

Ze současné medicíny

Moderní trendy v diagnostice a terapii epilepsie

MILAN BRÁZDIL

Epilepsie je nejčastější ze všech závažných neurologických onemocnění, a to jak u dospělých, tak i u dětských pacientů. Její incidence se ve vyspělých zemích pohybuje mezi 24-53/100.000 jedinců za rok, v rozvojových zemích je až trojnásobně vyšší. Prevalence aktivní epilepsie (poměrný počet epileptiků v populaci, kteří prodělali v posledních pěti letech alespoň jeden epileptický záchvat) je 0,5-1%; v ČR se tak v daném okamžiku nachází asi 70.000 pacientů s aktivním epileptickým onemocněním. Současně je třeba pamatovat na dalších asi 5% jedinců v populaci, kteří jsou v průběhu života postiženi ojedinělým epileptickým záchvatem a kteří tak nespĺňují jedno z hlavních kritérií pro diagnózu epilepsie – opakování záchvatů. Především pro svou četnost tak představuje toto onemocnění v každé společnosti významný zdravotnický a současně i sociální problém.

Epilepsie (padoucnice) jako nemoc postihující lidstvo od nepaměti byla díky dramatickému průběhu epileptických záchvatů v popředí lékařského zájmu již od nejstarších dob. Slavný Hippokratův spis o „morbus sacer“ z doby kolem roku 400 před naším letopočtem jako první podrobně pojednával o epileptickém onemocnění – „nemoci jako každé jiné“. V průběhu věků však mnohdy byla epilepsie laickou i odbornou veřejností nahlížena spíše jako „morbus demoniacus“ a jako s „dáblem posedlými“ bylo s epileptiky nejednou nakládáno. Prakticky až dvacáté století znamenalo zásadní zlom v péči o epileptické pacienty se zavedením racionální farmakoterapie, potvrzením účinnosti operační léčby u farmakorezistentních epileptických pacientů a definitivním vznikem epileptologie jako neurologické subspecializace. Podobně jako v jiných oborech i v klinické epileptologii můžeme v posledních zhruba deseti letech pozorovat řadu podstatných změn, které mnohdy zásadně modifikují zaběhnuté diagnostické a terapeutické postupy. Dřívější nazírání epilepsie (či přesněji epileptických syndromů), jako nemoci prakticky neléčitelné u významné části pacientů, se mění zejména se zaváděním nových antiepileptik do běžné klinické praxe a současně s renesancí epileptochirurgických terapeutických zákroků.

V oblasti diagnostiky hraje zásadní roli postupné pronikání sofistikovaných vyšetřovacích metod do rutinní praxe s cílem zvýšit senzitivitu i specifitu vyšetření. Základní vyšetřovací metodou v diagnostice epi-

lepší zůstává elektroencefalografie (EEG). Dřívější osmi- a šestnáctikanálové elektroencefalografy však byly v současnosti prakticky plně nahrazeny 21-kanálovými počítačovými EEG přístroji, čímž výrazně vzrostla kvalita a výtěžnost rutinních EEG záznamů. Podobně se běžným stalo dodatečné počítačové zpracování EEG záznamů ve smyslu frekvenčního a amplitudového mapování, které umožňuje hodnotit i diskrétní, vizuální analýzou stěží postřehnutelné abnormality. Mimo standardních nativních a pospánkových EEG vyšetření disponuje současná epileptologie řadou dalších možností jak zvýšit senzitivitu a lokalizační přínos elektrofyziologického vyšetření. Snad nejvýznamnější změnou je vybavení epileptologických pracovišť dlouhodobým video-EEG monitoringem, umožňujícím u indikovaných pacientů provádění dlouhodobého synchronizovaného snímání EEG křivky a video-záznamu. Tato metodika vede k získání přesných informací o průběhu klinických epileptických záchvatů, informací zcela zásadních pro detailní diagnostiku a topizaci epileptického procesu či diferenciální diagnostiku epileptických a neepileptických záchvatů. V rámci dlouhodobého video-EEG vyšetření se také na specializovaných pracovištích u části pacientů uplatňuje semiinvazivní a vzácněji (pouze v nezbytných případech) i invazivní snímání EEG aktivity (z blízkosti foramen ovale prostřednictvím „sfenoidálních“ elektrod, z povrchu mozku prostřednictvím subdurálních elektrod či z jednotlivých mozkových struktur pomocí intracerebrálních elektrod). Na poli zobrazovacích vyšetření mozku dnes zcela dominuje vyšetření magnetickou rezonancí (MRI); ta je jednoznačně v současnosti u epileptických pacientů MRI upřednostňována před CT vyšetřením, zejména u jedinců s ložiskovou či špatně kompenzovatelnou epilepsií. Na specializovaných epileptologických pracovištích jsou většinou využívány vysokorozlišovací přístroje o síle minimálně 1,5 T a některé speciální sekvence umožňující lepší diferenciaci šedé a bílé hmoty mozkové v detekci kortikálních dysgenézí či přesnější průkaz hipokampální sklerózy (například FLAIR sekvence). V několika posledních letech můžeme také pozorovat rychlé zavádění některých dalších MR metodik do klinické epileptologie. Je to především funkční MRI (fMRI), umožňující před event. operačním zákrokem vymežit funkčně významné části mozkového kortexu (především pro motorické a fatické funkce), či MR spektroskopie (MRS), která u některých pacientů bude moci být nápomocná v lateralizaci epileptického ložiska. Z dalších funkčních vyšetření je třeba zmínit především využívání PET (pozitronová emisní tomografie) a SPECT (jednofotonová emisní počítačová tomografie) vyšetření mozku u pacientů s nedostatečně kompenzovatelnou (farmakorezistentní) epilepsií, u nichž tato vyšetření většinou dokážou v rámci předoperačního vyšetření přispět k lokalizaci epileptického procesu. Nejpřínosnější se nyní z tohoto pohledu zdá subtrakce iktálního (během záchvatu provedeného) a interiktálního (v mezidobí mezi záchvaty provedeného) SPECT vyšetření u pacientů s epilepsií temporálního laloku. Navzdory rychlému vý-

voji nových paraklinických vyšetřovacích technik nicméně zůstává v diagnostice epilepsií nenahraditelná objektivní anamnéza, důkladná znalost záchvatové semiologie a podrobné neurologické, neuropsychologické a interní vyšetření pacienta.

Druhou oblastí, v níž můžeme v poslední dekádě pozorovat výrazný posun, je léčba diskutovaného onemocnění. Obecně je u správně léčené epilepsie (životospráva + farmakoterapie) prognóza vcelku příznivá, dochází i k úplnému vymizení záchvatů a úpravě EEG křivky. Přesto přibližně u 20-30% epileptických pacientů ani při správné léčbě kombinací antiepileptik nedojde k odstranění záchvatů. V takovém případě mluvíme o farmakorezistentních či intraktabilních epilepsiích (ve frankofonní literatuře „l'épilepsie rebelle“). U těchto pacientů dochází postupně mechanismem progresivní epileptogeneze k řadě strukturálních a funkčních změn, včetně vzniku sekundárních epileptických ložisek, čímž se epileptický proces významně posiluje (stoupá frekvence a intenzita záchvatů). Současně se objevuje řada psychických změn patrných posléze u pacientů i v mezizáchvatovém období – ulpívavost, poruchy paměti, těžkopádné myšlení atd. Vedle problému zdravotnického představuje péče o farmakorezistentní epileptiky i obrovský problém sociální – řada těchto pacientů vyžaduje trvalou či přechodnou ústavní nebo nemocniční péči (v ČR je v současnosti cca 25.000 takových pacientů) a ekonomický (celkové náklady na zdravotní a sociální péči o jednoho farmakorezistentního epileptika za rok dosahovaly v USA v roce 2001 částky cca 15.000 USD). Především na terapeutickou péči o tyto epileptické pacienty se tedy celkem logicky soustřeďuje zájem současné epileptologie. Vlastní aktuálně používané terapeutické postupy můžeme rozdělit od dvou samostatných (navzájem se však ovlivňujících) skupin – farmakoterapie a chirurgická léčba.

Na poli farmakoterapie epilepsie jsme po období relativního klidu byli v poslední dekádě 20. století svědky masivního vpádu celé řady takzvaných nových antiepileptik (AE) do klinické praxe. Již v roce 1989 byl na trh zaveden jednoznačně vysoce účinný vigabatrin, který byl však pro neúměrně vysoké riziko vzniku poruch zorného pole v posledních letech prakticky vytlačen novějšími preparáty. Jen o dva roky později, v roce 1991 vstoupil do klinického používání lamotrigin – triazinový derivát, který současnou selektivní blokádu napěťově řízených sodíkových kanálů a příznivým zásahem do patologicky fungujícího excitačního neurotransmiterového systému na synaptické úrovni dokázal zabránit záchvatům u řady do té doby intraktabilních pacientů a navzdory nutným vyšším nákladům tak přesvědčil o své oprávněnosti. V současnosti je lamotrigin považován za „zlatý standard“ mezi novými AE. V roce 1993 se na trhu objevily prakticky současně dvě nová AE: felbamát a gabapentin. Na rozdíl od jepičího života felbamátu (brzy prakticky stažen pro riziko aplastické anémie a pro svou potenciální hepatotoxicitu) je gabapentin používán v te-

rapii epilepsie stále, zejména pro nepochybnou šetrnost a bezpečnost vůči pacientovi (což je však vyváženo jeho nižší účinností). Další jednoznačně vysoce účinné antiepileptikum – topiramát – bylo zavedeno na trh o tři roky později. Svou strukturou preparát zcela odlišný od ostatních známých AE prokázal do současnosti minimálně čtyři známé mechanismy účinku, včetně pozitivní modulace současně inhibičních i excitačních neurotransmiterových systémů. Dosud posledním, v praxi již zavedeným antiepileptikem je levetiracetam (2001), který navzdory stále neznámému mechanismu svého účinku empiricky prokázal svoji opodstatněnost jako přídatný lék v péči o farmakorezistentní epileptické pacienty. Dosažitelnost celé řady antiepileptik s různým mechanismem účinku tak znamenala významný krok kupředu v racionální farmakoterapii. Na druhé straně však nástup nových AE vyžaduje od předepisujícího lékaře podrobnější znalosti stran farmakokinetiky a farmakodynamiky jednotlivých preparátů, jejich nežádoucích účinků, v případě převažující kombinované terapie také znalosti interakcí mezi současně podávanými léky a v neposlední řadě i jisté ekonomické zázemí pro finančně náročnou moderní polyterapii. Současné postupy ve farmakoterapii epilepsie doporučují zahájení léčby monoterapií antiepileptikem 1. volby (např. carbamazepin – především ložiskové epilepsie; valproát – především generalizované epilepsie) a při přetrvávání záchvatů přechod ke kombinované terapii dvěma, maximálně třemi antiepileptiky, včetně nových AE. Ve stadiu intenzivního výzkumu je pak v posledních letech vývoj specifických inhibitorů transportních proteinů MDR1, MRP1 a MRP2, jejichž patologicky zvýšená exprese v mozkových neuronech a glii se zdá být příčinou farmakorezistence alespoň u některých pacientů.

Druhým terapeutickým postupem, který v průběhu posledních 30 let opakovaně prokázal svůj význam a který v současnosti tvoří zcela nenahraditelnou součást péče o epileptické pacienty, je chirurgické řešení intractabilních pacientů. Právě na poli epileptochirurgie můžeme v posledním desetiletí pozorovat celou řadu nových trendů. Riziko vzniku závažných strukturálních a funkčních změn u dlouhodobě nekompenzované epilepsie nutí do dvou let pečlivě (nejlépe na specializovaném pracovišti) posoudit a v případě souhlasu pacienta eventuálně provést odpovídající epileptochirurgický zákrok. Vlastní zařazení do epileptochirurgického programu je však potřeba zvažovat velmi bedlivě a vysoce individuálně. Vždy je třeba především zvážit poměr přínosu operace a jejího rizika. Oproti riziku závažných peroperačních komplikací (cca 2%) zde stojí riziko komplikací vlastní epilepsie (mortalita u intractabilní epilepsie je cca 20x vyšší než u zdravých jedinců; výrazně vyšší morbidita spojená s úrazy při záchvatech; riziko náhlého nevysvětlitelného úmrtí u intractabilních pacientů /SUDEP/ je 1 z 200/rok; teratogenicita AE; progresivní epileptogeneze s odpovídajícími konsekvencemi). V neposlední řadě je třeba zvážit zcela individuálně vlastní přínos operačního řešení pro kvalitu ži-

vota postiženého jedince. V případě indikace chirurgického zákroku je naprosto zásadní velmi důkladné předoperační vyšetření pacienta, směřující k co nejpřesnějšímu vymezení tzv. epileptogenní zóny. Podle svého charakteru rozlišujeme dva typy epileptochirurgických zákroků – zákroky kurativní a paliativní. Kurativní zákroky mají za cíl odstranění epileptogenní zóny, tedy té části mozkové kůry, v níž epileptické záchvaty u daného pacienta počínají. Cílem zákroku je odstranění epilepsie jako takové a úplné vyléčení pacienta. Mezi zákroky kurativní v současnosti patří především výkony resekční – selektivní amygdalohipokampektomie, anteromedální temporální resekce (nahrazující dříve prováděnou temporální lobektomii), fokální kortektomie a rozšířené lesionektomie. Nejvyšší úspěšnosti (tj. bezzáchvatovosti) dosahují resekční výkony u pacientů s epilepsií temporálního laloku (70-80% pacientů), u extratemporálních epilepsií je úspěšnost výrazně nižší (cca 50%). Tam, kde odstranění epileptického ložiska není schůdné pro nemožnost jeho přesného vymezení či pro vysoké riziko pooperačního funkčního deficitu, zvažujeme zákrok paliativní. Jeho cílem je snížení frekvence epileptických záchvatů nebo odstranění záchvatů s vysokým rizikem pro pacienta (například záchvatů atonických). Mezi klasické paliativní zákroky je dnes řazena parciální kalosotomie (přerušování interhemisferálních drah v předních 2/3 corpus callosum) a funkční hemisferektomie (u katastrofických epilepsií malých dětí). Nově byl v druhé polovině 90. let do epileptochirurgického armamentária zařazen neurostimulační zákrok – chronická unilaterální stimulace nervus vagus. Při jeho užití dochází u více než 50% pacientů k více než 50% redukci záchvatů. Obecně platí, že zákroky paliativní jsou prováděny pouze u těch farmakorezistentních epileptických pacientů, u nichž nelze provést zákrok kurativní. Veškeré epileptochirurgické zákroky nutně musí být prováděny na specializovaných epileptologických pracovištích, splňujících přísná kritéria jak po stránce technického, tak i personálního vybavení.

Závěrem je nutné alespoň rámcově zmínit významný posun v zaměření současné epileptologie na psychosociální problematiku epilepsie. Výrazně více než dříve se péče soustřeďuje na již zmíněnou kvalitu života pacientů a na mezizáchvatové období. Byl jsou vlastní záchvaty nejvýraznějším projevem epileptického onemocnění, období mezi vlastními záchvaty představuje jednoznačně nejvýznamnější část života pacientů. Během tohoto období kromě nepředvídatelnosti záchvatů trpí řada pacientů také depresivní symptomatologií, nežádoucími účinky AE medikace, ekonomickou nejistotou a mnohdy také sociální izolací, tedy negativními projevy plynoucími z předsudků přežívajících ve společnosti z dob temné minulosti. Cílem léčby dnes přestává být pouze odstranění záchvatů „za každou cenu“, ale stává se jím stav, při němž má pacient co možná nejméně záchvatů při současné co možná nejvyšší kvalitě života. Vlastní integrace epileptických pacientů do normálního života a s tím spojená spo-

lečenská osvěta (celosvětově probíhající kampaň „Epilepsie – ze stínu na slunce“) pak v neposlední řadě představují jeden z hlavních úkolů současné epileptologie.

Doporučená literatura:

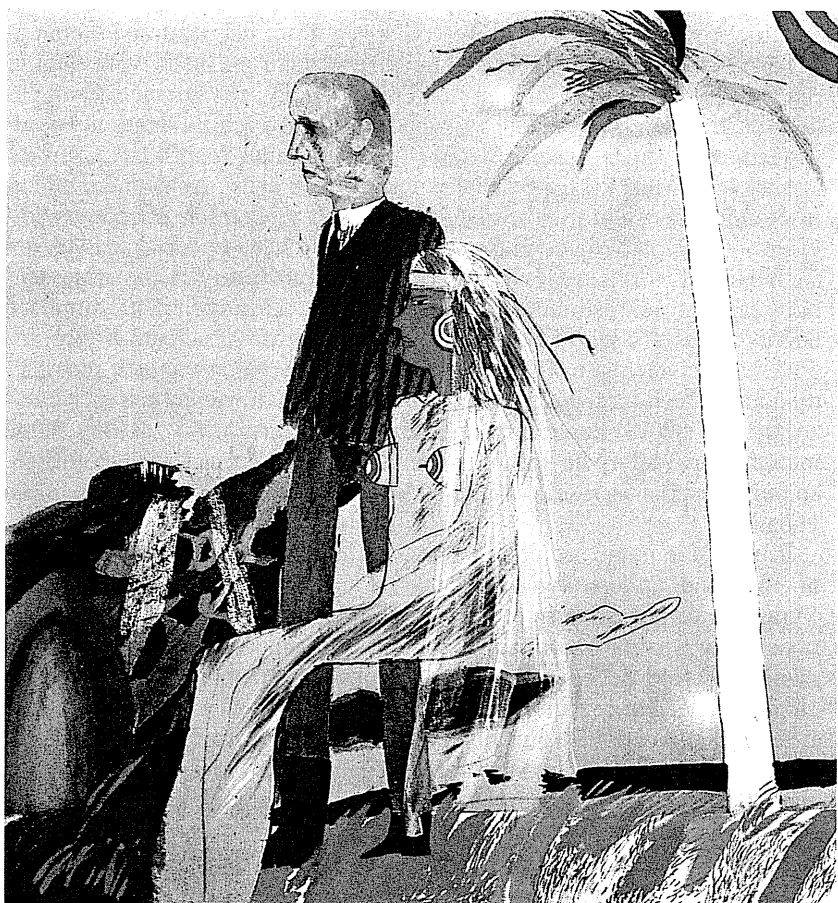
Engel J, Pedley T.A. (1998) *Epilepsy. A comprehensive textbook*. Lippincott-Raven, Philadelphia.

Engel J. (1993) *Surgical treatment of the epilepsies*. Raven Press, New York.

Komárek V, Brázdil M, Hadač J, et al. (2002) *Soubor minimálních diagnostických a terapeutických standardů u pacientů s epilepsií I-VII*. Medifórum, Praha.

Rektor I, Brázdil M, Tyrliková I. (1998) *Standard diagnostických a léčebných výkonů. Epilepsie. Čes. Slov. Neurol. Neurochir. 4: 222-223.*

Shorvon S. D. (2000) *Handbook of epilepsy treatment*. Blackwell Science, Oxford.



D. Hockney, První svatba, 1962