

Epileptické záchvaty u pacientov so sclerosis multiplex

MUDr. Ema Kantorová, Ph.D., MUDr. Babeta Hofericová, prof. MUDr. Egon Kurča, Ph.D.

Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica, Martin

Epileptické záchvaty sú definované ako tranzientné prejavy dezinhibovanej, extrémne synchronizovanej kortikálnej aktivity. Ako izolovaný príznak môžu byť vyprovokované rôznymi procesmi, ktoré ovplyvňujú fungovanie mozgovej kôry. Opakovaný výskyt epileptických záchvatov však signalizuje ireverzibilné poškodenie časti mozgovej kôry, či už na makroskopickej alebo mikroskopickej úrovni. Aktívny zápalový proces v mozgovej kôre a rozsah pozápalových zmien súvisí s vývojom epileptických záchvatov a epilepsie pri roztrúsenej skleróze. V článku sa zaoberáme aktuálnymi poznatkami na tému epilepsie a sclerosis multiplex.

Kľúčové slová: epileptické záchvaty, epilepsia, roztrúsená skleróza.

Epileptic seizures in patients with multiple sclerosis

Epileptic seizures are defined as a transient occurrence of symptoms due to abnormal disinhibited or extremely synchronised cortical activity. When they occur in isolation, they can be provoked by different processes influencing brain cortex. However, repeated epileptic seizures signalise irreversible microscopic or macroscopic damage of the brain cortex. Intensity of inflammatory process in the brain cortex and intensity of post-inflammatory changes correlate with epileptic seizures and epilepsy in multiple sclerosis. In this article we are dealing with current information about epilepsy and multiple sclerosis.

Key words: epileptic seizures, epilepsy, multiple sclerosis.

Úvod

Riziko vzniku epileptických záchvatov (EZ) pri sclerosis multiplex (SM) je známe veľmi dlho, o čom svedčia mnohé prehľadové práce aj publikácie o zaujímavých klinických prípadoch.

Predkladaná práca podáva nový pohľad na príčiny EZ, sumarizujúc výsledky štúdií posledných desaťročí, ktoré obsahujú okrem klinických, aj rádiologické a elektroencefalografické (EEG) analýzy, ako aj hypotézy vzniku záchvatov.

Epidemiológia epileptických záchvatov pri sclerosis multiplex

Väčšina publikovaných štúdií sa zhoduje v tom, že epileptické záchvaty (EZ) sa vyskytujú u pacientov s SM častejšie ako v bežnej populácii. Posledná dôsledná metaanalýza, ktorá šta-

sticky zhodnotila výsledky 32 štúdií publikovaných od roku 1935 do 2012, ukázala priemernú incidenciu epilepsie (EPI) u SM v 2,28 % (95 % CI: 1,11–3,44 %), s kolísaním incidence EPI od 0,65 % do 5,97 %, v populačných štúdiách až do 7,45 %. Jedinci s diagnostikovanou SM v detskom veku mali EPI vo vyššom percente prípadov 5,98 %. Prevalencia EPI tu bola priemerne 3,09 % (95 % CI: 2,01–4,16 %), v rozmedzí 0,89 % až 8,06 %, v populačných štúdiách od 0,89 až 7,48 % (Marrie et al., 2015).

Klasifikácia epileptických záchvatov a epilepsie pri sclerosis multiplex

Klasifikácia EZ podlieha priebežným aktualizáciám. Posledná aktualizácia z roku 2017 rozdeľuje EZ podľa počiatkových príznakov na

záchvaty s fokálnym, generalizovaným alebo neznámym začiatkom, s alebo bez poruchy vedomia a následne ich delí podľa klinických príznakov na motorické a nemotorické (Fisher et al., 2017).

Pri SM je potrebné rozlišovať medzi provokovanými symptomatickými EZ, ktoré súvisia so vznikom akútneho patologického ložiska v mozgovej kôre, sú prejavom akútneho relapsu, alebo vznikajú pôsobením externých faktorov, napríklad pôsobením niektorých liekov, alebo extracerebrálnymi príčinami (infekcia, dehydratácia) (Kinnunen et Wikström, 1986; Sokič et al., 2001; Spatt et al., 1994; Spatt et al., 2001; Nicholas et al., 2016).

U väčšiny pacientov s SM sa objavujú sporadické provokované záchvaty, ktorých frekvencia je okolo 90 % (Striano et al., 2003). Provokovaný



KORESPONDENČNÁ ADRESA AUTORA:

MUDr. Ema Kantorová, Ph.D., ema.kantorova@gmail.com

Neurologická klinika, Univerzitná nemocnica, Kollárova 2, 036 01 Martin

Cit. zkr: Neurol. praxi 2018; 19(3): 187–192

Článok prijat redakci: 8. 10. 2017

Článok prijat k publikaci: 15. 1. 2018

symptomatický EZ bol popísaný ako jediný príznak relapsu SM, pričom bol dokumentovaný prítomnosťou aktívnej demyelinizačnej lézie v kortiko-subkortikálnej zóne pri zobrazení mozgu magnetickou rezonanciou (MR) (Sokič et al., 2001; Spatt et al., 1994). Provozkované záchvaty sa objavili u niektorých pacientov s SM aj opakovane (Sokič et al., 2001). Mnohí autori zaznamenali výskyt EZ niekoľko rokov pred začiatkom príznakov SM, pričom sa diskutuje o ich kauzálnom vzťahu. Predpokladá sa, že sa jednalo o provozkované, symptomatické záchvaty reprezentujúce vznik zápalových zmien v oblasti mozgovej kôry (Kinnunen et Wikström, 1986; Kelley et Rodriguez, 2011; Sokič et al., 2001; Spatt et al., 2001). Sú nepriamym dôkazom intenzívneho, a možno primárneho, postihnutia šedej hmoty pri SM.

Epilepsia pri SM, definovaná spontánnymi opakovanými EZ, sa popisuje zriedkavejšie. Výskyt kolíše od 6 do 14 % (Kinnunen et Wikström, 1986; Sokič et al., 2001; Spatt et al., 2001). Príčiny EPI pri SM priamo súvisia so zápalovým a neurodegeneratívnym procesom, ktorý charakterizuje SM. Rozdiel medzi izolovanými provozkovanými EZ a epilepsiou závisí od rozsahu a intenzity zmien mozgového tkaniva, a konkrétne mozgovej kôry (Kelley et Rodriguez, 2011; Anderson et Rodriguez, 2011; Bø et al., 2003; Nicholas et al., 2016). Retrospektívne hodnotenie EZ a EPI je sťažené nejednotnosťou používaných termínov a rôznymi klasifikáciami záchvatov, ktoré sa používali v starších prácach.

Všeobecne sú najčastejšie referované záchvaty s fokálnym začiatkom (60–90 %), s prechodom do bilaterálnych tonicko-klonických záchvatov. Najčastejšie sú popisované motorické príznaky typu tonicko-klonických hemikonvulzií. Vyskytujú sa aj fokálne záchvaty s automatizmami, autonómne, kognitívne s akútnou afáziou, alebo hyperkinetické. Boli popísané aj fokálne záchvaty so zrakovou aurou alebo so zrakovými fenoménmi (Striano et al., 2003; Sokič et al., 2001; Kinnunen et Wikström, 1986; Spatt et al., 1994; Spatt et al., 2001; Striano et al., 2003; Kelley et Rodriguez, 2011).

Pri SM boli popísané aj reflexné formy EPI, ako napríklad muzikogénna EPI (Spatt et al., 2001). Z vlastnej skúsenosti môžeme uviesť príklad čítaním generovanej EPI u pacienta s SM, ktorá sa objavila po viac ako 10 ročnom priebehu ochorenia, v období progresie.

Primárne generalizované záchvaty sú zriedkavejšie (10–14 %), pričom je možné, že v mnohých prípadoch sa tiež jedná o fokálne záchvaty, s rýchlym prechodom do bilaterálnych tonicko-klonických záchvatov (Spatt et al., 2001; Kelley et Rodriguez, 2011).

Status epilepticus (SE) nie je pri SM vzácnosťou. Napríklad fokálny motorický SE a epilepsia partialis continua boli u pacientov s SM zachytené opakovane, a to v prípade akútne vzniknutého ložiska v motorickej kôre (Sokič et al., 2001; Striano et al., 2003). Podobne bol diagnostikovaný aj SE s automatizmami, behaviorálnymi príznakmi (Kelley et Rodriguez, 2009), alebo non-konvulzívny SE (Striano et al., 2003). Opakovaný SE sa objavil u pacientov, ktorí mali vo väčšine prípadov ochorenie dlhšie, mali rozsiahle zmeny mozgového tkaniva a ťažkú kognitívnu poruchu. V týchto prípadoch bol znakom straty kompenzačných schopností mozgu (Spatt et al., 2001). Vzácnnejšie sa našli aj prípady SE ktoré sa objavili v úvode ochorenia (Striano et al., 2003), ako príznak vysoko aktívneho procesu.

Rizikové faktory vzniku epilepsie pri sclerosis multiplex

Viacerí autori sa zhodujú v tom, že EZ sú častejšie v neskorších štádiách SM a v progresívnych formách, ale sú k dispozícii aj dáta z menších ako aj veľkých populačných štúdií, v ktorých sa našla EPI prevažne u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM (Striano et al., 2003). Najnovšia metaanalýza vplyv fenotypu SM na vznik EPI nepotvrdila (Gasparini et al., 2017). EPI sa všeobecne vyskytuje častejšie u pacientov s SM a kognitívnu poruchou až demenciou (Sokič et al., 2001). Pacienti s EPI majú obvykle vyššie skóre zneschopenia, merané Expanded Disability Status Scale (EDSS) za rovnakú dĺžku trvania ochorenia, než ostatní s SM bez EPI (Gasparini et al., 2017; Sokič et al., 2001), kratšiu dĺžku života a nižší vek v dobe úmrtia (Nicholas et al., 2016).

Medzi rizikové faktory vzniku epilepsie pri SM patrí nižší vek začiatku ochorenia, vyššie EDSS, vysoká aktivita a rýchla progresia SM, ako aj prítomnosť kortikálnych a kortiko-subkortikálnych zmien CNS detekovaných MR a histopatologickým vyšetrením, s demenciou ako klinickým korelátom týchto zmien (Sokič et al., 2001; Gasparini et al., 2017; Nicholas et al., 2016).

Diferenciálna diagnostika sclerosis multiplex a iných demyelinizačných ochorení centrálneho nervového systému na podklade epileptických záchvatov

EPI sa môže objavovať aj pri iných ochoreniach zo skupiny idopatických zápalových ochorení CNS, ktoré napodobňujú SM. Môže sa jednáť o iné demyelinizačné zmeny, napríklad akútnu diseminovanú encefalomyelitídu, neuromyelitis optica, alebo systémové ochorenie spojiva s cerebrálnymi prejavmi. Jedná sa obvykle o sporadické provozkované záchvaty, niekedy s prechodom do bilaterálneho tonicko-klonického záchvatu. EZ je vždy príznakom závažnejšieho priebehu. Charakteristiky EZ a EPI sú porovnateľné s tými pri SM (Kelley et Rodriguez, 2011).

Z autoimunitných a paraneoplastických limbických encefalitíd sú najčastejšie epileptické záchvaty asociované s protilátkami proti receptorom typu B pre kyselinu gaba amino maslovú (GABA), jedná sa však o vzácne ochorenie. Oveľa častejšie je výskyt NMDAR encefalitídy, kde sa protilátky viažu na GluN1 podjednotku glutamátových N-metyl D-aspartát (NMDA) receptorov, čo spôsobuje ich internalizáciu, a reverzibilné zníženie ich počtu na postsynaptickej membráne. Týmto sa naruší rovnováha medzi excitačnými a inhibičnými mechanizmami cestou viacerých neurotransmiterových systémov. Postihuje zväčša ženy v 2. a 3. decéniu, a napriek tomu, že v úvode dominujú psychiatrické príznaky a časté epileptické záchvaty, či neskôr extrapyramidové príznaky, ochorenie môže byť nesprávne diagnostikované ako SM. EEG nález je v prípade autoimunitných encefalitíd (AE) vždy patologický, čo nie je typické pre SM. V EEG pri AE dominuje difúzne spomalenie základnej aktivity. Prítomná je intermitentná ložisková pomalá alebo aj špecifická epileptická aktivita najmä v anterotemporálnych oblastiach. Môže sa objaviť non-konvulzívny status epilepticus. V tomto prípade je vždy potrebné vylúčiť teratóm či karcinóm ovária, prípadne karcinóm pľúc, ako paraneoplastický spúšťač. V určení správnej diagnózy pomôže stanovenie protilátok proti NMDA receptorom, GABA receptorom, či ďalším povrchovým antigénom z krvi a likvoru (Krýsl, 2015).

Podobne sa EPI môže vyskytovať aj pri iných ischemických, metabolicko-nutričných, infekč-

ných a postinfekčných a postvakcinačných, toxických, genetických leukoencefalopatiách (Weisfeld-Adams et al., 2015; Lisá et al., 2006). EZ sú generované z patologicky zmenenej oblasti mozgu, z kôry alebo z rozhrania bielej a šedej hmoty. Intenzita prejavov a semiológia záchvatov závisia od stupňa poškodenia mozgu a uloženia patologických zmien.

Epileptické záchvaty môžu tiež signalizovať komplikácie imunomodulačnej liečby, konkrétne začiatok vývoja progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) pri liečbe natalizumabom (Štetkářová et al., 2013).

Etiológia epileptických záchvatov pri sclerosis multiplex

Príčina EZ alebo epilepsie pri SM nie je doteraz jednoznačne objasnená. Po dlhých desaťročiach boli epileptické záchvaty a SM považované za koincidenciu dvoch ochorení. (Kelley and Rodriguez, 2011). Až výskumy posledných rokov, založené na moderných rádiologických a histopatologických metódach ukázali štrukturálny podklad EPI. Zistilo sa, že SM nie je zďaleka len ochorenie bielej hmoty (Peterson et al., 2001). V mozgovej kôre sa pri SM našli apoptotické neuróny, prerušené a degenerované axóny, ale menší počet buniek bielej rady než v bielej hmote (Peterson et al., 2001). Čo je však zaujímavé, porovnanie demyelinizačných a degeneratívnych zmien v mozgovej kôre a bielej hmote ukázalo podstatne výraznejší rozsah degeneratívnych zmien v kôre (26,5 %) než v bielej hmote (6,5 %) (Bø et al., 2003).

Mechanizmus vzniku EPI pri SM sa vysvetľuje rôznymi cestami. Jednou z nich je zmena metabolických ciest kynurenínu v mozgovom tkanive. Metabolizáciou tryptofánu vzniká v mozgu serotonin a rôzne druhy kynurenínov. Kynurenínová kyselina, metabolizovaná indolamino 2,3-dioxygenázami (IDO), pôsobí neuroprotektívne tým, že obsadzuje ionotropné glutamátové NMDA receptory. Taktiež prostredníctvom nikotínových acetylcholinových receptorov $\alpha 7$ reguluje presynaptické uvoľňovanie glutamátu, a zabraňuje tak excitotoxickým pochodom. Produkcia IDO je mediovaná prevažne astrocytmi. Ďalšie kynurenínové metabolity sú produkované mikrogliou. Sú to napríklad neurotoxické 3-hydroxy-kynurenín a antraliniová kyselina. Ich zvýšené hladiny spôsobujú smrť bunky. Obe látky sú ďalšími metabolickými

cestami degradované na quinolinovú kyselinu, ktorá je zodpovedná za peroxidáciu lipidov a oxidačný stres. Stimuluje k nadmernej tvorbe glutamátu, čím podporuje excitačné neurotoxické procesy. Neurotoxické látky produkuje mikroglia po indukcií interferónmi, napríklad interferénom gama. Vyššie popísané metabolické pochody stimulujú imunitný systém. Produkcia interleukínu – 18 (IL-18) je indukovaná oxidačným stresom. Predpokladá sa, že zvýšenie hladín IL-18 a kyseliny quinolinovej provokuje epileptickú aktivitu pri SM (Anderson et Rodriguez, 2011). Výskyt a frekvencia EZ súvisí potom so zvýšenou aktivitou excitačných NMDA receptorov, a relatívnym či absolútnym deficitom neuroprotektívnych tlmivým pôsobením, a to najmä s deficitom GABA-ergných receptorov v mozgovej kôre. Inhibičné GABA-ergné receptory sa pri opakovaných záchvatoch internalizujú, nie sú dostupné na synaptickej membráne (Anderson et Rodriguez, 2011). U pacientov s SM a EPI bol deficit GABA-ergných interneurónov detekovaný najmä v kôre temporálneho laloka, vo vrstve VI (Nicholas et al., 2016). Ďalšou pravdepodobnou cestou sú translačné/transkripčné zmeny sodíkových, draslíkových a kalciových iónových kanálov pri SM (Ehling et al., 2011).

V súčasnosti vieme, že EZ je možné u pacientov s SM vyprovokovať aj niektorými bežne používanými liečivami. Epileptogénne pôsobí baclofen vo vyšších terapeutických dávkach, ale aj jeho náhle vysadenie (Striano et al., 2003). Podobne bol publikovaný prípad opakovaných bilaterálnych tonicko-klonických epileptických záchvatov pri požití nadmernej dávky 4-aminopyridínu, ktorý sa odporúča ako adjuvantná liečba pri poruchách chôdze (Striano et al., 2003). Interferón beta sa ukázal ako potenciálny spúšťač epileptických záchvatov už v pilotných štúdiách s interferénom beta la (Avonex). Výskyt EZ pri liečbe interferénom beta la (Rebif) bol v 5 % pri dávke 22 mcg, 4 % v dávkovaní 44 mcg a 2 % pri podávaní placeba. V prípade interferónu beta lb (Betaseron) sa ukázala vyššia frekvencia EZ až v postmarketingových štúdiách (Kelley et Rodriguez, 2009).

Zobrazovacie metódy

Standardné techniky magnetickej rezonancie (MR), využívajúce T2 vážené obrazy a merania s potlačením signálu vody (FLAIR) pri 1,5 Teslových prístrojoch, sú veľmi málo citlivé na posúdenie kortikálnych ložísk. Preto tieto nálezy

dlho unikali pozornosti. Iba prístroje s vyššou magnitúdou (7T) sú schopné zobraziť kortikálne a kortiko-subkortikálne, teda juxtakortikálne lézie (Geurts et al., 2005).

V štúdiách zameraných na meranie objemu kortikálnych lézií sa našiel ich 6-násobne väčší rozsah u pacientov s SM a EPI než u tých, u ktorých sa EPI nevyvinula. V niektorých štúdiách sa počet a objem juxtakortikálnych lézií a lézií bielej hmoty neuplatnil ako prediktor vzniku EPI, na rozdiel od čistých intrakortikálnych ložísk (Calabrese et al., 2008). V ďalšej štúdii sa intrakortikálne ložiská pri SM našli vo viac ako 84 % prípadov EPI a SM, pričom korelovali s EPI, na rozdiel od ložísk juxtakortikálnych (17 %), ktoré mali pre vznik EPI menší význam (Bø et al., 2003). Nedávne štúdie, naopak, potvrdili koreláciu EPI s juxtakortikálnymi ložiskami a atrofiou kôry. U pacientov s SM bola atrofia zaznamenaná v precentrálnom, hornom frontálnom a strednom temporálnom závite: Pacienti s EPI a SM mali najvýraznejšiu atrofiu v strednom temporálnom závite (Nicholas et al., 2016). Atrofia kôry sa našla aj v ďalšej štúdii, kde autori tiež zistili najvýraznejšie zmeny v temporálnom laloku, v inzulárnej kôre a v gyrus cinguli (Calabrese et al., 2017). Po opakovaných záchvatoch boli popísané sklerotizácie hipokampálnej oblasti (Spatt et al., 2001; Calabrese et al., 2017).

Elektro-encefalografické nálezy ukazujú patologické zmeny vo viac ako 20 % prípadov (Striano et al., 2003; Spatt et al., 2001; Kelley et Rodriguez, 2011).

Interiktálne sa v EEG najčastejšie objavuje asynchrónna theta aktivita, alebo rytmické pomalé vlny. Interiktálny záznam môže obsahovať fokálne spomalenie (častejšie temporálne, ale aj frontálne), ale aj epileptiformné výboje jednostranne alebo obojstranne.

V neskorších štádiách sa objavuje pomalšia aktivita generalizovane. EEG záznam však môže byť aj normálny, a to až v 40 % prípadov. Objavili sa tiež správy o výskyte menej obvyklých periodických lateralizovaných epileptiformných výbojov (Sokič et al., 2001; Striano et al., 2003; Spatt et al., 2001).

Liečba epileptických záchvatov pri sclerosis multiplex

Výber antiepileptika závisí od typu záchvatov a skúseností neurológa, mala by sa riadiť

všeobecně uznávanými doporučeními řešpektující typ záchvatu (Marusič et Vojtěch, 2015).

Pacienti s SM a výskytem EPI vyžadují důslednější sledování možných interakcí imunomodulačních léků s antiepileptiky. Starší antiepileptika jako valproát, karbamazepin a fenytoin mohou provokovat tvorbu prozánčových cytokinů jako interleukinu-1 (IL-1), interleukinu-6 (IL-6) a tumor necrosis faktora alfa (TNF α). Antiepileptika novšího typu jako levetiracetam mají naopak protizánčový efekt, tím že tlumí produkci IL-1 (Beghi et Shorvon, 2011). Interakce antiepileptik s jinými léky jsou potenciálně vyšší u těchto preparátů, které indukují enzymatickou hepatální aktivitu (karmabazepin, fenytoin, fenobarbital, valproát), než u těch, které jsou vylučovány obličkami (gabapentin, levetiracetam, pregabalín, vigabatrin) (Beghi et Shorvon, 2011).

Methylprednisolon je metabolizovaný pečeňou prostřednictvím 6-beta hydroxylace a působí jako intenzivní induktor enzyma-

tických cest. Při současné léčbě karbamazepínom nebo fenobarbitalom je rychlost odbourávání methylprednisolonu 3–4x resp. 2x rychlejší, což může snižovat jeho koncentraci v krvi, a tím jeho účinek (Beghi et Shorvon, 2011).

Iné antiepileptiká, například fenytoin a valproát, mohou prostřednictvím cytochromových reťazců inhibovat metabolismus některých látek, například cyclophosphamidu, a tím nejen zvyšovat jeho koncentraci v krvi, ale zároveň zvyšovat jeho toxické účinky (Beghi et Shorvon, 2011).

Společné podávání viacerých liekov ovplyvňujúcich pečeneňové funkcie môže zvýrazniť syndróm hypersenzitivity, ktorý spôsobuje rôzne spektrum príznakov od kožných alergických reakcií, až po závažné orgánové príznaky až smrť. Z orgánových poškodení hrozí nefritída, hepatitída, myokarditída, tyroiditída, intersticiálna pneumónia, alebo krvná dyskrázia. Objaviť

sa môže Stevens-Johnsonov syndróm toxickéj epidermálnej nekrolýzy alebo fulminantná nekroza pečene. Z antiepileptik sú z tohto pohľadu rizikové: fenytoin, karbamazepin, fenobarbital. Z novších aj lamotrigín, oxkarmabazepin, felbamát a zonisamid (Beghi et Shorvon, 2011).

Záver

V posledných rokoch sa podarilo odpovedať na mnoho nejasných otázok o sclerosis multiplex. Napriek tomu zostávajú stále neobjasnené niektoré skutočnosti, ako napríklad ako hodnotiť riziko vzniku epilepsie pri sclerosis multiplex, alebo či má význam zisťovať genetické faktory vývoja zmien v mozgovej kôre. Význam môže mať aj testovanie, a potom liečba nadmernej aktivity excitotoxických neuroprenášačov. Zdá sa, že najdôležitejšou úlohou zostáva výber vhodného imunomodulačného lieku pre jednotlivého pacienta a prispôbenie liečby aktivite ochorenia.

LITERATÚRA

1. Anderson G, Rodriguez M. Multiple sclerosis, seizures, and antiepileptics: role of IL-18, IDO, and melatonin. *Eur J Neurol* 2011; 18(5): 680–685.
2. Beghi E, Shorvon S. Antiepileptic drugs and the immune system. *Epilepsia* 2011; 52(Suppl. 3): 40–44.
3. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003; 62(7): 723–732.
4. Calabrese M, Castellaro M, Bertoldo A, De Luca A, Pizzini FB, Ricciardi GK, Pitteri M, Zimatore S, Magliozzi R, Benedetti MD, Manganotti P, Montemezzi S, Reynolds R, Gajofatto A, Monaco S. Epilepsy in multiple sclerosis: The role of temporal lobe damage. *Mult Scler* 2017; 23(3): 473–482.
5. Calabrese M, De Stefano N, Atzori M, Bernardi V, Mattisi I, Barachino L, Rinaldi L, Morra A, McAuliffe MM, Perini P, Battistin L, Gallo P. Extensive cortical inflammation is associated with epilepsy in multiple sclerosis. *J Neurol* 2008; 255(4): 581–586.
6. Ehling P, Bittner S, Budde Th, Wiendl H, Meuth SG. Ion channels in autoimmune neurodegeneration, *FEBS Letters* 2011; 585.
7. Fisher RS, Cross JH, French JA, Higurashi N, Hirsch E, Jansen FE, Lagae L, Moshé SL, Peltola J, Roulet Perez E, Scheffer IE, Zuberi SM. Operational classification of seizure types by the International League Against Epilepsy: Position Paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 522–530.
8. Gasparini S, Ferlazzo E, Ascoli M, Sueri C, Cianci V, Russo C,

- Pisani LR, Striano P, Elia M, Beghi E, Colica C, Aguglia U. Epilepsy Study Group of the Italian Neurological Society. Risk factors for unprovoked epileptic seizures in multiple sclerosis: a systematic review and meta-analysis. *Neurol Sci* 2017; 38(3): 399–406.
9. Geurts JGG, Bø L, Pouwels PJW, Castelijns JA, Polman CH, Barkhof F. Cortical lesions in multiple sclerosis: combined post-mortem MR imaging and histopathology. *Am J Neurorad* 2005; 26(3): 572–527.
10. Kelley BJ, Rodriguez M. Seizures in patients with multiple sclerosis: epidemiology, pathophysiology and management. *CNS Drugs* 2009; 23(10): 805–15.
11. Kinnunen E, Wikström J. Prevalence and prognosis of epilepsy in patients with multiple sclerosis. *Epilepsia* 1986; 27(6): 729–33.
12. Krysl D. Autoimunitní encefalitidy. *Neurol praxi* 2015; 16(6): 317–323.
13. Lisá I, Lisý L. Akútne leukoencefalopatie – diferenciálna diagnostika. *Neurol. praxi* 2006; (3): 94–98.
14. Marrie RA, Reider N, Cohen J, Trojano M, Sorensen PS, Cutter G, Reingold SC, Stuve O. A systematic review of the incidence and prevalence of sleep disorders and seizure disorders in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2015; 21(3): 342–349.
15. Marusič P, Vojtěch Z. Epilepsie. In: Štětkařová I, a kol. Moderní farmakoterapie v neurologii. 2015. Maxdorf. ISBN 978–80–7345–453–1, s: 37–45.
16. Nicholas R, Magliozzi R, Campbell G, Mahad D, Reynolds

- R. Temporal lobe cortical pathology and inhibitory GABA interneuron cell loss are associated with seizures in multiple sclerosis. *Mult Scler* 2016; 22(1): 25–35.
17. Peterson JW, Bø L, Mørk S, Chang A, Trapp BD. Transected neurites, apoptotic neurons, and reduced inflammation in cortical multiple sclerosis lesions. *Ann Neurol* 2001; 50(3): 389–400.
18. Sokic DV, Stojkovic N, Drulovic J, Dujmovic I, Mesaros S, Ercegovac M, Peric V, Draguti-novic G, Levic Z. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42(1): 72–9.
19. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248(1): 2–9.
20. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B. Simple dysphasic seizures as the sole manifestation of relapse in multiple sclerosis. *Epilepsia* 1994; 35(6): 1342–1345.
21. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 24(5): 322–328.
22. Štětkařová I, Medová E, Bučilová V, Vymazal J. Progresivní multifokální leukoencefalopatie u nemocné s roztroušenou sklerózou léčenou natalizumabem. *Ces Radiol* 2013; 67(1): 35–38.
23. Weinsfeld-Adams JD, Katz Sand IB, Honce JM, Lublin FD. Differential diagnosis of mendelian and mitochondrial disorders in patients with suspected multiple sclerosis. *Brain* 2015; 138: 517–539.