
- Pocit pohybů očí
- Poruchy vizu
- Nystagmus
- Opsoklonus
- Mrkání, flutter víček

Inzulární epilepsie

- Stažení hrdla, tlak v epigastriu, žvýkání, olizování, slinění, polykání, změny TK a TF
- Parestézie, bolest, chuťový nepříjemný vjem, pocit tepla na nose a HK

Diagnostika, Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, Epistop 2017

- od prvního epileptického záchvatu či stanovení dg. epilepsie se snažíme o objasnění etiologie
- zobrazovací metoda, ideálně MR mozku
- genetická, infekční, metabolická a autoimunitní etiologie, neznámá

DIAGNOSTIKA, Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, Epistop

2017

- **Neurologické vyš.**, včetně detailní **anamnézy** se zaměřením na možné příčiny akutních **symptomatických** záchvatů a **neepileptických** záchvatů (detailní popis záchvatů od pacienta i svědka, případně zachycení na mobil, apod.)
- **Interní vyš.**, u dětí pediatrické (optimálně včetně EKG)
- Základní laboratorní vyš. (**glykémie, iontogram, CRP, urea, kreatinin, ALT, AST, GMT, krevní obraz**)
- **EEG** vyšetření (optimálně do 24 hodin po záchvatu), aktivační metody, SD
- **V-EEG, video-EEG monitorování**
- **Zobrazovací vyšetření mozku** u dospělých vždy – v neakutních situacích dáváme přednost MR před CT, u dětí dle rozhodnutí dětského neurologa.

DIAGNOSTIKA, Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií, Epistop

2017

- **MR vyšetření mozku**

základní protokol MR vyšetření u pacientů s epilepsií T1w, axiální FLAIR, T2w ≤ 3 mm, koronární FLAIR a T2 w v rovině kolmé na podélnou osu hipokampů, axiální DWI a sekvence na hemosiderin

- Podání kontrastní látky (gadolinium)

- **Funkčně zobrazovací vyšetření** (SPECT, PET, funkční MR a MR spektroskopie) se provádí u pacientů zařazených do epileptochirurgického programu

- **Ultrazvukové vyšetření přívodných a mozkových cév, event. CT- nebo MR-Ag**

- **Klinicko-psychologické vyšetření**

- **Psychiatrické vyšetření**

- **Interní a dle potřeby kardiologické** (event. EKG Holter, ECHOkg, ortostatické testy, head-up tilt table test)

- Popřípadě metabolické, endokrinologické vyšetření

DIFERENCIÁLNÍ DIAGNOSTIKA epiparox.

- Někdy velmi obtížná
- Poměrně častý současný výskyt neepileptických a epileptických záchvatů u téhož pacienta
- Incidence neepileptických záchvatů je vysoká zejména v populaci pacientů léčených jako farmakorezistentní epilepsie
- Není-li jistota v původu záchvatů, je indikovaná konzultace na specializovaném pracovišti s možností **video-EEG monitorování**

Somaticky podmíněné neepileptické záchvaty

- **Synkopy** nejrůznější etiologie (především konvulzivní a kardiogenní)
- Poruchy spánku (**parasomnie**)
- Paroxysmální dystonie a paroxysmální kinezigenní chorea
- **Fyziologický myoklonus** ve vazbě na spánek, jiné neepileptické myoklonie
- **Tetanie**
- **Migrény** (zejména pokud bolesti hlavy jsou minimální nebo chybí)
- Benigní paroxysmální vertigo
- **Tranzitorní ischemické ataky TIA**
- Tranzitorní globální amnézie **TGA**
- Paroxysmální endokrinní dysbalance (např. feochromocytom)
- a další.....

PNES, psychogenně podmíněné neepileptické záchvaty

- Disociativní záchvaty
- Panické ataky
- Vědomě navozené (simulované) záchvaty
- Poruchy osobnosti a chování
- Münchhausenův syndrom (postižený předstírá tělesnou nebo duševní poruchu, pro kterou je následně léčen)
- Münchhausenův syndrom by proxy „v zastoupení“ (postižený předstírá poruchu u závislé osoby, obvykle u dítěte) postižená osoba nemá motivaci chorobu předstírat, chorobné je právě ono předstírání

ETIOLOGIE

- **Strukturální** etiologie získaná (cévní mozková příhoda, úraz, infekce), geneticky podmíněná porucha struktury (vývojová malformace kůry mozkové)
- **Genetická** etiologie, epilepsie je přímým důsledkem známé nebo předpokládané genetické mutace
- **Idiopatické generalizované epilepsie dětské absence, juvenilní absence, juvenilní myoklonickou epilepsii a epilepsii pouze s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty**
- **Infekční** etiologie epilepsií X záchvaty akutní symptomatické (provokované) v situaci akutní neuroinfekce (HSV, TBC, HIV, mozková malárie, subakutní sklerózující panencefalitida, mozková toxoplazmóza a vrozené infekce jako jsou Zika a cytomegalovirus)
- **Metabolická** etiologie znamená, že epilepsie je přímým důsledkem známého nebo předpokládaného metabolického onemocnění, u kterého jsou záchvaty jedním z hlavních příznaků (porfyrie, urémie, poruchy metabolismu aminokyselin nebo záchvaty závislé na pyridoxinu)
- **Autoimunitní etiologie** se klasifikuje v případech, kdy je epilepsie přímým důsledkem imunitně zprostředkovaného zánětu CNS (encefalitida s protilátkami proti NMDA receptoru nebo anti-LGI1 limbická encefalitida)
- **Epilepsie neznámé etiologie** (příčina epilepsie není zatím známá, závisí samozřejmě na dostupnosti a rozsahu provedených vyšetření)

Léčba při epiparox, Česká liga proti epilepsii

- 1. výskyt epiparox \approx až v 50% projev akutního poškození mozku
- Diazepam i.v. 10mg
- Alternativa bez i.v. vstupu, midazolam i.m. 10mg, p.o., p.r.
- Lze opakovat po 5ti minutách
- CAVE: HYPOVENTILACE, HYPOTENZE
- Při i.v. podání musí být dostupná symptomatická terapie!! (UPV, volumoterapie) KIND flumazenil !!!!

TERAPIE, podpůrná opatření, Epistop 2017

- Odstranění předmětů, které mohou způsobit poranění, podložit hlavu, uvolnit oděv kolem krku
- Nebránit záškubům nebo tonické křeči, nebránit automatismům, pokud nehrozí nebezpečí z poranění či poškození věcí, nerozevírat násilím ústa, vyčkat konce záchvatu.
- Při trvající poruše vědomí stabilizovaná poloha, pootevřít ústa, vyčistit dutinu ústní, předsunout dolní čelist, vyčkat návratu k plnému vědomí
- Při postparoxysmální dezorientaci slovně pacienta uklidnit, fyzicky jej neomezovat v pohybu, pokud to není nezbytně nutné
- Došlo ke zranění?? (zejména hlavy, jazyka nebo obratlů).
- Zjistit anamnézu, u léčeného pacienta a nedošlo k poranění, které vyžaduje ošetření, nepřetrvává dezorientace, není nutný transport do nemocnice
- Indikace k transportu do nemocnice: první záchvat, kumulace záchvatů (s výjimkou typických kumulací, které pacient nebo rodina běžně zvládají), status epilepticus (viz dále), přetrvává dezorientace, došlo k poranění, které vyžaduje ošetření

Terapie, zásady racionální terapie, Epistop 2017

- Chyba „léčit naslepo“, léčbu začít při jistotě dg.
- Epileptická etiopatogeneze záchvatů → přistoupit k tzv. terapeutickému testu s nasazením širokospektrého antiepileptika v odpovídajících dávkách
- Léčbu zahájit monoterapií lékem 1. volby „start low and go slow“, zvyšujeme až do tzv. maximální tolerované dávky (MTD) - dávka, která nevyvolává pro pacienta nepřijatelné nežádoucí účinky
-iniciální monoterapie vede ke kompletnímu vymizení záchvatů téměř u poloviny pacientů.....
- Při neúspěchu prvního léku jeho výměna za jiné antiepileptikum v monoterapii, vede k remisi (dosažení bezzáchvatovosti) u dalších cca 13 procent léčených jedinců (Kwan a Brodie, 2000) (alternativně použít další lék 1. volby či lék 2. volby)
- Při přetrvávání záchvatů zahájení kombinované farmakoterapie, přidáním nového antiepileptika ke stávajícímu léku v tzv. přídatná (add-on) terapii
- Za racionální se považuje kombinace maximálně 3 AED, potenciace efektu, bez nepříznivých farmakokinetických interakcí
- Včasné odhalení farmakorezistence a posouzení vhodnosti léčby operační (farmakorezistence - do dvou let od zahájení léčby není dosaženo uspokojivé kompenzace záchvatů při použití nejméně dvou a nejlépe tří správně volených antiepileptik podávaných v MTD!

antiepileptika (AED), „symptomatická terapie“

- **Klasická („stará“)** - osvědčená, levná (karbamazepin, valproát)
- **Nová, od roku 1989** - běžná součást klinické praxe, léky 1. volby (lamotrigin, levetiracetam)
- **Nejnovější generace antiepileptik** – indikace pro přídatnou terapii parciálních záchvatů s nebo bez sekundární generalizace (eslicarbamazepin, lacosamid, perampanel)

Antiepileptika

- CBZ: inhibice Na kanálu
- VAL: zvyšuje aktivitu hlavního inhibičního neurotransmiteru, γ -aminomáselné kyseliny (GABA)
- LTG: blokáda Na⁺, Ca⁺⁺ kanálů, snížení aktivity excitačních aminokyselin, pozitivní psychotropní efekt – stabilizátor nálady, !!pomalá titrace!!
- TPM: blokáda Na⁺, Ca⁺⁺ kanálů, kainát/AMPA glutamátové receptory, potenciace GABAergní inhibice
- LEV: vazba na synaptický vezikulární protein SV2A, minimální interakce, dobrá snášenlivost
- PGB: modulace $\alpha 2$ - δ podjednotky Ca⁺⁺ kanálů → snížení influxu Ca⁺⁺ presynapticky → snížené uvolňování excitačních neurotransmiterů do synaptické štěrbině
- ZNS: blokáda Na⁺, Ca⁺⁺ kanálů, inhibice karboanhydrázy, modulace dopaminergních a serotoninergních systémů
- LCM: selektivní účinek na pomalou (ne na rychlou) inaktivaci Na⁺ kanálů, snižuje hyperexcitabilitu bez vlivu na fyziologickou aktivitu
- PER: selektivní, nekompetitivní antagonist ionotropního glutamátového AMPA receptoru
- ESL : Na⁺ kanály, brání návratu kanálů do aktivované fáze

Terapie

- Fokální **LEV, LTG** ESL, LCM, TPM, ZNS, GBP + BRV, PRG
- Generalizovaný **LEV, LTG** TPM, VAL +LEV, ZNS
- Absence **ESM, LTG** LEV, TPM +ZNS
- Myoklonické **LEV, VAL** LTG +TPM

LEV – levetiracetam, VAL – valproát, CBZ – carbazepin,

LTG – lamotrigin, ESL – eslicarbamazepin, TPM – topiramát,

LCM- lacosamid, GBP gabapentin, BRV – brivaracetam, PRG – pregabalin,

ESM – etosuximid

Terapie – režimová opatření

- Zákaz řízení motorových vozidel (určité skupiny, t.č. 271/2015 Sb.)
- Podobně zbrojní průkaz
- CAVE alkohol, spánková deprivace, fotostimulace
- Zákaz práce na směny, zákaz práce s otevřeným ohněm, u nekrytých rotačních a elektrických zařízení pod napětím
- Zákaz plavání a koupání se o samotě

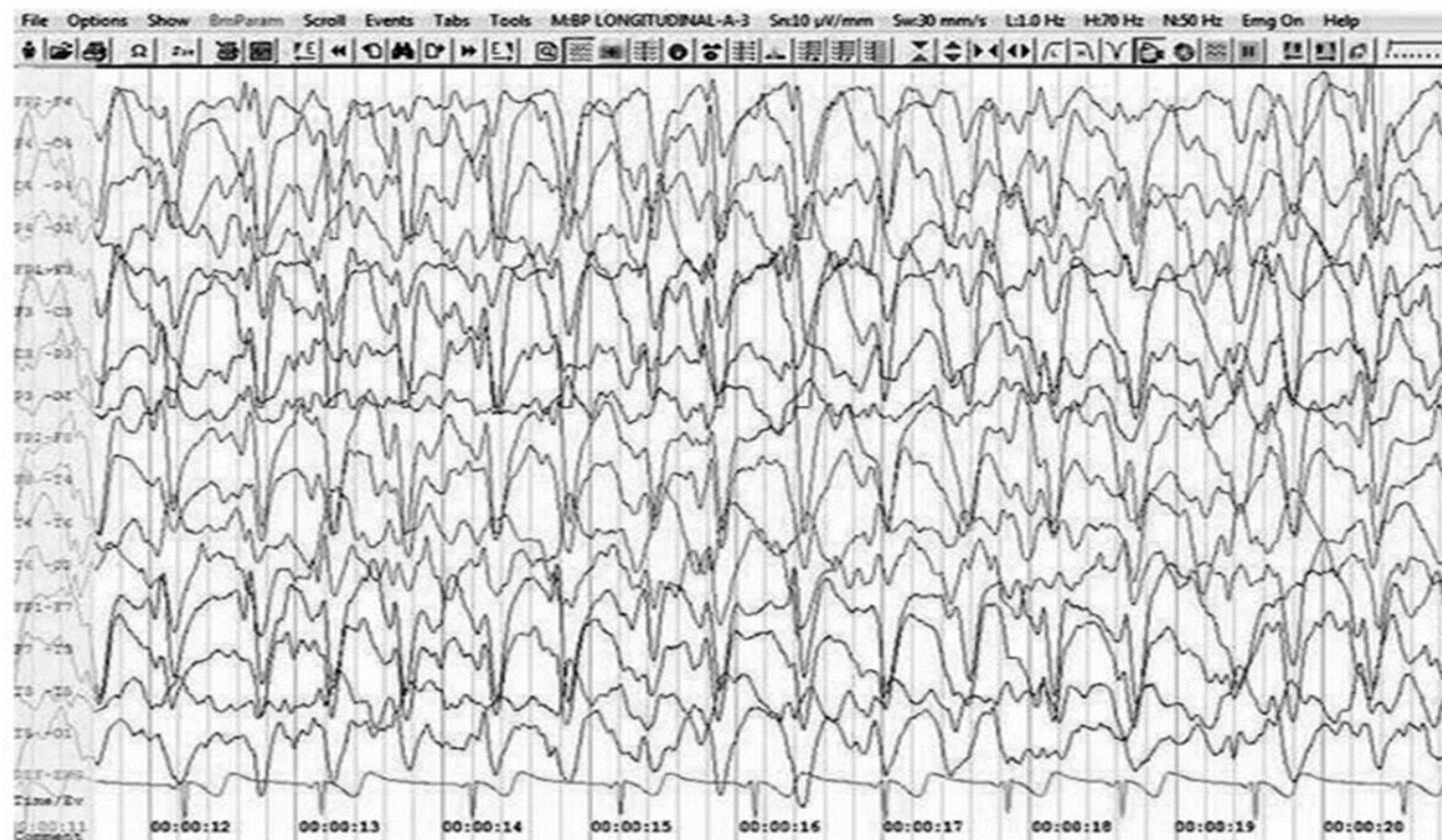
STATUS EPILEPTICUS, SE

- SE je záchvat a/nebo opakující se záchvaty, mezi nimiž nedochází k plné úpravě, trvající déle než 5 minut (v případě konvulzivního SE) nebo déle než 10 minut (v případě fokálního SE s poruchou vědomí)

Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, et al. A definition and classification of status epilepticus-Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56:1515–1523.

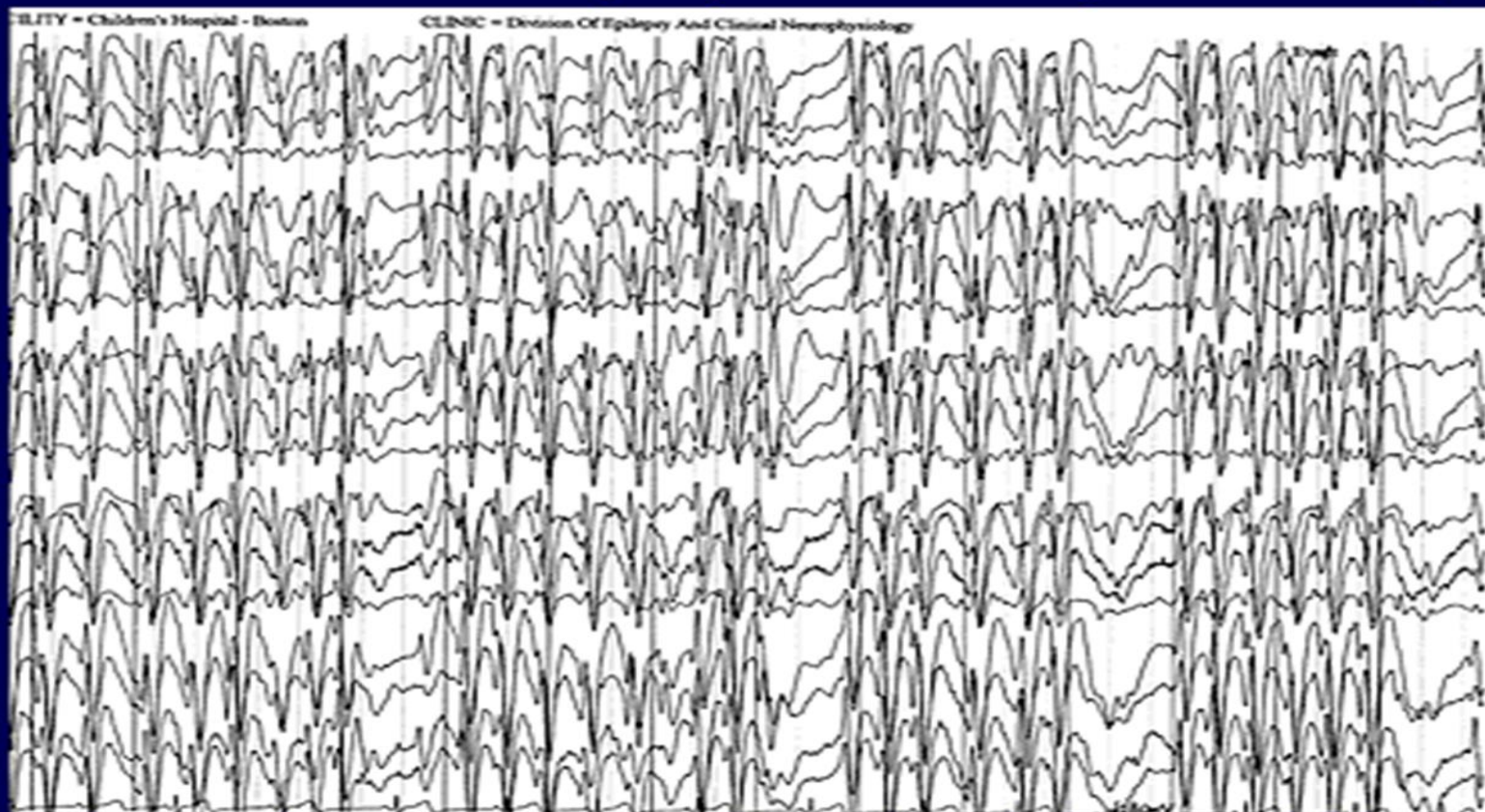
- SE
- NCSE, non convulsive SE

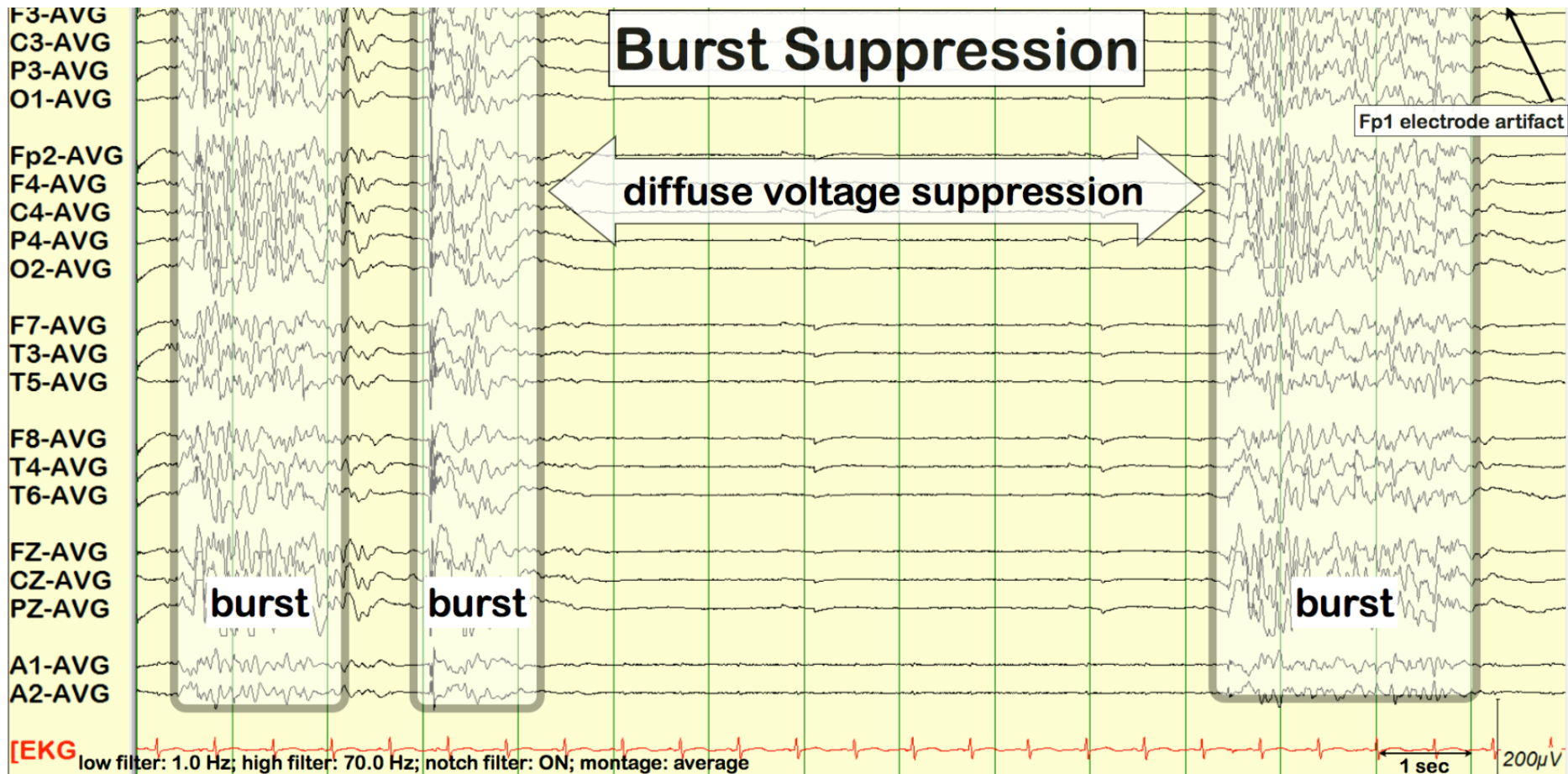
- Při selhání benzodiazepinů (5min. od 2. dávky)
- ROZVINUTÝ SE: **fenytoin** (Epanutin) 20mg/kg, max 1500mg, 50ml/min.
- neředit do glukózy, monitorace TK a TF!!! (bradyarytmie, asystolie)
- Alternativa **i.v. valproát** (Depakine) 40mg/kg, max.3000mg
i.v. levetiracetan (Keppra) 60mg/kg, max. 4500mg
- **REFRAKTERNÍ SE: zajištění ventilace! Monitorace EEG!**
- **Thiopental** bolus 2–7 mg/kg (rychlost do 50 mg/min), kontinuální infuze obvykle 0,5-5 mg/kg/h (nezřídka více) **s úpravou dle EEG (burst suppression)**
- **Midazolam** bolus 0,2 mg/kg (rychlost 2 mg/min), kontinuálně 0,05–0,2 mg/kg/h s monitorací EEG
- **Propofol** bolus 1–2 mg/kg (rychlost 20 µg/kg/min), poté dávka 30–200 µg/kg/min (zvýšená opatrnost u dávek >80 µg/kg/min)



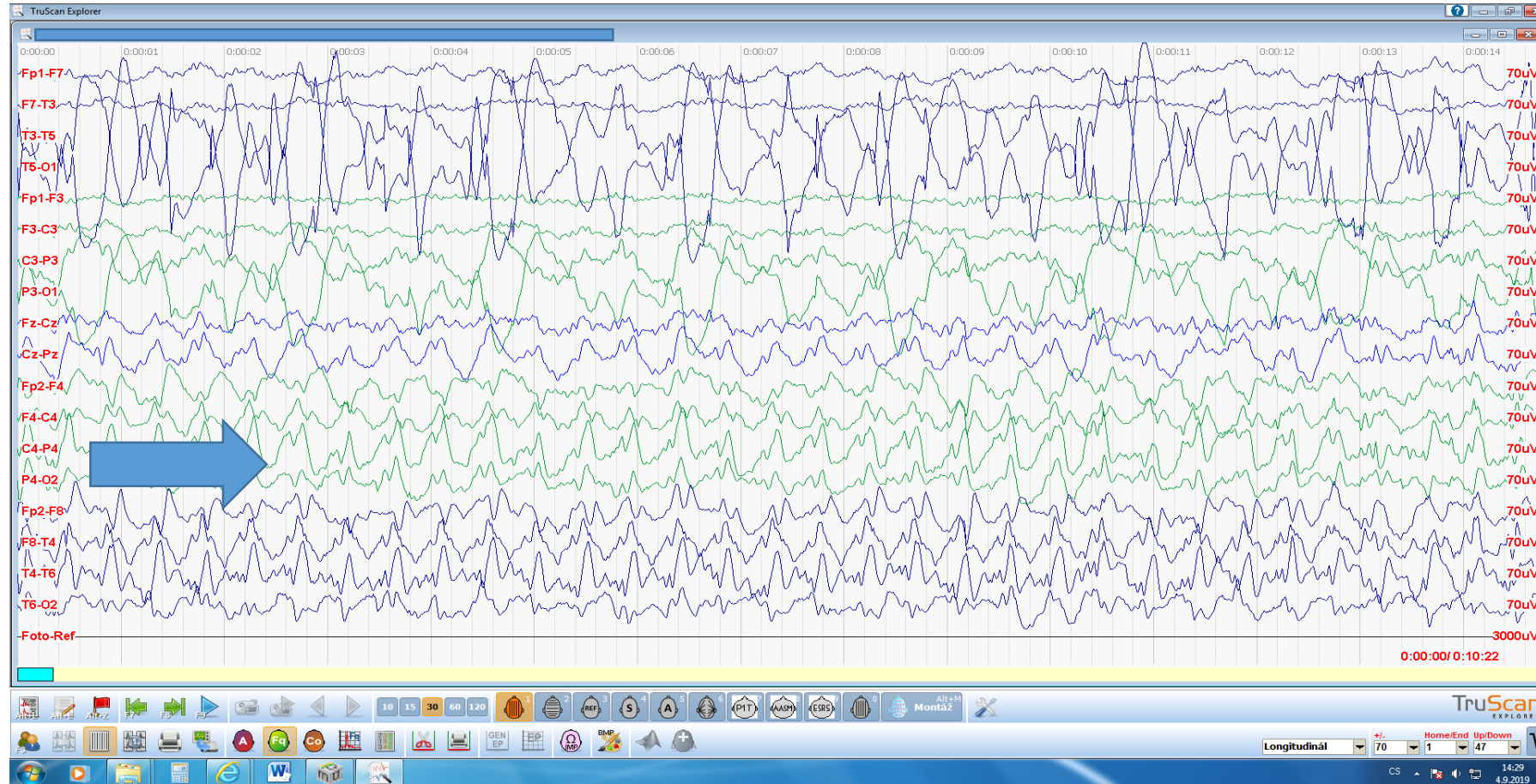
Zdroj: www.commonswikimedia.org

Electrical Status Epilepticus During Slow Sleep

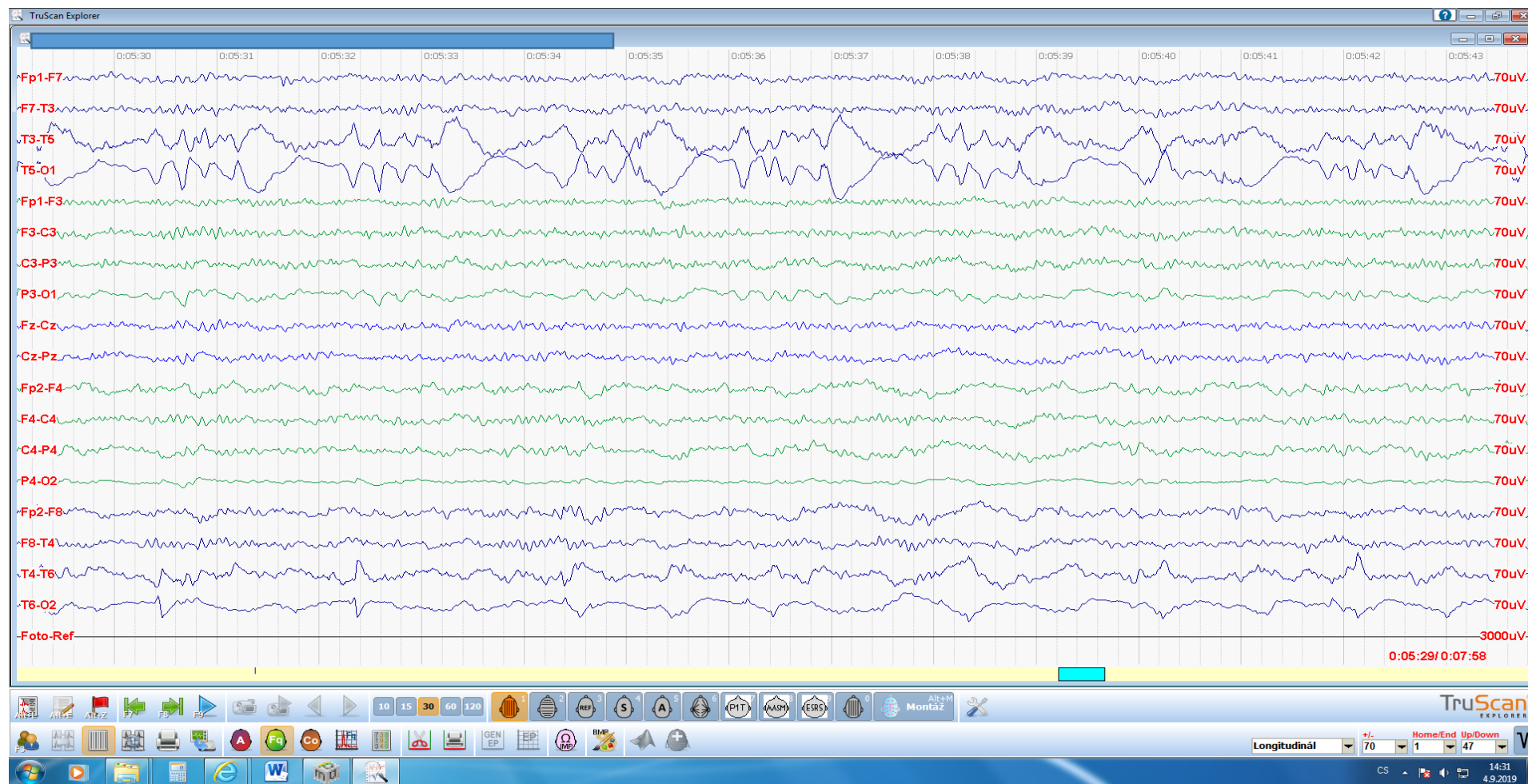




vaskul. etiol., kontinuální epiaktivita nad pravou hemisférou



zaléčení podáním benzodiazepinů i.v.



Terapie farmakoresistentní epilepsie (Kuba, 2012)

- 25% pacientů nelze plně kompenzovat farmakologicky
- **FARMAKOREZISTENTNÍ** ≈ nepodaří se plně kompenzovat za použití dvou vhodně zvolených antiepileptik v adekvátních terapeutických dávkách, v monoterapii či při kombinované terapii
- „pseudofarmakorezistence“

Chybná dg.

Chybná syndromologická dg.

Neadekvátní farmakoterapie

- Farmakoresistentní – konzultace v epileptologickém centru

Postupy u farmakorezistentní epilepsie

Epileptochirurgické zákroky resekční x stimulační

- Resekční zákroky – odstranění části mozku zodpovědné za vznik fokálních záchvatů
kterýkoliv mozkový lalok
předoperační vyšetření – stanoví rozsah resekce (riziko poškození řeči, paměti, hybnosti)
epilepsie temporálního laloku
50-80% plné vyléčení

- Hemisferektomie – katastrofické epilepsie dětského věku
difúzní hemisferální epilepsie (funkční nebo strukturální postižení celé hemisféry)
perinatální léze, hemimegalencefalie, hemisferální dysplazie, Rasmussenova encefalitida
hemisferotomie (diskonekce hemisféry)

- Kalosotomie – protěť corpus callosum (diskonekční zákrok)
přední kalosotomie (truncus a genu corporis calosi)
generalizované atonické či tonické záchvaty

Postupy u farmakorezistentní epilepsie

- **Stimulace nervus vagus (VNS)**

paliativní operační výkon

implantovaný generátor stimuluje bloudivý nerv na levé straně krku

není alternativa resekcčních operací (nelze provést resekcční operaci, přetrvávají záchvaty i po operaci)

- **Hluboká mozková stimulace (DBS)**

paliativní epileptochirurgická metoda

dlouhodobá stimulace předního thalamu intracerebrálními elektrodami

Prognóza

- Mnohaleté / celoživotní onemocnění
- Pokud se podaří odstranit příčinu, může být epilepsie vyléčena
- Někdy vyhojení epilepsie, obvykle po mnohaleté léčbě, ?? léčbou??. ?? spontánní proces??
- často horší kvalitu života pacienta, omezuje jej v řadě činností, modifikuje volbu povolání, osobnost pacienta a partnerské vztahy
- **pacient může být ohrožen nehodami (pády – schody, voda)**
- **život ohrožujícím stavem je konvulzivní status epilepticus**
- **náhlé neočekávané úmrtí (SUDEP – sudden unexpected death in epilepsy)** je vzácné, častější u nekompensovaných generalizovaných záchvatů, z příčin pravděpodobně kardiálních nebo respiračních, u dětí je výskyt SUDEP nižší než v dospělosti
- pravděpodobnost dosažení úplného potlačení záchvatů monoterapií prvním lékem je cca 48 %, mírně stoupá pokusem o monoterapii druhým lékem a kombinací dvou léků
- chirurgická léčba je v indikovaných případech úspěšná v cca 60–80 % případů

(Telezz-Zenteno et al , 2005; Kuba et al , 2008)