

Univerzita Karlova

Pedagogická fakulta

Katedra biologie a environmentálních studií

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Neurální a genetická podstata epilepsie

Neural and genetic basis of epilepsy

Tereza Figelová

Vedoucí práce: RNDr. Ing. Edvard Ehler, Ph.D.

Studijní program: Specializace v pedagogice

Studijní obor: Biologie, geologie a environmentalistika se zaměřením na vzdělávání –
Chemie se zaměřením na vzdělávání

2020

Prohlášení

Odevzdáním této bakalářské práce na téma Neurální a genetická podstata epilepsie potvrzuji, že jsem ji vypracovala pod vedením vedoucího práce samostatně za použití v práci uvedených pramenů a literatury. Dále potvrzuji, že tato práce nebyla využita k získání jiného nebo stejného titulu.

Praha 2020

Poděkování

Nejdříve bych chtěla poděkovat RNDr. Ing. Edvardu Ehlerovi, Ph.D. za jeho trpělivost a spousty užitečných rad, které mi dal při psaní bakalářské práce. Dále chci poděkovat své rodině, která mě vždy podporovala a byla mi oporou, a nakonec svému přítelovi, který mi vždy pomohl najít cestu, když už jsem nevěděla kam dál.

Abstrakt:

Tato bakalářská práce se zabývá neurální a genetickou podstatou epilepsie, řeší rozdělení epileptických záchvatů, jaké geny mají vliv na epilepsii a spojení epilepsie a nervové soustavy. Práce je řešeršního typu, vychází z publikovaných vědeckých knih a z údajů zveřejněných z jednotlivých nemocnic. Svým zaměřením se dostává od obecných projevů až na buněčnou úroveň problému, což je nezbytně nutné k objasnění epileptických principů. Dále se zabývá genetickou podstatou epilepsie, jak je to vlastně s dědičností této choroby a podrobněji se zde zabývá časnou infantilní epileptickou encefalopatií. Na začátku práce jsou obecné informace o epilepsii. Dále se zabývá mechanismy, které ovlivňují vznik epilepsie. Zmiňuje se o strukturách v mozku spojených s epilepsií. A na závěr se věnuje genetické podstatě epilepsie. K této práci byla vytvořena brožura, kde se nachází základní informace o epilepsii, první pomoc při záchvatu a je zde v bodech rozebrána časná infantilní epileptická encefalopatie.

Klíčová slova:

Epilepsie, dědičnost, epileptický záchvat, CNS, encefalopatie, B6

Abstract

This thesis describes neural and genetic basis of epilepsy, addresses the distribution of epileptic seizures, which genes affect epilepsy and the connection between epilepsy and the nervous system. The thesis is based on data collection from scientific books, partly from data published by hospitals. Its focus is getting from the general expressions to the cellular level of the problem, which is necessary to clarify the epileptic principles. It also deals with the genetic nature of epilepsy, as it is with the inheritance of the disease and deals in more detail with early infantile epileptic. The beginning of work is about basic information of epilepsy. Next, it looks into the mechanisms that influence the emergence of epilepsy. Continues to look at the structures in the brain associated with epilepsy. And at the end, it deals with genetic nature of epilepsy. A brochure was created for this work, where basic information about epilepsy can be found, first aid for an epileptic seizure and early infantile epileptic encephalopathy is discussed in paragraphs.

Keywords:

Epilepsy, heredity, epileptic seizures, CNS, encephalopathy, B6

Obsah

1	Úvod	6
1.1	Cíle práce	6
1.2	Metodologie	6
2	Epilepsie.....	7
2.1	Historie epilepsie.....	8
2.2	Klasifikace epileptických záchvatů.....	8
2.2.1	Fokální záchvaty	10
2.2.2	Generalizované záchvaty.....	10
2.2.3	Status epilepticus	11
2.3	Léčba epilepsie	11
2.3.1	Chirurgická léčba	11
2.3.2	Antiepileptika	12
2.4	První pomoc při epileptickém záchvatu	16
3	Mozkové struktury spojené s epilepsií	18
3.1	Neuron.....	18
3.2	Koncový mozek.....	19
3.3	Neokortex	19
3.4	Limbický systém.....	21
4	Genetická podstata epilepsie	22
4.1	Genetické výzkumy epileptických encefalopatií	22
4.2	CNVs v epilepsii	24
4.3	Časná infantilní, epileptická encefalopatie (Ohtaharův syndrom).....	25
4.3.1	Vitamín B6	29
4.4	Geneticky generalizované epileptické syndromy.....	29
4.5	Masivně paralelní sekvenování u epilepsie.....	31
5	Závěr	33
6	Zkratky	34
7	Slovník cizích slov	37
8	Zdroje.....	42

1 ÚVOD

Bakalářská práce se zabývá genetickou podstatou epileptických onemocnění a jejich dědičností. Bakalářská práce obsahuje tři části. Obecnou část, která je soustředěna na onemocnění, kde postupně probírána historie tohoto onemocnění, klasifikace epileptických záchvatu. Dále jsou zde probírány obecné informace o padoucnici. A nakonec je tato kapitola věnována léčbě a některým vybraným lékům a první pomoci. Další část práce se týká mozkových struktur spojených s tímto onemocněním. Jako poslední část je práce věnována genetice tohoto onemocnění. Nejvíce se zde věnuji genetice časně infantilní epileptické encefalopatie.

1.1 Cíle práce

Hlavním cílem práce je přinést a shrnout novější informace týkající se časně infantilní epileptické encefalopatie a genetiky epilepsie jako takové, ale budou zde zahrnuty i obecné informace o epilepsii. Tyto informace se budou zabývat rozdělením epileptických záchvatů a první pomoci při záchvatu, informace o nervové soustavě a jak je spojena s epilepsií, a nakonec zde bude shrnuta časná infantilní epileptická encefalopatie a genetika onemocnění.

Jako další cíl práce je zvýšit informovanost o existenci časně infantilní epileptické encefalopatie, poukázat na její závažnost a informovat o možné léčbě. Výstupem tohoto cíle bude informační brožura specializovaná na časnou infantilní epileptickou encefalopatii a budou zde zahrnuty i základní informace o samotném onemocnění epilepsie a nebude vynechána ani první pomoc při záchvatu. Tato brožura bude cílena pro laickou veřejnost a bude rozvěšena na místech, kde se k němu může dostat veřejnost.

1.2 Metodologie

K vypracování bakalářské práce jsem použila metodu sběru dat převážně z internetových zdrojů. Data jsem sbírala podle roku vydání, nejlépe, aby byly maximálně 5 let staré. Některé základní informace byly dobře popsány i ve starších člancích či knihách. Čerpala jsem z odborné databáze web of science, kde jsem do vyhledávače zadávala klíčová slova jako: epilepsie, epileptická encefalopatie, epileptický záchvat, antiepileptika, genetika epilepsie. Převážně využívaným zdrojem byla vyhledávací služba Google Scholar, kde jsem našla nejvíce články týkající se genetiky a časně infantilní epileptické encefalopatie. V databázi OMIM (Online Mendelian Inheritance in Man) jsem si našla geny spojené s epileptickou encefalopatií. Ze všech onemocnění, které doprovází epileptický záchvat, jsem si vybrala časnou infantilní epileptickou encefalopatii pro podrobnější popis. Zejména z toho důvodu, že pokud není včasná diagnóza hrozí trvalé následky nebo dokonce smrt.

2 EPILEPSIE

Epilepsie je jedno z nejčastějších neurologických onemocnění. Nejedná se pouze o jednu chorobu, ale o souhrnné pojmenování mnoha nemocí, které mají stejný projev a tím je epileptický záchvat. Většina z těchto onemocnění se projeví pouze několika záchvaty za celý život nebo jde o chorobu, která je velmi dobře léčitelná pomocí léků, kterým říkáme antiepileptika. Rozpoznání epilepsie u pacientů představuje v mnoha případech zlom v jejich dosavadním životě, který vyplývá jednak z řady omezení v oblasti zaměstnání či volného času, a jednak z toho, že diagnóza epilepsie stále představuje v našich podmínkách pro svého nositele určité sociální stigma vyplývající z nedostatečné informovanosti veřejnosti o této skupině chorob (Brno; Homolce, 2017; Vojtěch, 2000).

Zvláštností u epilepsie je to, že záchvaty se dostávají občasně a mezi nimi se může pacient cítit zcela zdravý, a i výsledky vyšetření mohou být naprosto v pořádku. Epileptický záchvat může být, a často i bývá, příznakem jiného onemocnění. Léčba zaměřená na toto onemocnění může v řadě případů epilepsii zcela vyléčit (Brno; Homolce, 2017; Vojtěch, 2000).

Záchvaty přicházejí u většiny nemocných zcela náhodně. U některých pacientů, avšak existují faktory, které všechny nebo převážnou většinu záchvatů u daného pacienta vyvolávají. Nejčastěji to bývá, blikající světlo, nedostatek spánku či nevyspání, psychicky stresující situace, požití alkoholických nápojů nebo nealkoholických drog, horečka a u žen to může být i období okolo menstruace. Rozpoznání těchto faktorů, které to vyvolávají a vyhýbání se jim je podstatnou a někdy i rozhodující součástí léčby daného onemocnění (Brno; Homolce, 2017; Vojtěch, 2000).

Slovem epilepsie označujeme skupinu chorob, která se projevuje opakovaným výskytem nevyprovokovatelných epileptických záchvatů. Jednotlivý záchvat není dostatečným důvodem ke stanovení diagnózy epilepsie, ačkoli je zřejmé, že většina osob, které prodělali záchvat jeden, prodělají bez léčby další. Riziko, že po prvním prodělaném epileptickém záchvatu bude následovat záchvat další, a že se rozvine epilepsie, je dosti vysoké. Někteří autoři uvádí šanci až 80 % (Brno; Homolce, 2017; Vojtěch, 2000).

Epileptickým záchvatem rozumíme, náhle vznikající a většinou i náhle končící poruchu vědomí či chování, která je podmíněna epileptickým výbojem v mozku. Projevy epileptických záchvatů jsou mnohotvárné a mohou se lišit případ od případu i u stejného pacienta. Záchvaty bývají obvykle krátké. Trvají několik vteřin až několik málo minut a někdy bývají doprovázeny pozáchvatovým stavem s únavou, ospalostí či zmateností. Alespoň jeden epileptický záchvat za život prodělá 2–5 % obyvatelstva.

Zde jsou uvedeny jedny z nejčastějších příčin epilepsie u dospělých: může jít o vrozenou dispozici, důsledek poranění při porodu, poranění mozku, alkoholismus, mozkové nádory a stavy po mozkové cévní příhodě (Brno; Homolce, 2017; Vojtěch, 2000).

2.1 Historie epilepsie

Epilepsie je nemocí starou jako samo lidstvo. Nejstarší zmínky o této nemoci jsou datovány do doby 2 tisíce let př. n. l. Jeden z historicky prvních vědeckých dochovaných popisů epilepsie pochází od Hippokrata (460-375 př. n. l.) Geneze názvu nemoci pochází z řeckého slova „epilambanein“, což znamená zachvátit nebo napadnout. Pojmenoval i různé typy záchvatů, a dokonce i příbuzné znaky u zvířat.

Další záznamy o epilepsii se odhadují z období babylonského, v letech 2080 př. n. l. Od těchto dob obdržela tato nemoc mnoho pojmenování mimo epilepsie, může být mezi lidmi známý výraz padoucnice, morbus sacer, morbus divinus nebo božská či svatá nemoc. Do knih a slovníků lékařských spisů se dostala v čase 1067 až 1046 př. n. l. Dříve byla nazývána jako magie zlých duchů.

I přes veškeré výzkumy, které Hippokrates udělal, byla epilepsie ještě ve středověku brána za trest od vyšších vlivů, nebo dokonce od boha, často se jí tedy říkalo boží nemoc. Až v druhé polovině 19. století bylo konečně stanoveno, že za záchvaty může porucha v mozku a pro léčbu byly v této době využívány bromidy (CLPEa).

2.2 Klasifikace epileptických záchvatů

Ačkoliv přibývá poznatků o patofyziologických mechanismech zodpovědných za vznik epileptických záchvatů, zůstává i nová klasifikace záchvatů, založena na příznacích a chování pacienta v jejich průběhu. Důvod revize předchozí klasifikace ILAE z roku 1981 je snaha zdůraznit, že rozhodující pro určení, zda jde o záchvat „fokální“ nebo „generalizovaný“, je jeho začátek. Tato novější klasifikace také umožňuje určit jako fokální záchvaty ty, které byly dosud řazeny pouze do skupiny generalizovaných, např. tonické záchvaty nebo epileptické spasmy. Nově byly do klasifikace zahrnuty i některé dosud chybějící typy záchvatů a v některých případech byly navrženy i srozumitelnější výrazy (CLPEb).

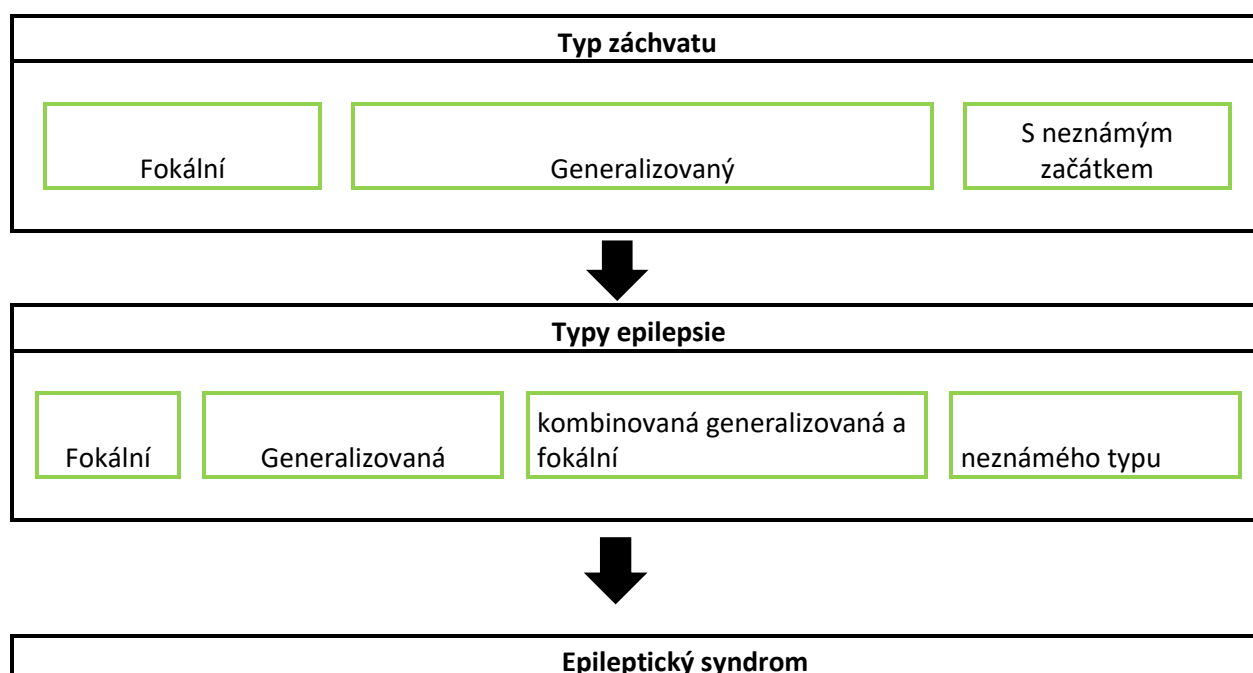
Klasifikace záchvatů ILAE 2017

Tabulka 1

Fokální		Generalizované	S neznámým začátkem
Bez poruchy vědomí	S poruchou vědomí	Motorické tonicko-klonické (GTCS) Klonické Tonické Myoklonické myoklonicko-tonicko-klonické myoklonicko-atonické Atonické epileptické spasmy Bez motorických projevů (absence) Typické Atypické Myoklonické s myokloniemi víček	Motorické tonicko-klonické epileptické spasmy bez motorických projevů záraz v chování
Motorické Automatismy Atonické Klonické epileptické spasmy Hyperkinetické Myoklonické Tonické bez motorických projevů Autonomní záraz v chování Kognitivní Emoční Senzorický			

(CLPEb)

Klasifikace epilepsií ILAE 2017



2.2.1 Fokální záchvaty

Fokální záchvaty, ať již s poruchou nebo bez poruchy vědomí, jsou dále děleny na motorické, nebo bez motorických projevů, vždy s možností použít dále v obou skupinách přesnější termín. O přiřazení určitého termínu rozhoduje první převažující příznak nebo projev záchvatu. Výjimkou je zde fokální záchvat se zárazem v chování, u kterého je vymizení aktivity dominujícím projevem v průběhu celého záchvatu. U atonických záchvatů a epileptických spasmů, pokud jsou klasifikovány jako fokální, by neměl být stav vědomí hodnocen. Hyperkinetický záchvat je charakterizován výraznou fyzickou agitovaností nebo výskytem pohybů, které připomínají šlapání na kole. Záchvaty kognitivní vyjadřují poruchu řeči nebo jiných kognitivních funkcí, nebo naopak popisují „pozitivní“ příznaky udávané pacientem jako např. déja vu, halucinace, iluze nebo pocity zkresleného vnímání. Emoční záchvaty udávají subjektivně udávanou úzkost, strach, radost nebo jiné emoce jako dominující příznak v začátku záchvatu, ale také situace okolím pozorovaného emočního projevu/výrazu u pacienta bez subjektivně udávaných emocí.

V situaci, kdy je více iniciálních dominujících příznaků a není jasná převaha jednoho z nich, může být záchvat klasifikován o úroveň výše spolu s doplňujícím popisem sémiologie, a tak se vyvarovat použití nepřesného termínu. Nejčastějším vznikem fokálních záchvatů jsou spánkové laloky (CLPEb).

2.2.2 Generalizované záchvaty

Výraz generalizovaný je vyhrazen pro záchvaty, které začínají v obou hemisférách současně. Generalizované záchvaty se dělí na záchvaty motorické a bez motorických projevů tzv. absence. Podrobnější dělení se moc neliší od klasifikace z roku 1981, ale nově se objevují záchvaty myoklonicko-atonické, které jsou běžnou součástí Dooseho syndromu, záchvaty myoklonicko-tonicko-klonické, typické pro juvenilní myoklonickou epilepsii, myoklonické absence, a také absence s myokloniemi víček pozorované u syndromů popsané Jeavonskem a dalšími. Absence jsou atypické, když je začátek nebo konec záchvatu pozvolný nebo v případě výskytu signifikantních změn svalového tonu, které provází atypické pomalé generalizované komplexy hrot-vlna v EEG nálezů. Manifestace generalizovaných záchvatů může být někdy asymetrická, což způsobuje obtíže při jejich rozlišení od záchvatů fokálních.

Epileptické spasmusy vyskytující se nově i v kategorii fokální, generalizované, a i v kategorii s neznámým začátkem – jejich správné zařazení vyžaduje provedení a detailní analýzu video-EEG záznamu (CLPEb) (Gao, Sander, Xiao, Zhang, & Zhou, 2018).

2.2.3 Status epilepticus

Velká většina záchvatů přestane zcela spontánně po vteřinách či minutách trvání. V některých případech se ale stává, že záchvat nepřestává či se objeví před úplným návratem vědomí záchvat další. Pokud takový záchvat trvá dlouho, v rozmezí 10-30 minut, říkáme, že jde právě o status epilepticus. Tento stav je nejnebezpečnější projevuje-li se výskytem celkových křečí.

Pouze část pacientů, která prodělala právě zmíněný status epilepticus, trpěla před jeho rozvojem epilepsií. U takovýchto pacientů bývá nejčastějším provokujícím faktorem vysazení či snížení dávky léků, které využívali na svou chorobu. Další faktory, které mohou vyvolat status epilepticus jsou vysazení alkoholu a jiných drog, infekce či jiné onemocnění. U části nemocných je rozvoj epileptického stavu zapříčiněno onemocněním mozku (cévním, zánětlivým, nádorovým, úrazovým či jiným). Úmrtnost může dosahovat až jedné čtvrtiny případů (Kalina, 2005; Vojtěch, 2000).

2.3 Léčba epilepsie

2.3.1 Chirurgická léčba

Tento typ léčby je zvažován pouze u některých typů epileptiků. Jedním z těchto typů jsou např. farmakorezistentní epileptici (Homolce, 2017; Sameš, 2005). U lidí trpících tímto typem epilepsie dochází k více než jednomu záchvatu za měsíc po minimální dobu dvou let při léčbě kombinací nejméně třech antiepileptik v terapeutických dávkách a záchvaty současně negativně ovlivňují kvalitu života daného pacienta (Homolce, 2017; Sameš, 2005). V dnešní době by měl mít každý člověk trpící epilepsií MRI vyšetření, které vyloučí organické příčiny epilepsie. Mezi organické příčiny epilepsie patří nízkostupňový gliom, arteriovenózní malformace, kavernom nebo meziotemporální skleróza (Sameš, 2005).

Epileptik, u kterého je zvažována chirurgická léčba musí absolvovat určitá vyšetření:

1. Iktální a interiktální EEG vyšetření
2. Strukturální vyšetření MRI
3. Funkční vyšetření (PET, SPECT)
4. Psychiatrické a neuropsychologické vyšetření

Operaci vždy musí vykonávat neurolog-epileptolog. Provádí se různé typy operací. Prvním typem operace je přední dvoutřetinová temporální lobektomie s amigdalohipokampektomií (AHE) (70 %). Rozsah lobektomie je určen intraoperativní EEG s ohledem na funkční kortex, je to základní výkon při meziotemporální skleróze u pacientů s parciálně komplexními záchvaty (Sameš, 2005).

Druhým příkladem zákroku je extratemporální resekce, nejčastěji topektomie (20 %). Dělá se to podle záhytu strukturální topické abnormality na MRI. Po temporální resekci dochází u 70 % pacientů k úplné regresi epilepsie a po extratemporální resekci u 60 % nemocných (Sameš, 2005).

A ke třetímu druhu operací patří kalosotomie, hemisferektomie, stimulace bloudivého nervu a mnohočetné subpiální transsekce, které zastupují 10 %. Tyto typy zákroků jsou indikovány u nefokálních epileptických záchvatů (Sameš, 2005).

2.3.2 Antiepileptika

Volba antiepileptik se určuje podle typu záchvatu, přesněji epileptického syndromu. Obecně většina nemocných na tuto léčbu reaguje dobře. Léčba je zahájena monoterapií, dávka se postupně zvyšuje, dokud nedojde k redukci, úplnému vymizení záchvatů nebo k projevům lékové toxicity. Je-li monoterapie neúčinná, tak je zahájen stejný postup, ale s jiným lékem. Pokud dojde k dalšímu neúspěchu léčby, je přistupováno ke kombinaci více antiepileptik. Dochází k tomu zhruba u 10 %. První epileptický záchvat není důvodem pro zahájení léčby. Před Zahájením léčby je potřeba analyzovat kompletní výsledky biochemie a krevního obrazu (KO). Kontroly během léčby jsou důležité, jelikož monitorují její vedlejší účinky. Jedním ze závažných vedlejších účinků je teratogenita, která je nejvyšší u fenytoinu (6 %). Vysazení tohoto léku má mnohem závažnější účinky na plod než jeho užití. Léčba usiluje o úplnou QoI, odstranění všech záchvatů často navozuje nežádoucí únavu a ospalost. Ukončení léčby se zvažuje nedříve po 3 letech bez záchvatu při EEG bez specifických EP grafoelementů, a to postupným snižováním dávek (Seidl & Obenberger, 2004).

2.3.2.1 Antiepileptická léčiva staré generace

Prvním antiepileptickým lékem staré generace (AED), který se v současnosti prodává, byl fenobarbital, který se začal klinicky používat v roce 1912. Ze začátku byl používán jako sedativum a pomoc na spaní. Jeho účinnost proti záchvatům byla objevena později (Koubeissi & Azar, 2017).

Fenobarbital vykonává svůj účinek tím, že se váže na receptor GABA-A a zvyšuje chloridové proudy tím, že prodlužuje otevření chloridového kanálu. Může mít také další účinky, včetně blokování vysokonapětově aktivovaných vápníkových kanálů a glutamátových receptorů podtypu AMPA. Fenobarbital je k dispozici jako perorální přípravek, stejně jako parenterální řešení. Jeho perorální biologická dostupnost je vyšší než 90 %. Jeho vazba na proteiny je asi 45 % (Koubeissi & Azar, 2017).

Poločas u dospělých je 80–100 hodin. Poločas je delší u novorozenců a kratší u malých dětí. Fenobarbital je silný induktor enzymů P450. Urychluje metabolismus a snižuje hladiny

antiepileptických léků zpracovaných tímto enzymovým systémem. Například fenobarbital snižuje sérové koncentrace valproátu, etosuximidu, lamotriginu a další (Koubeissi & Azar, 2017).

Hlavními nepříznivými účinky fenobarbitalu jsou změny nálady (zejména deprese), hyperaktivita a podrážděnost u dětí a snížená paměť a koncentrace. Má také dlouhodobé nepříznivé účinky. Dlouhodobé užívání fenobarbitalu je spojeno se sníženou hustotou kostí a některými poruchami pojivové tkáně, zejména Dupuytrenovy kontrakce, plantární fibromatóza a zmrzlé rameno. Fenobarbital je spojen se zvýšeným rizikem srdečních malformací u exponovaného plodu a snížením kognitivních schopností u exponovaných samců potomstva. Fenobarbital je účinný proti parciálním záchvatům (fokálním), generalizovaným tonicko-klonickým záchvatům a jiným generalizovaným záchvatům kromě nepřítomnosti. Fenobarbital je levný a široce dostupný a může být jediným dostupným antiepileptikem na většině území rozvojového světa (Koubeissi & Azar, 2017).

Jako další antiepileptický lék ze staré generace uvedu primidon. Primidon se přeměňuje na fenobarbital a fenylethylmalonamid (PEMA), který je také aktivním metabolitem. Na rozdíl od fenobarbitalu, primidon nemá přímý účinek na receptory GABA. Primidon a fenobarbital mohou působit synergicky za účelem snížení trvalého vysokofrekvenčního opakovaného výstřelu v klinicky relevantních koncentracích. To je účinek na sodíkový kanál, který nemá ani jeden lék, když je použit samostatně. Jak již bylo zmíněno dříve, fenobarbital působí na receptor GABA-A a prodlužuje otevírání chloridového kanálu. Mechanismus účinku PEMA není znám a jeho aktivita proti záchvatu je skromná. Primidon je k dispozici pouze jako perorální přípravek (Koubeissi & Azar, 2017).

Primidon má akutní toxické reakce, které se liší od fenobarbitalu. Může vyvolat přechodnou ospalost, závratě, ataxii, nevolnost a zvracení, které může být vysilující. Tyto reakce se vyskytují ještě předtím, než se fenobarbital objeví jako metabolit. Proto je nutná pomalá titrace primidonu. Tolerance těchto akutních nepříznivých zkušeností se rychle vyvíjí během několika hodin až dnů. Jinak má primidon podobné nepříznivé zkušenosti jako fenobarbital, včetně nepříznivých zkušeností z dlouhodobého užívání. Primidon je účinný proti stejným typům záchvatů jako fenobarbital (Koubeissi & Azar, 2017).

Jako poslední antiepileptický lék ze staré generace uvedu fenytoin. Fenytoin se používá od roku 1938, kdy Houston a Merritt objevili jeho účinnost v maximálním elektrošokovém zvířecím modelu. Fenytoin působí tím, že se váže na aktivní stav sodíkového kanálu a omezuje vysokofrekvenční vypalování (jak se může vyskytnout během záchvatu), přičemž umožňuje vznik normálních akčních potenciálů. Fenytoin je k dispozici jako perorální přípravky a parenterální roztoky. Existuje také prolečivo fenytoinu pro parenterální podávání, fosfenytoin (Koubeissi & Azar, 2017).

Absorpce fenytoinu je variabilní. Rychlost a rozsah absorpce se mohou u jednotlivých formulací lišit a jsou ovlivněny řadou faktorů, včetně věku a jídla. Zatímco orální biologická dostupnost může být u dospělých vyšší než 90 %, u novorozenců je snížena. V žaludku je absorpce omezená. Absorpce je primárně ve dvanáctníku, kde vyšší pH zvyšuje rozpustnost fenytoinu (Koubeissi & Azar, 2017).

Fenytoin sleduje nelineární kinetiku. Malé změny aktivity CYP2C9 mohou mít klinicky významné účinky. Některé alely CYP2C9 jsou spojeny se sníženým odklizením fenytoinu. Význam CYP2C9 se zvyšuje s vyššími hladinami. Některé inhibitory, jako je ticlopidin a isoniazid, mohou vést k akumulaci fenytoinu. Podobně jsou některé alely spojeny se sníženou aktivitou vedoucí k akumulaci. Fenytoinový poločas závisí na koncentraci v séru (Koubeissi & Azar, 2017).

Osobité reakce mohou souviset s tvorbou oxidu arenu, aktivního metabolitu, který se vytváří v důsledku nedostatečné aktivity epoxidové hydrolázy. Alergická vyrážka se vyskytuje až u 8,5 % pacientů. Mnohem méně časté jsou závažné těžké vyrážky jako – Johnsonův syndrom nebo toxická epidermální nekrolýza. Zřídka se může objevit hypersenzitivní syndrom s vyrážkou, horečkou, lymfadenopatií, eosinofilií, zvýšenými jaterními enzymy a selháním ledvin. Fenytoin má také dlouhodobé nepříznivé účinky včetně hyperplazie dásní, hirsutismu, akné, cerebelární atrofie (která se může objevit i po akutní intoxikaci), snížené hustoty kostí, snížených hladin folátů, anémie a makrocytózy. Fenytoin má také potenciální teratogenitu a je zařazen do těhotenské kategorie D. Mezi kardiovaskulární nepříznivé účinky patří hypotenze, abnormality vedení a arytmie (Koubeissi & Azar, 2017).

Fenytoin je účinný proti parciálním počátkům (ohniskovým záchvatům) a generalizovaným tonicko-klonickým záchvatům. Účinnost proti tonickým a atonickým záchvatům je méně prokázaná. Fenytoin není účinný proti generalizovaným myoklonickým nebo generalizovaným absenčním záchvatům a může tyto záchvaty dokonce ještě zhoršit (Koubeissi & Azar, 2017).

2.3.2.2 Antiepileptická léčiva nové generace

Antiepileptika nové generace (AEDS) se v USA stala dostupná po roce 1993, po patnáctileté přestávce, během níž nebyly zavedeny žádné nové léky na léčbu epilepsie. Obecně platí, že novější AEDS se na účinnosti karbamazepinu, tedy AED, ke kterému byly nejčastěji srovnávány, nezlepšily. Mnoho novějších antiepileptik má však výhody z hlediska farmakokinetiky, interakcí a snášenlivosti (Koubeissi & Azar, 2017).

Jako první zde uvedu lék s názvem perampanel. Tento lék byl schválen v USA v roce 2012. Jeho mechanismus účinku je nekompetitivní antagonismus glutamátových receptorů AMPA. Perampanel má vynikající orální biologickou dostupnost asi 100 %. Je vázán na 95 % proteinů. Perampanel je extenzivně metabolizován primární oxidací zprostředkovanou CYP3A4, následovanou glukuronidací.

Vylučuje se jako neaktivní metabolity 30 % močí a 70 % stolicí. V průměru má poločas 105 hodin. Perampanel neovlivňuje jiná antiepileptika (Koubeissi & Azar, 2017).

Mezi nežádoucí účinky perampanelu patří závratě, ospalost, bolesti hlavy, únava, ataxie a rozmazané vidění. Může také dojít k projevům agrese a nepřátelství. Například při dávce 12 mg denně se výskyt agrese a nepřátelství odhaduje na 20 %. Perampanel je zařazen do kategorie těhotenství C (Koubeissi & Azar, 2017).

Perampanel je FDA indikován k léčbě parciálních záchvatů se sekundární generalizací nebo bez ní u pacientů s epilepsií ve věku 12 let a starších. Dosud není známo, zda je perampanel účinný proti generalizovaným záchvatům (Koubeissi & Azar, 2017).

Jako druhý antiepileptický lék z nové generace uvedu eslicarbazepin acetát. Eslicarbazepin acetát byl schválen pro uvedení na trh v USA v roce 2014. Rychlým způsobem se přeměňuje na aktivní metabolit (S)-licarbazepin hydrolytickým metabolismem prvního průchodu. (S)-licarbazepin je aktivním enantiomerem monohydroxyderivátu, který je aktivním metabolitem oxcarbazepinu. Monohydroxyderivát z oxcarbazepinu je racemická směs aktivního (S)-licarbazepinu a inaktivního (R)-licarbazepinu. Eslicarbazepin působí tak, že blokuje sodíkové kanály a stabilizuje neaktivní stav napěťově řízeného sodíkového kanálu. Eslicarbazepin má vynikající biologickou dostupnost vyšší než 90 %. Jeho vazba na proteiny je menší než 40 %. Eslicarbazepin je metabolizován na neaktivní sloučeniny. Asi 60% absorbované dávky se vylučuje močí jako nezměněný eslicarbazepin, 30 % jako glukuronidové konjugáty a 10 % jako ostatní metabolity (Koubeissi & Azar, 2017).

Eslicarbazepin nepodléhá autoindukci. Může však indukovat CYP3A4, a tak snižovat plazmatické koncentrace estrogenu a léčiv metabolizovaných tímto enzymem. Má také mírný inhibiční účinek na CYP2C19 a potenciálně zvyšuje plazmatickou koncentraci fenytoinu a dalších léků metabolizovaných tímto enzymem. Induktory enzymů mohou snížit koncentraci eslicarbazepinu v séru (Koubeissi & Azar, 2017).

Mezi nejčastější nežádoucí účinky eslicarbazepinu patří závratě, bolesti hlavy, diplopie, somnolence, závratě, nevolnost, zvracení, únava a ataxie. Hyponatrémie (definovaná jako méně než 125 mEq na litr) je hlášena až u 1,5 % jednotlivců užívajících 1200 mg denně. Vyrážka se vyskytuje až u 3 % jedinců při dávce 1200 mg denně. Eslicarbazepin je účinný proti parciálním záchvatům. V současné době je FDA indikována jako doplňková léčba pro částečný nástup záchvaty. Studie monoterapie byly dokončeny, ale dosud se neuvažovalo o změně indikace FDA (Koubeissi & Azar, 2017).

Jako poslední lék z této skupiny, kterému se zde budu věnovat je vigabatrin. Vigabatrin byl původně licencován v Evropě v roce 1989, ale v USA byl poprvé schválen v roce 2009. Jeho

mechanismus účinku je nevratná inhibice GABA transaminázy, což má za následek akumulaci GABA. Vigabatrin má vynikající perorální biologickou dostupnost, která je téměř úplná. Nemá žádnou vazbu na bílkoviny. Není významně metabolizován a vylučuje se v moči v nezměněné podobě. Vigabatrin je slabým induktorem CYP2C9. To vede k mírnému snížení hladin fenytoinu po přidání vigabatrinu (Koubeissi & Azar, 2017).

Mezi nežádoucí účinky vigabatrinu patří sedace, únava, závratě a ataxie. Může dojít k podrážděnosti, změnám chování, psychóze a depresi nebo k nárůstu hmotnosti. Nejzávažnějším nepříznivým účinkem je bilaterální soustředné zúžení zorného pole, které je progresivní a trvalé. K tomu dochází až u 30–40 % jednotlivců. Riziko se zvyšuje se zvýšenou denní dávkou a prodlouženou dobou léčby. V důsledku retinální vizuální toxicity se vyžaduje pravidelné vizuální hodnocení na začátku a každé 3 měsíce. U kooperujících dospělých a pediatrických pacientů může být monitorování provedeno perimetrií. Volitelné testování zahrnuje elektoretinografii a zobrazování sítnice s optickou koherenční tomografií. U léčených kojenců se mohou objevit změny MRI, které se skládají ze zvýšené T2 a omezené difúze do hluboké bílé hmoty, bazálních ganglií, thalamu a corpus callosum. Tyto změny MRI jsou asymptomatické a reverzibilní. Vigabatrin byl zařazen do kategorie těhotenství C (Koubeissi & Azar, 2017).

Vigabatrin je lék s úzkým spektrem účinný proti fokálním záchvatům. Při idiopatické generalizované epilepsii se může zhoršit absence a myoklonické záchvaty. Oficiální indikace FDA jsou „doplňková terapie pro dospělé a pediatrické pacienty ve věku 10 let nebo starší s refrakterními komplexními parciálními záchvaty, kteří neodpovídají adekvátně na několik alternativních léčebných postupů a u nichž potenciální přínosy převyšují riziko ztráty zraku“ a „monoterapie pro pediatrické pacienty.“ „Pacienti s infantilními křečemi po dobu jednoho měsíce až 2 let, u nichž potenciální přínosy převáží nad potenciálním rizikem ztráty zraku.“ Kvůli vizuální toxicitě by měla léčba vigabatrinem pokračovat pouze tehdy, pokud je během prvních 3 měsíců léčby pozorován značný přínos (Koubeissi & Azar, 2017).

2.4 První pomoc při epileptickém záchvatu

Nezasvěcenému pozorovateli můžou připadat epileptické záchvaty velmi dramatické. Je proto nezbytné, aby osoby, které žijí s pacientem trpícím epilepsií, byly jednak seznámeny s charakterem onemocnění, druhak byly informovány o zásadách první pomoci v případě záchvatu. Během křečového a ve většině případů během částečného komplexního záchvatu pacient nepocituje žádnou bolest a na průběh záchvatu si nepamatuje. Záchvaty pacienta samy o sobě neohrožují a vážné úrazy při záchvatu se vyskytují pouze zřídka (Společnost-e; Vojtěch, 2000).

V případě pádu na zem má být pacient po dobu trvání záchvatu na zemi ponechán, výjimky jsou, pokud se to stane na místě, které může být nebezpečné, což je například vozovka nebo vyvýšené místo, ze kterého hrozí pád. Hlava by měla být něčím podložena, a pokud má na sobě postižený těsné oblečení, tak ho povolit. Záškubům během záchvatu by se nemělo bránit, a jestliže hrozí nebezpečí zranění o okolní předměty, je nejlepší odstranit je z dosahu nemocného. Pokud tyto předměty nejdou přemístit, je možno je zakrýt měkkým předmětem (Společnost-e; Vojtěch, 2000).

Velmi časté jsou obavy z toho, že pacientovi zapadne jazyk a že se udusí. Z výše popsaného průběhu křečového záchvatu vyplývá, že to, že pacient nedýchá, není způsobeno zapadnutím jazyka, ale křečovitým stažením svalů hrtanu a svalů dýchacích. Pokusy o vytažení jazyka během záchvatu jsou neúčinné a mohou pacienta spíše ohrozit (Společnost-e; Vojtěch, 2000).

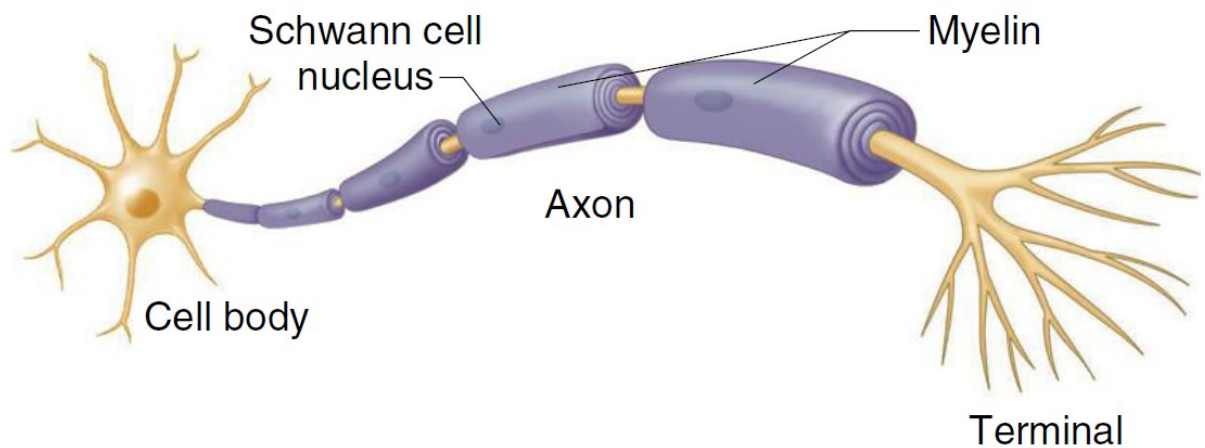
Důrazně je třeba varovat před všemi pokusy otevřít pacientovi ústa a vpravit mu cokoli mezi zuby. Pokud si nemocný pokouše jazyk stane se to většinou na samém začátku záchvatu a pozdější pokusy tomu zabránit jsou tudíž bezpředmětné. Tyto pokusy, i když měly dobrý záměr, mohou vyústit v to, že pacient vdechne zlomený zub či předmět, který mu měl být vpraven mezi zuby, anebo pokouše svého zachránce (Společnost-e; Vojtěch, 2000).

Většina pacientů bývá po záchvatech zmatená, je tedy nutné, aby zůstali pod dohledem do té doby, dokud nebudou zcela v pořádku či než je převezme jejich blízký. Pokud záchvat trvá déle než 10 minut, měla by být přivolána lékařská pomoc (Společnost-e; Vojtěch, 2000).

3 MOZKOVÉ STRUKTURY SPOJENÉ S EPILEPSÍ

3.1 Neuron

Neuron neboli nervová buňka je základní stavební a funkční jednotkou nervové soustavy. Neuron je tvořen buněčným tělem tzv. soma, ze kterého vychází jeden výběžek vedoucí vzruchy směrem od buňky, který se nazývá axon neboli neurit a řada menších výběžku vedoucích vzruchy k buňce – dendrity (Ambler, 2011). Stavba neuronu viz. obrázek 1



Obrázek 1: Stavba neuronu

učebnice Widmaier EP et al. Vander's Human Physiology, 14th edition. McGraw-Hill Education, New York, 2016

Neuron má tři základní funkce. První funkce je funkce trofická, která je vázána na vnitřek buňky a je nezbytná pro strukturní neporušenost a funkční výkonost neuronu. Dále má funkci specifickou, což je schopnost tvořit a přenášet vzruchy a je funkcí buněčné membrány. A poslední je sekreční funkce, která spočívá v uvolňování chemických látek. Tyto látky se nazývají neuroregulátory a patří sem neurotransmitery (acetylcholin, GABA a dopamin a příslušné neurony se označují jako cholinergní, dopaminergní apod.), neuromodulátory (endorfiny) a neurohormony (vasopresin) (Ambler, 2011).

Kromě neuronů obsahuje nervový systém i gliální neboli podpůrné buňky. Patří sem astrocyty, které se podílejí na strukturální podpoře neuronů a regulaci metabolismu, a oligodendrocyty, které vytvářejí myelinovu pochvu kolem axonů CNS (Schwannovy buňky vytvářejí myelinovu pochvu v PNS) (Ambler, 2011).

Základním patologickým mechanismem epilepsie je epileptické ložisko (fokus); jde o různě rozsáhlou populaci 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, dochází dále k projevům hyperautorytmicity a hypersynchronie. Ložisko může být dlouhou dobu klinicky němé a při překročení záchvatového prahu dojde k manifestaci záchvatu s projevy epileptického paroxysmu. Charakter vlastního záchvatu je vždy dán lokalizací výboje a jeho šířením (AMBLER, 2006).

3.2 Koncový mozek

Koncový mozek neboli telencephalon je vytvořen v podobě dvou polokoulí – hemisfér. Koncový mozek se vyvíjí z prosencefala jako párová postranní výchlípka. Tato párová postranní výchlípka dává základ dvěma hemisférám, které rostou v podobě dvou váčků. Hemisféry rostou nestejněměrně a postupně se tvarují do podkovovitého tvaru. Na každé z obou hemisfér se rozeznávají 3 plochy: laterální, bazální a mediální. Klasická anatomie dále popisuje 4 laloky: frontální, parietální, okcipitální a temporální, jejichž názvosloví odpovídá přilehlým kostem klenby lebeční. Mezi hemisférami je štěrbina, ve které je kalózní těleso. Na povrchu polokoulí je plášť, který je tvořen z šedé hmoty, jinak jsou polokoule vyplněny bílou hmotou. Uvnitř bílé hmoty se nachází bazální ganglia, což jsou shluky šedé hmoty uvnitř hmoty bílé (Hájek, 2016). Levá hemisféra má kratší vlákna než pravá hemisféra. V levé hemisféře je u 98 % lidí Brocovo a Wernickeho centrum (centrum řeči) a je zde také logické a přesné myšlení. V pravé hemisféře se zpracovávají podněty s citovým doprovodem (hudba, umění), představivost a prostorové vnímání (Peterková, 2008 - 2020).

3.3 Neokortex

V průběhu fylogeneze dochází u savců k rozvoji kortexu. Vývojově stará kůra se označuje jako allocortex a vývojově mladá kůra jako neokortex. U člověka dochází během prenatálního vývoje mozku

k velkému rozvoji neokortexu. Neokortex má složitější uspořádání než allocortex, zatímco allocortex se skládá ze tří vrstev neokortex má vrstev šest. Mozková kůra zvětšuje svoji plochu vrásněním – na povrchu hemisféry tak vznikají sulci a gyri. Během ontogeneze lidského mozku je povrch hemisféry do konce 3. fetálního měsíce zcela hladký. Hemisféra s hladkým povrchem, bez brázd a závitů, se označuje jako mozek lissencefální. Od konce 3. měsíce dochází k expanzi mozkové kůry a nastupuje tvorba závitů. Mozek lissencefální se mění na mozek gyrencefální (Hájek, 2016).

První vrstvu neokortexu tvoří především glie a nervová vlákna. Druhou a čtvrtou vrstvu tvoří malé granulární buňky. Ve třetí a páté vrstvě jsou zejména velké pyramidové buňky a v šesté buňce jsou obsaženy větvenité buňky. Dle množství a zapojení buněk a jejich velikosti lze vymezit mozkovou kůru na 52 oblastí. Toto dělení se také nazývá cytoarchitektonická mapa. Je známo, že motorické oblasti mají vyvinutou především třetí a pátou vrstvu, kdežto oblasti pro senzitivní podněty spíše druhou a čtvrtou vrstvu (Naňka & Elišková, 2009).

Různým oblastem je na základě jejich fyziologických vlastností přiřazována také funkce, pročež se nazývají funkční korové oblasti. Nejprve jsou tu korové oblasti pro motoriku. Primární motorická oblast, která způsobuje svalovou kontrakci na kontralaterální polovině těla a její poškození vede ke spastické obrně. Sekundární motorická oblast je důležitá pro složitější pohyby hlavy a končetin a iniciaci pohybů. Poruchy jsou spastická obrna a zástava řeči. Dále je tu premotorická oblast. Tato oblast má na starost přípravu a změnu pohybů a spolupracuje s frontálním okohybným polem při zrakové kontrole okolí. Poškození vede k apraxii. Jako poslední je tu frontální okohybné pole, které se účastní na konjugovaných pohybech očí a poruchou je deviace bulbů (Naňka & Elišková, 2009).

Oblasti pro senzitivní a sensorické vjemy kam patří primární senzitivní oblast, kdy podněty způsobí pocity doteku na kontralaterální polovině těla a poruchou je hypestézie. Sekundární senzitivní oblast, kde stimulace vede k pocitu méně přesného cití. Zraková oblast zpracovává zrakové vjemy a spolupracuje s FEF a PM při pohybech očí. Poškozením vznikne korová slepota. Sluchová oblast zpracovává sluchové vjemy a jejím porušením může dojít k hluchotě nebo neschopnosti rozumět řeči. A na závěr Čichová a chuťová oblast, kde čichová oblast zpracovává čichové vjemy a chuťová oblast vjemy chuťové. Nachází se zde ještě dvě centra řeči. Brocovo řečové motorické centrum a Wernickeho senzitivní řečové centrum. Brocovo centrum se nachází u praváků a většiny leváků vlevo. Pro normální funkci je zapotřebí správné funkce PM, M1 a M2. Porušení vede k expresivní afázii. Wernickeho centrum leží v dominantní hemisféře a je spojeno s asociačními oblastmi. Poškození vede k percepční afázii (Naňka & Elišková, 2009).

Asociační korové oblasti jsou oblasti kortexu, které nejsou typické pro vykonávání jediné funkce, nýbrž v nich dochází k integraci somatosenzitivních, sluchových a zrakových vjemů. Jsou lokalizovány

v oblastech parietálních, temporálních i okcipitálních. Kůra frontálního laloku je spojena s retikulární formací, thalamem a limbickým systémem. Poškození této oblasti vede k apatii, nezájmu o vlastní osobu a emoční labilitě. Přerušení těchto spojů bylo podstatou dříve používané frontální lobotomie a ve své době byla často využívána, i když spornou metodou léčby některých psychóz (Naňka & Elišková, 2009).

3.4 Limbický systém

Limbický systém je funkční systém, který zahrnuje řadu fylogeneticky starých nesourodých struktur CNS, propojených prostřednictvím spojů ve funkční celek. Termín „limbický“ s vývojově starými strukturami mediální plochy hemisféry, které formují „límeč“ kolem kalózního tělesa a diencefala. Šedou hmotu LS lze rozdělit na hlavní struktury LS kam patří hipokampální formace a amygdala a vedlejší struktury LS (Hájek, 2016).

K podkorovým limbickým strukturám patří další útvary hemisféry, který nemají charakter kůry. Patří sem například amygdala. Amygdala je soubor jader v temporálním laloku hemisféry. Vzhledem ke svému vývojovému stáří a zapojení do LS je označováno jako archistriatum. Amygdala je propojena s diencefalem a do některých jejích spojů je zapojen asociační neokortex. Amygdalu s diencefalem propojuje tzv. okruh stria terminalis, který má obloukovitou strukturu (Hájek, 2016).

LS má funkce sloužící k „zachování jedince“ a „zachování živočišného druhu“. V limbickém systému vzniká emoční podbarvení chování jako jsou city, pocity, motivace nebo afekty. Emoce se mohou projevat třemi cestami. První cestou je vegetativní systém, který vede od amygdaly přes hypothalamus až do visceromotorického jádra. Příkladem je zrudnutí v obličeji při studu. Druhou cestou je endokrinní systém, který vede od amygdaly přes hypothalamus až do hypofýzy, kde se uvolňují stresové hormony. Jako poslední je somatomotorický systém, který je aktivován zapojením bazálních ganglií a jako příklad jsou motorické projevy v přítomnosti atraktivního protějšku. LS je také zapojen do mechanismů sexuálního chování, včetně doprovodných vegetativních aktivit. Limbický systém má paměťové funkce, tj. schopnost mozku zapsat, uchovávat a vybavovat vlivy na něj působící. Při vzniku záznamu, jeho uchování i evokování hraje hlavní roli temporální lalok, zejména hipokampus. Amygdala je zodpovědná za emoční podbarvení záznamu (Hájek, 2016).

Při poškození hipokampu, amygdaly, temporální kůry nebo předních jader thalamu může dojít k poruchám paměti neboli amnéziím. Dále existuje zákrok na amygdale, který tlumí agresivitu a patologické sexuální chování a tento zákrok se prováděl na nebezpečných sadistech a pedofilech (Hájek, 2016).

4 GENETICKÁ PODSTATA EPILEPSIE

Genetický základ epilepsie je již dlouho uznán jako hlavní základní vysvětlení pro pacienty s tímto stavem. Riziko recidivy generalizované epilepsie u prvorozených příbuzných (sourozenců a dětí) se zvyšuje 5 až 10krát ve srovnání s populací v pozadí. Jednovaječná dvojčata mají větší míry shody než pozorovaná dvouvaječná dvojčata. Odhady založené na dědičnosti ve studiích dvojčat dále podporují příspěvek aditivní genetické variace, i když odhady heritability se výrazně liší a to od 8 % na 69 %. Zvýšené rodinné riziko bylo vysvětleno multifaktoriální dědičností a přítomnost faktorů odpovědnosti segregujících v rámci dané rodiny, což snižuje práh jednotlivce pro záchvaty (Myers, Johnstone, & Dymont, 2019).

Tyto rozšířené multigenerační rodiny vedli k počátečnímu klonování genů epilepsie polohou metody jako SCN1A (genetická epilepsie s horečnatými záchvaty a GEFS+), CHRNA4 (noční epilepsie frontálního laloku), KCNQ2 a KCNQ3 (benigní novorozenecké záchvaty) a SCN2A (benigní familiární infantilní záchvaty). Analýza genomových širokých vazeb a Sangerova sekvenování byly velmi úspěšnou strategií v kontextu mírnější, dominantně působící epilepsie, ale studie vazeb mohou pro novorozence udělat velmi málo, postrádají pozitivní rodinnou historii a mají nepřekonatelné záchvaty a špatný dlouhodobý výsledek. Na novorozencích trpících epilepsií bylo možné na klinickém základě testovat jen několik genů, obvykle pouze za vybraných okolností. NGS komplexních genomových panelů, exomů a dokonce genomů mohou nyní poskytovat molekulární diagnostiku novorozencům a dětem, které by jinak byly neřešitelné samotným Sangerovým sekvenováním (Myers et al., 2019).

4.1 Genetické výzkumy epileptických encefalopatií

Epileptické encefalopatie (EE) jsou skupinou epileptických syndromů charakterizovaných mnohočetnými typy záchvatů, hojnou epileptiformní aktivitou a vývojovým zpožděním nebo regresí. Pokroky v genomických technologiích za posledních deset let urychlily naše chápání genetické etiologie EE, která je z velké části způsobena de novo mutacemi. Chromozomové mikropole pro detekci varianty počtu kopií identifikují genomickou příčinu nejméně u 5-10 % případů. Sekvence příští generace v podobě genomových panelů nebo celé sekvence exomů zvýraznily roli de novo sekvenčních změn a odhalily rozsáhlou genetickou heterogenitu. Nové genové objevy v EE ovlivňují různorodé buněčné cesty včetně chromatinového remodelingu, transkripční regulace a regulace mTOR v etiologii epilepsie, zdůrazňující nové cíle potenciálního terapeutického zásahu (Rossignol, 2016). Novorozenecké křeče postihují asi 3 děti z 1000 živě narozených, u nedonošených dětí je výskyt více než 20násobně vyšší. Sémiologicky jsou velmi rozmanité – nejčastěji jsou pozorovány subtilní nevýrazné formy záchvatů, klonické a myklonické jsou častější než tonické. Ze syndromologického hlediska jsou v tomto období

v mezinárodní klasifikaci uvedeny 2 epileptické encefalopatie (Klein, van Passel-Clark, & Pezzullo, 2003; Roger, 2005).

Epileptické encefalopatie jsou skupinou těžkých, časně se vyskytujících stavů charakterizovaných vzdorovitými záchvaty, vývojovým zpožděním nebo regresí spojenou s probíhající epileptickou aktivitou a obecně špatnou prognózou (Berg et al., 2010). Mezi nejuznávanější EE patří syndromy Dravet, Ohtahara a West. Genetika EE zůstala nepolapitelná mnoho let; skutečně tato třída poruch, která se obvykle vyskytuje u jediného jedince bez rodinné anamnézy, byla dlouho považována za spíše sporadickou nebo „získanou“ než genetickou. Hlavní pokrok přišel s objevem, že de novo mutace v SCN1A způsobují Dravetův syndrom (Claes et al., 2001). Tento objev spolu s identifikací CHRNA4 mutací v autosomální dominantní noční epilepsii čelního laloku (Steinlein et al., 1995), mutací KCNQ2 u mírných familiárních novorozeneckých záchvatů (Biervert et al., 1998) a dalších vedl k hypotéze o „neprůchodnosti“, která poukazuje na to, že dysfunkce nebo dysregulace iontových kanálů je běžným mechanismem, který je příčinou epilepsií.

Před deseti lety se genový objev opíral o propojení ve velkých rodinách, aby zúžil vyhledávací prostor pro mutace způsobující nemoci. I s údaji o vazbě obvykle následoval kandidátský genový přístup kvůli tomu, že intervaly spojení mnohdy ještě mnoho potenciálních kandidátských genů obtěžovaly. Vzhledem k tomu, že neexistují údaje o spojitosti, které není možné získat v sporadických poruchách, jako je EE, může být přístup ke genu kandidátů jedinou možností. Ve vzácných případech může abnormalita chromozomu ukazovat na kandidátskou chromozomální oblast (Rossignol, 2016).

Výskyt genomických technologií, včetně chromozomových mikrosouborů pro identifikaci variace počtu kopií (CNV) a sekvencí příští generace pro identifikaci jednonukleotidových variant (SNV), v posledních deseti letech urychlil naši schopnost snímat celý genom pro mutace. Tyto technologie lze aplikovat na jednotlivce, rodinu nebo velkou kohortu hypoteticky řízeným nebo nezaujatým způsobem bez hypotéz. Jedním z nejvýraznějších pokroků v genetice člověka usnadněných genomem po celém spektru mutací byla účinná identifikace de novo patogenních mutací u sporadických poruch. Toho se nejčastěji dosahuje srovnáním výsledků testování na genomech u pacienta a obou (nepostižených) rodičů. Použití genomických technologií u pacientů s EE pomohlo definovat genetickou architekturu těchto poruch, které jsou primárně způsobeny de novo mutacemi. Důležité je, že zjištěné patogenní mutace se vyskytují v překvapivě velkém množství genů, zdůrazňující genetickou heterogenitu EE, a rozšířily naše znalosti kritických cest pro epileptogenezi za iontovými kanály, otevírající dveře pro vývoj nových terapií (Rossignol, 2016).

4.2 CNVs v epilepsii

CNV jsou důležitým zdrojem běžné genomické variace, ale některé působí jako rizikové faktory nebo příčiny onemocnění. Vývoj technologie hybridizačních DNA čipů, a to jak pro použití ve srovnávacích genomických studiích, tak pro genotypizaci SNP lokusů, umožnil provádět celogenomové skeny na velkých kohortách pacientů. Byly provedeny studie CNV pro geneticky generalizovanou epilepsii (GGE), fokální epilepsii a EE, které odhalují jasnou roli CNV v každé hlavní třídě. Celkově vzácné CNV, z nichž některé zahrnují známé geny onemocnění, přispívají k 5–10 % případů dětských epilepsií (Heather C. Mefford et al., 2011; Olson et al., 2014).

V GGE byly jako rizikové faktory pro GGE identifikovány opakované delece u tří genomických lokusů. Z několika studií vyplynulo, že delece při 15q11.2, 15q13.3 a 16p13.11 je významně obohaceno u pacientů s GGE (C. G. F. de Kovel et al., 2009; Helbig et al., 2009; Lal et al., 2015), přičemž delece 15q13.3 představuje nejvýznamnější riziko pro epilepsii (Dibbens et al., 2009). Zejména každá delece vykazuje proměnlivé vzorce v dědičnosti (de novo nebo zděděné) a neúplné penetrance (Helbig, Hodge, & Ottman, 2013) a všechny tři delece jsou známými rizikovými faktory pro intelektuální postižení, autismus a schizofrenii, přičemž zdůrazňují sdílenou genetickou citlivost těchto poruch. Delece 16p13.11 byla obohacena i ve velké kohortě pacientů s ohniskovou epilepsií (Heinzen et al., 2010).

V EE se patogenní CNV podílejí přibližně 3-5 % na případech (Heather C. Mefford et al., 2011), ačkoli delece 15q13.3, 15q11.2 a 16p13.11, důležité pro generalizované a ohniskové epilepsie, jsou zřídka vidět. To je v souladu s představou, že EE má jinou genetickou architekturu než běžnější generalizované a ohniskové epilepsie (Heather C Mefford, 2014). Ve vzácných poruchách, jako je EE, mohou identifikační oblasti překrývání mezi nerecyklujícími delecemi u podobně postižených pacientů poukazovat na nové chorobné geny. Tento přístup podnítil cílené sekvenování CHD2, genu, který se nachází v 15q26 delecích, a vedl ke zjištění, že de novo mutace způsobují epileptickou encefalopatii charakterizovanou myoklonickými záchvaty, fotosenzitivitou a vývojovými průtahy (Thomas et al., 2015).

Cílené sekvenování SLC6A1, jeden ze dvou genů má mikrodeleci v oblasti 3p25, což vedlo k objevu de novo mutací u 4 % pacientů s myoklonickou astatickou epilepsií (Carvill et al., 2015). SLC6A1 kóduje transportér GABA odpovědný za zpětný odběr GABA ze synapse. Naopak objev de novo mutací v PURA u pacientů s epileptickou encefalopatií pomohl definovat PURA jako kritický gen u pacientů s 5q31.3 delecemi (Hunt et al., 2014; Lalani et al., 2014).

4.3 Časná infantilní, epileptická encefalopatie (Ohtaharův syndrom)

Infantilní, epileptické encefalopatie s časným nástupem (EIEE) jsou heterogenní skupinou poruch charakteristických časným nástupem a obvykle odolností vůči záchvatům se zvýšenou úmrtností. S tím je spojená významná míra komorbidity EIEE, která zahrnuje globální vývojové zpoždění, poruchy pohybu, autismus a poruchy chování. Příčina encefalopatie je často genetického původu s několika výjimkami např. hypoxicko-ischemická encefalopatie (Myers et al., 2019).

Časná infantilní, epileptická encefalopatie je ve zdravotnictví známá taktéž pod názvem Ohtaharův syndrom. Je to vzácné epileptické onemocnění, které je pozorováno nejčastěji u novorozenců a kojenců. Obvykle se toto onemocnění diagnostikuje před dovršením věku 3 měsíců, avšak při zpětném pohledu může být první záchvat už v posledním trimestru těhotenství nebo je pozorován během prvních 10 dnů života. U dítěte se dají pozorovat motorické a kognitivní problémy, které se mohou postupem času nadále zhoršovat. Ohtaharův syndrom postihuje jak dívky, tak chlapce (Poslepek, 2018).

Počet genů, o nichž je známo, že jsou odpovědné za EIEE se významně zvýšili z několika genů vázaných na X, které jsou založeny NGS (např. ARX a CDKL5) na několik desítek. Poslední kontrola databáze OMIM ukázala fenotypovou řadu 58 genů EIEE k březnu roku 2018. Většina je způsobena de novo dominantními mutacemi, i když X vázané a autozomálně recesivní formy mohou být přítomny také u novorozenců. Tito novorozenci představují sporadické nebo idiopatické případy, které dříve šli zjistit bez molekulární diagnostiky. Diagnóza EIEE byla tradičně stanovena na základě pozorování EEG, zobrazovací a záchvatové sémiologie. Dnes už jsou dostupné molekulární testy, které doplňují tento diagnostický proces a jsou rychlejší a přesnější. Molekulární testy jsou velmi důležité u diagnostiky EIEE u novorozenců. Rychlá diagnóza u novorozenců pomůže poskytnout možnosti léčby (např. nedostatek GLUT1 nebo epilepsie časného nástupu závislá na vitamínu B6), informace pro dlouhodobou prognózu, opatření dozoru a poradenství v oblasti rizika opakování a možnosti prenatálního testování. Molekulární diagnostika může nabídnout i jiné možnosti, jako je paliativní péče a také poskytuje důležité psychosociální výhody pro rodinu (Myers et al., 2019).

Celé exomové nebo genomové sekvenování (WES/WGS) pacienta a rodičů tzv. trio-přístup jsou možnosti, jak získat relativně rychlou molekulární diagnózu s vysokou diagnostickou hodnotou, zvláště známá klinická a genetická heterogenita pozorovaná v EIEE. Nicméně WES/WGS může stále trvat týdny až měsíce, může představovat logistické překážky a mohou existovat různá omezení. Centrum s rozsáhlými zdroji je schopné nabídnout WGS i s analýzou do 48 hodin a diagnostikovat u novorozence vzácné onemocnění včetně časně infantilní epileptické encefalopatie, zatímco jiná centra s menším přístupem k vysokovýkonnému sekvenování mohou být omezena na komplexní testování panelů a trvá

až několik měsíců, než přijdou výsledky. Panelový přístup k probandovi se může ukázat rychlejší, levnější a v závislosti na počtu zahrnutých genů může být srovnatelný v rychlosti snímání s exonem (Myers et al., 2019).

Je třeba poznamenat, že léčitelné epileptické encefalopatie mohou být diagnostikovány nebo vysoce suspektní diagnóza nemolekulárními prostředky (např. plazmatické aminokyseliny a zobrazovací studie). Tabulka 1 ukazuje epileptické poruchy, které jsou běžně zahrnuty na komerčních „akčních“ panelech, a jejich přidružené doplňkové, nemolekulární testy, které lze provést k diagnostice léčitelného onemocnění. Například u kreatininů s magnetickou rezonanční spektroskopií, která vykazuje snížený pík kreatininu, lze očekávat nedostatek kreatinu, nedostatek GLUT1 vykazuje nízkou hladinu glukózy v CSF vzhledem ke krvi a epilepsie reagující na vitamín B6 (ALDH7A1, PNPO a PLPBP) vykazují prospěšnou odpověď do pokusu s pyridoxinem (tabulka 1) (Myers et al., 2019).

K této kapitole je vytvořena informační brožura, která má informovat laiky o tomto onemocnění.

GENY	SYNDROMY (OMIM)	NEGENETICKÉ TESTY	"AKCE"	VÝHODY
SLC9A8	Syndrom nedostatku mozku 1 (300352).	Snížený kreatinový signál na MRS. Zvýšený poměr kreatinu ku kreatininu.	Orální kreatin monohydrát.	Omezeno na žádné důkazy.
GAMT	Syndrom nedostatku mozku 2 (612736).	GAA se sníženou močí. Snížený signál kreatinu na MRS.	Orální kreatin monohydrát, doplnění ornitinu, dietní omezení argininu.	Zlepšené IQ a chování, snížené záchvaty.
PHGDH	Deficit fosfoglycerát dehydrogenázy (601815).	Snížený plazmatický serin. Snížený serin CSF a glycin.	L-serinová náhrada.	Zlepšuje spasticitu a záchvaty, omezené s ohledem na vývojové výsledky.
PSPH	Deficit fosfoserinové fosfatázy (614023).	Snížený plazmatický serin a glycin.	L-serinová náhrada.	Dosud omezené důkazy.
PSAT	Deficit fosfoserinoaminotransferázy (610992).	Snížená hladina serinu a glycinu v plazmě. Snížená hladina serinu a glycinu v CSF.	L-serinová náhrada.	Dosud omezené důkazy.
GLDC	Glycinová encefalopatie (605899).	Zvýšený glycin v krvi a CSF. Zvýšený poměr glycinu v CSF: poměr plazmatu.	Ketogenní strava nebo proteinové omezení, benzoát sodný.	Omezený přínos a je uveden u těch, které mají zbytkovou proteinovou funkci.
AMT	Glycinová encefalopatie (605899).	Zvýšený glycin v krvi a CSF. Zvýšený poměr glycinu v CSF: poměr plazmatu.	Benzoát sodný v prvních letech života.	Omezený přínos a pouze u těch, které mají zbytkovou proteinovou funkci.
MOCS1	Nedostatek kofaktoru molybdenu (252150).	Zvýšené množství xanthinu, hypoxanthinu, taurinu a S-sulfocysteinu v moči.	Substituce cPMP.	Snížené záchvaty a zlepšení neurodevelpmentu.
SUOX	Izolovaný nedostatek sulfid oxidázy.	Zvýšené sulfity jako thiosulfát, S-sulfocystein v moči a snížené sulfáty v moči. Snížený homocystein (celkem) v plazmě.	Nízkobenzinová dieta omezená na cystein a methionin pro ty, kteří mají pozdní nástup (mírnější) formu.	Omezené důkazy.
ATP7A	Poruchy přenosu mědi související s ATP7A (Menkes (309400) a syndrom týlního rohu (304150).	Nízká sérová měď a nízký sérový neuroplasmín.	Injekce histidinu mědi.	Příznivá resonance u některých kojenců.
PLPBP (PROSC)	Epilepsie závislá na vitamínu B6 (617290).	Klinická odpověď na pyridoxin.	Doplnění pyridoxinem nebo PLP.	Omezení/zastavení záchvatů dlouhodobé účinky na poznání a vývoj jsou omezené.

ALDH7A1	Epilepsie závislá na pyridoxinech (266100).	Klinická odpověď na podávání pyridoxinu. Zvýšené hladiny α -aminoadipického semialdehydu v moči a krvi (včetně krevních skvrn). Kyselina pipipolová zvýšená v plazmě nebo CSF. Stanovení metabolitů monoaminu pomocí HPLC.	Doplnění dietou s omezeným obsahem pyridoxinu a lysinu.	Záchvaty sníženy/zastaveny. Dlouhodobé účinky na poznání a vývoj jsou omezené.
PNPO	Deficit pyridoxamin 50-fosfát oxidázy (610090).	Klinická odpověď na PLP nebo pyridoxin. Snížené hladiny pyridoxyl-5-fosfátu v CFS s normálními hladinami α -aminoadipického semialdehydu v moči.	Denní doplnění PLP, pyridoxin.	Záchvaty sníženy/zastaveny. Zlepšený výsledek, pokud pyridoxin a nebo PLP začaly brzy.
TSC1	Tuberózní skleróza (1991100).	K dispozici jsou klinická diagnostická kritéria.	Vigabatrin.	Vylepšená kontrola záchvatů a lepší vývojové výsledky.
TSC2	Tuberózní skleróza (613254).	K dispozici jsou klinická diagnostická kritéria.	Vigabatrin.	Vylepšená kontrola záchvatů a lepší vývojové výsledky.
FOLR1	Neurodegenerace z důvodu nedostatku transportu mozkového folátu (613068).	MRS mozku vykazuje snížené píky cholinu a inositolu. Snížené hladiny methyltetrahydrofolátu a kyseliny homovanilové v CSF.	Doplnění kyseliny folinové.	Může zmírnit příznaky.
POLG	Poruchy související s POLG (203700, 607459).	Biochemické testování může být důkazem defektu respiračního řetězce nebo vyčerpání mitochondrií, ale tyto rysy nemusí být vždy přítomny.	Symptomatický.	Variabilní odpověď na symptomatickou léčbu. Kyselina valproová by se neměla používat.
SLC2A1	Syndrom nedostatku transportéru glukózy typu 1 (606777).	Nízká hladina glukózy v CSF, nízká hladina laktátu v CSF a normální hladina glukózy v krvi.	Ketogenní strava.	Záchvaty se zastavily a další následky se zlepšily.

4.3.1 Vitamín B6

Vitamín B6 (pyridoxin) je společné označení pro tři sloučeniny odvozené od organické aromatické sloučeniny, látky pyridin. Jsou to pyridoxol, pyridoxal a pyridoxamin. Tyto sloučeniny, včetně fosfátů jsou zařazeny do skupiny vitamínů rozpustných ve vodě. V organismu z nich vznikají deriváty, které ovlivňují metabolismus aminokyselin a sacharidů. Aktivní formou tohoto vitamínu je sloučenina pyridoxal-5-fosfát. Jedná se o důležitou látku, označovanou jako důležitý kofaktor enzymů. Je důležitý v procesech přeměny zásobních cukrů v játrech a svalectech na energii. Všechny formy vitamínu B6 se mohou vyskytovat v potravě. Pyridoxin můžeme najít v řadě potravin. Jsou to například játra, vepřové maso, makrely, vejce, droždí, banány, brambory, zelí, špenát, kapusta, zelenina, avokádo, mrkev, ořechy, obiloviny, celozrnný chléb, kvasnice, drůbež. Množství pyridoxinu poklesne, pokud potraviny uvaříme (Arndt, 2013).

Doporučená denní dávka se pro dospělé pohybuje v rozmezí 1,7-2 mg, u těhotných žen je to 2,2 mg a u dětí 1-1,4 mg. Větší množství pyridoxinu musí užívat lidé, kteří mají velký přísun bílkovin, jako například profesionální sportovci, dále ženy, které berou hormonální antikoncepci, osoby trpící celiakií a obecně někteří chronicky nemocní lidé. Působí rovněž preventivně proti nervovým onemocněním, zlepšuje náladu a má také vliv na kvalitu kůže. Důležitou roli hraje také v tvorbě červených krvinek a protilátek. Pomáhá také při premenstruačním syndromu, a to zřejmě díky tomu, že se zúčastňuje odstraňování nadbytku estrogenu z těla. Podle nových studií může dokonce snížit ranní nevolnosti u těhotných žen. Větší dávky pomáhají léčit chudokrevnost. Nedostatek pyridoxinu mohou způsobit některé léky, nicméně nutno zdůraznit, že se víceméně jedná o léky dnes zřídka předepisované (isoniazid, penicilamin, hydralazin). Účinky pyridoxinu a jiných léků současně užívaných se mohou navzájem ovlivňovat. Jde především o léky užívané při léčení parkinsonského syndromu, proti tuberkulóze, dále antikoncepční pilulky, některá antibiotika a léky tlumící imunitní systém (Arndt, 2013).

4.4 Geneticky generalizované epileptické syndromy

Včasným rozhodovacím okamžikem při zpracování jedince s epilepsií s novým začátkem je to, zda jsou záchvaty generalizované nebo fokální. U jedinců, kteří vykazují generalizovanou epilepsii, existuje řada známých geneticky generalizovaných epilepsií (GGE). Patří k nim epilepsie pro dětskou absenci (CAE), juvenilní myoklonická epilepsie (JME), juvenilní epilepsie pro absenci a epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty. Jedinci mohou ze začátku trpět jedním GGE syndromem a později se může vyvinout do syndromu druhého, např. CAE se vyvíjí na JME. Jedinci s GGE syndromy mají převážně normální inteligenci nebo pouze mírné poškození (Myers et al., 2019).

Předpokládá se, že základní patofyziologie GGE souvisí s kortikalalamickým reléovým systémem a do této dráhy je zapojeno mnoho implikovaných genů. Kalciový kanál typu T je exprimován v thalamu a varianty v genech kódujících podjednotky vápníkového kanálu typu T, jako je CACNA1H, byly pozorovány v kohortách GGE. Tyto geny související s GGE mohou přispívat k patogenezi GGE oligogenním nebo susceptibilním dědičným mechanismem. Toto je často případ častější, méně závažné a starší skupiny epilepsií. Jsou často způsobeny multifaktoriální nebo komplexní dědičností mnoha odpovědných genů s účinky nízké penetrace. To je důležité si uvědomit a ocenit, protože molekulární testování genů susceptibility v tomto okamžiku málo smysluplných klinických informací pro účely řízení a nemělo by být použito k předpovídání budoucího nástupu záchvatů nebo závažnosti epilepsie (Myers et al., 2019).

Vynikajícím příkladem faktoru susceptibility, který přispívá k JME je EFHC1, kódující protein 1 obsahující EF-hand doménu, který kolokalizuje kalciovým kanálem Cav2.3 napěťově řízeného vápníku. Význam EFHC1 byl zpochybněn poté, co bylo zjištěno, že některé varianty publikované v časných zprávách byly přítomny v populačních databázích bez záchvatů jako je například genomová agregační databáze (gnomAD). Navzdory těmto zjištěním, nedávný systematický přezkum poskytl důkazy, že varianty EFHC1 jsou skutečně přispívajícím faktorem odpovědnosti v JME. Uznání, že stav je pravděpodobně multifaktoriální, by nemělo nutně odradit lékaře od doporučení svého pacienta ke genetickému poradenství, protože jednotlivci nebo rodinný příslušníci mohou mít prospěch z rizika recidivy na základě dostupných empirických rizik recidivy a také diskuse o prenatalních rizicích v důsledku vystavení různých antiepileptických léků plodu (Myers et al., 2019).

Ne všechny GGE jsou multifaktoriální a existují přesvědčivé monogenní, vysoce penetrační nesyndromatické příčiny GGE. Jedním příkladem jsou patogenní varianty v SLC2A1. Zhruba 10 % jedinců s časným nástupem CAE má mutace v SLC2A1 kódující transportér GLUT1. GLUT1 usnadňuje transport glukózy přes hematoencefalickou bariéru a jako takový je klíčovým regulátorem dostupnosti glukózy pro mozek. Jedinci s nízkou hladinou glukózy v CNS se mohou projevovat mnoha formami GGE včetně juvenilní myoklonické nepřítomnosti atonických a generalizovaných tonicko-klonických záchvatů. Jsou také pozorovány další související stavy, jako je ataxie, dystonie, choreoathetóza a třes. Tato genetická diagnóza má důležité terapeutické důsledky, protože jednotlivci mohou mít z ketogenní stravy prospěch. Byly provedeny studie o výsledku, které ukazují zlepšení u pacientů s časným zahájením léčby (Myers et al., 2019).

Ukázalo se také, že mutace v genech kódujících podjednotky receptorů kyseliny gama aminomáselné (GABA) jsou odpovědné za GGE. První zpráva byla mutace GABRG2 v rodině s GEFS+.

Brzy poté byla popsána rodina s JME s mutací GABRA1. Jiné monogenní příklady GGE zahrnují mutace v SCN1A a SCN1B, ve kterých se fenotyp GGE může vyskytovat v rodině GEFS+ (Myers et al., 2019).

4.5 Masivně paralelní sekvenování u epilepsie

Technologie sekvenování nové generace (také nazývána masivně paralelní) způsobila revoluci v objevování genů. Aplikace sekvenování příští generace zahrnují genový panel, celý exom a celý genom. Genové panely nabízejí současné sekvenování více genů (v rozmezí od několika desítek do několika stovek) a celé exomy sekvenování (WES) označuje sekvenování kódující části téměř všech 20 000 genů v genomu. Tyto dva přístupy se dnes nejčastěji používají na klinice a nabízejí rychlí a cenově dostupný přístup k identifikaci mutací. Celé genomové sekvenování, ve kterém jsou sekvenovány všechny 3 miliardy bází genomu, je primárně používáno v laboratoři, ale nevyhnutelně vstupuje do klinické oblasti pro diagnostiku, protože se stává dostupnější (Rossignol, 2016).

Sekvence exomů vedla k velkým pokrokům v pochopení genetiky EE. Vzhledem k závažnosti onemocnění jsou případy obvykle sporadické bez dalších postižených rodinných příslušníků, což vylučuje analýzu vazby jako prostředek k objevení genu. Zjištění v roce 2001, že de novo mutace v SCN1A způsobují Dravetův syndrom (Claes et al., 2001), jeden z nejstudovanějších epileptických encefalopatií, stanovilo jeviště pro de novo paradigma pro tuto třídu poruch, ale až v dalším generačním sekvenování se stal široce k dispozici, aby důležitost de novo mutace v EE bez Dravetova syndromu byla posílena. Některé z nedávných hlavních pokroků jsou diskutovány později. V roce 2012 odhalilo celé genomové sekvenování v jedné rodině s těžce postiženým dítětem de novo mutaci SCN8A u zkoumaného jedince (Veeramah et al., 2012). Od této první zprávy bylo hlášeno <40 případů s de novo mutací v SCN8A (C. G. De Kovel et al., 2014; Larsen et al., 2015; Ohba et al., 2014).

Klinická prezentace zahrnuje záchvat kolem 5 měsíců věku, vývojové zpoždění, mentální postižení a pohybové abnormality u některých jedinců. Zdá se, že mutace genu SCN8A způsobují hyperaktivitu kódovaného kanálu sodíku NaV1.6 (Wagnon & Meisler, 2015) a některé studie naznačují, že pacienti s EE souvisejícím s SCN8A mohou reagovat na blokátor sodíku třídy antiepileptik (Boerma et al., 2016; Larsen et al., 2015).

Sekvence exomů u 39 pacientů a následné studie u 157 dalších jedinců s epilepsií spojenou s horečkou podobnou Dravetově syndromu identifikovalo celkem šest de novo mutací v HCN1 (Nava et al., 2014). HCN1 patří do skupiny hyperpolarizačně aktivovaných, cyklických nukleotidově chráněných (HCN) kanálů, které regulují nervovou dráždivost. Předchozí studie naznačovaly, že vzácné varianty HCN1 a HCN2 jsou rizikovými faktory pro GGE (Tang, Sander, Craven, Hempelmann, & Escayg, 2008). Další studie u 13 nevyřešených pacientů s Dravetovým syndromem odhalila mutace v GABRA1 a STXBP1 (Carvill et al., 2014), dva geny, které se dříve účastnili v EEs. GABRA1 kóduje alfa 1

podjednotku receptoru GABA a chloridový kanál s více podjednotkami, který slouží jako receptor pro inhibiční neurotransmitter gama amino-butylové kyseliny (GABA). STXBP1 kóduje syntaxinem vázanou bílkovinu, která je kritická pro presynaptické dávkování vezikulů a fúzi.

Důležitý pokrok v našem chápání syndromů epilepsie a afázie přišel s objevem jak zděděných, tak de novo mutací v GRIN2A u postižených jedinců (Lemke et al., 2013; Lesca et al., 2013). Tato klasa poruch, která zahrnuje Landau-Kleffnerův syndrom a EE s nepřetržitými špice-vlnami ve spánku, byla kdysi hypoteticky považována za získanou nebo negenetickou. Tyto nedávné studie však potvrzují, že 10-20 % případů je jasně genetických a naznačují, že další geny pro zbývající případy se teprve objeví (Rossignol, 2016).

Jednou z výrazných výhod screeningových technologií pro celý genom je však schopnost používat přístup bez hypotéz a objevit neočekávané. V epilepsii neočekávané objevy zahrnovaly geny podílející se na remodelaci a transkripční regulaci chromatinu, obchodování se synaptickými vezikuly a savčí cíl signalizace rapamycinu (mTOR). Nyní existuje několik příkladů genů zapojených do EE, které kódují proteiny podílející se na remodelaci chromatinu a transkripční regulaci. Pomocí cíleného (genového panelu) sekvenování kandidátních genů lokalizovaných v CNV souvisejících s EE byly identifikovány mutace v CHD2 u 5/500 pacientů s EE (Carvill et al., 2013). CHD2 kóduje chromodomain helicase DNA-vazebný protein 2 a chromatinový remodelační faktor. Mutace v CHD2 byly také identifikovány sekvenováním exomů ve dvou případech podobných Dravetu (Suls et al., 2013).

Ukázalo se, že varianty CHD2 jsou rizikovým faktorem fotocitlivosti v generalizovaných epilepsiích (Galizia et al., 2015). Zejména byly hlášeny mutace u pacientů s autismem (O'roak et al., 2014) a u ID bez záchvatů (Hamdan et al., 2014). Pečlivá fenotypizace dalších pacientů s mutacemi v CHD2 pomůže definovat fenotypové spektrum, které bude nepochybně širší, než je popsáno pro první řadu pacientů. Další gen, který způsobuje překvapivě specifický neurální fenotyp, je transkripční faktor, MEF2C (Myocyte Enhancer Factor 2 C). Zatímco MEF2C má důležité regulační úlohy v jiných typech tkání, jako je srdeční a kosterní sval, je to kritický gen v diferenciaci a zrání nervových progenitorových buněk a kauzativní gen v mazacím syndromu 5q14. Haploinsuficience může způsobit řadu funkcí, včetně hyperkineze, variabilní epilepsie, mentálního postižení a autismu (Paciorkowski et al., 2013), a také atypický Rettův syndrom (Lambert et al., 2012; Zweier et al., 2010).

5 ZÁVĚR

Tato bakalářská práce se zabývá genetickou a neurální podstatou epilepsie. Hlavním cílem, který jsem si v práci stanovila, bylo shrnout a přinést aktuální informace týkající se epilepsie. Rozdělena je do tří částí. První část se zaměřuje na samotnou nemoc epilepsii, její definici, rozdělení záchvatů, historii, léčbu a první pomoc. Druhá část této práce popisuje struktury v mozku spojené s tímto onemocněním a poslední část se zabývá genetikou a dědičností vybraných onemocnění, které doprovází epileptické záchvaty. Nejvíce je zde rozebrána časná infantilní epileptická encefalopatie, kde jsem se zabývala její dědičností a poruchami genů, které způsobují toto onemocnění.

V této práci se nejvíce zaměřuji na genetickou podstatu epilepsie. Vybrala jsem si časnou infantilní epileptickou encefalopatii, jelikož by měla tato nemoc vstoupit do povědomí, co nejvíce lidí, protože postihuje převážně novorozence a nejdůležitější u tohoto onemocnění je časná diagnostika a nasazená léčba, která může zachránit život.

Častým důvodem, proč lidé trpí epilepsií, jsou mutace v genu *KDCL5* kódujícím protein cyklin-dependentní kinázu 5. Cyklin-dependentní kináza 5 se podílí na správné funkci mozku a je důležitá při vývoji CNS. Špatná funkce tohoto proteinu vede ke špatné funkci mozku, což vyvolává Ohtaharův syndrom, který je doprovázen epileptickými záchvaty. Druhým častým spouštěčem epileptických záchvatů je dysfunkce nebo dysregulace iontových kanálů. Tato porucha se týká převážně špatné regulace sodíkových kanálů nebo kanálů kalciových.

Jako rozšíření této práce bych se více zaměřila na konkrétní geny, které souvisí s epilepsií a popsala jejich funkci a poruchy těchto genů a více se věnovala léčbě tohoto onemocnění.

Doufám, že má bakalářská práce pomůže laické veřejnosti k lepšímu porozumění problematice epilepsie a také, že mnou vytvořená informační brožura poskytne dostatečné a srozumitelné informace.

6 ZKRATKY

3p25 – cytogenetická lokace (místo na chromozomu)

5q31.3 – cytogenetická lokace (místo na chromozomu)

15q11.2 – cytogenetická lokace (místo na chromozomu)

15q13.3 – cytogenetická lokace (místo na chromozomu)

16p13.11 – cytogenetická lokace (místo na chromozomu)

AED – antiepileptika staré generace

AEDS – antiepileptika nové generace

ALDH7A1 – aldehyd dehydrogenázy 7, člen A1, také známý jako antiqutin

AMPA – receptor alfa-amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazolepropionové kyseliny, je to ionotropní transmembránový receptor

ARX – geny, který kóduje protein tzv. Aristaless protein Homebox

CAE – epilepsie pro dětskou absenci

CACNA1H – Je to protein, který souvisí s vápníkovým kanálem

CDKL5 – gen, který dává pokyny pro výrobu proteinu, který se nachází v buňkách a tkáních v celém těle

CNS – centrální nervová soustava

CNV – změna počtu kopií

CHD2 – je to gen, který poskytuje pokyny pro výrobu proteinu nazvaného protein helikázy DNA 2 chromodomény

CSF – mozkomíšní mok

CYP2C9 – je to enzym, který rozkládá (metabolizuje) sloučeniny, včetně steroidních hormonů a mastných kyselin

CYP2C19 – tento gen je člen genové rodiny cytochromu P450. Enzymy produkované z genů cytochromu P450 se podílejí na tvorbě a rozkladu (metabolismu) různých molekul a chemických látek v buňkách

CYP3A4 – je nejhojnější formou cytochromů P450 a podílí se na metabolismu většiny léčiv

ČLPE – Česká liga proti epilepsii

EE – epileptická encefalopatie

EP – evokovaný potenciál

EEG – elektroencefalografie

EFHC1 – tento protein interaguje s jiným proteinem, který působí jako vápníkový kanál, což umožňuje pozitivně nabitým atomům vápníku procházet buněčnou membránou

EIEE – early infantile epileptic Encephalopathy (časná, infantilní, epileptická encefalopatie)

FDA – úřad pro kontrolu potravin a léčiv (food and drugs)

FEF – frontální okohybné pole

GABA – kyselina gama aminomáselná

GABRA1 – Je to gen, který poskytuje pokyny pro výrobu jednotky alfa-1 podjednotky proteinu receptoru GABA

GABRG2 – podjednotka receptoru kyseliny gama-aminomáselné typu A gama 2

GEFS+ - genetická epilepsie s horečnatými záchvaty, je to neobvyklý epileptický syndrom

GGE – geneticky generalizovaná epilepsie

GLUT1 – je to tzv. glukózový transportér 1, uniporterový protein

CHRNA4 geny – podjednotka neurálních acetylcholinových receptorů alfa-4, také známá jako nAChR α 4, je protein, který je u lidí kódován tímto genem

ILAE – international league against epilepsy (mezinárodní liga proti epilepsii)

JME – juvenilní myoklonická epilepsie

KCNQ2 geny – patří do velké rodiny genů, které poskytují pokyny pro výrobu draslíkových kanálů

KCNQ3 geny – patří do velké rodiny genů, které poskytují pokyny pro výrobu draslíkových kanálů

KO – krevní obraz

LS – limbický systém

M1 – primární motorická oblast

M2 – sekundární motorická oblast

MRI – nukleární magnetická rezonance

mTOR – protein patřící do rodiny kináz, reguluje buněčný metabolismus, růst a poliferaci signalizací přes dva proteinové komplexy

NGS – sekvenování nové generace

PEMA

PET – pozitronová emisní tomografie

PLPBP – je to protein vázající pyridoxální fosfát

PM – premotorická oblast

PNS – periferní nervová soustava

PNPO – poskytuje pokyny pro produkci enzymu zvaného pyridoxin 5'-fosfát oxidáza

PURA – protein purinových richových prvků A

OMIM – online Mendelian Inheritance of men (světová databáze nemocí)

QoL – Quality of Life

SCN1A geny – patří do rodiny genů, které poskytují pokyny pro přípravu sodíkových kanálů

SCN2A geny – patří do rodiny genů, které poskytují pokyny pro přípravu sodíkových kanálů

SLC2A1 – poskytuje pokyny pro produkci proteinu nazývaného glukózový transportní protein typu 1

SLC6A1 – je to gen jehož poruchou vznikají nemoci jako například myoklonická-atonická epilepsie

SNV – jednonukleotidová varianta

SPECT – jednofotonová emisní výpočetní tomografie

WES – celé exomové sekvenování, je to genomická technika pro sekvenování všech proteinových kódujících oblastí genů v genomu

WGS – celé genomové sekvenování se pokouší sekvenovat celý genom

7 SLOVNÍK CIZÍCH SLOV

Afázie – porucha produkce nebo porozumění řeči. Rozlišuje se více typů podle plynulosti řeči

Agitovanost – je typ hyperaktivity, který se projevuje uvolňováním nervového napětí spojený s úzkostí strachem či duševním stresem

Amigdalohipokampektomie – chirurgický zákrok, který odstraňuje amygdalu a hippocampus, což jsou části mozku nalezené ve spánkovém laloku

Apraxie – je ztráta schopnosti vykonávat koordinované, účelné a naučené pohyby i přesto, že pacient má fyzickou schopnost takové úkony provést a chce je provádět. Je to rozpor mezi myšlenkou a skutečným skutkem.

Artérie – tepna

Arteriovenózní malformace – kongenitální svazek dilatovaných cév, kde arteriální krev proudí přímo do odvodných vén, mezi nimiž chybí normálně vyvinutý kapilární systém

Ataxie – neurologický syndrom spočívající v poruše koordinace pohybů

Benigní – nezhoubný, neškodný

Dilatovaný – generovaný

Diplopie – dvojitě vidění

Dravet – jinak řečeno Dravetův syndrom, je to těžká myoklonická epilepsie u kojenců, podmíněná mutací genu SCN1A

Dupuytrenovy kontrakce – chronické onemocnění ruky, zkracují se povázky dlaně a prstů, které vedou k omezení funkce ruky

Enantiomer – jsou to dvě látky, které mají stejný sumární vzorec i strukturní vzorec, strukturová uspořádání jejich molekuly jsou však zrcadlové obrazy a současně je nelze ztotožnit

Eosinofilie – je to označení pro stav, kdy je v krvi člověka či zvířete zvýšený počet eozinofilů oproti fyziologickému normálu. Eozinofily je typ bílých krvinek

Epileptogeneze – vznik epilepsie

Etiologie – soustavné hledání a výklad příčin

Evokovaný potenciál – odpověď nervové soustavy na speciální stimulaci receptorů nebo periferních nervů

Exom – část genomu tvořená exony

Extenzivní – rozsáhlý, rozšiřující se

Farmakorezistentní epilepsie – druh epilepsie, který vzdoruje léčbě antiepileptiky

Gliom – nitrolební nádor

Glukuronidace – je to konjugace s kyselinou glukuronovou a představuje nejdůležitější typ konjugací reakce. Je to děj lokalizovaný v největším počtu tkání a orgánů

Grafoelementy – tvarové charakteristiky grafických záznamů funkcí organismu

Gyri – závit

Haploinsuficience – typ dědičné nemoci u níž je přítomna pouze jedna funkční alela genu (v diploidním organismu)

Hemisféra – mozková polokoule

Hemisferektomie – dříve zákrok, kde se odebírala celá hemisféra kromě bazálních ganglií a talamu a dnes jde o resekci pericentrálních oblastí, inzuly a spánkového laloku. Cévní zásobení zůstává zachované

Heritabilita – dědivost

Hirsutismus – zvýšený růst pigmentovaných chloupků u žen v místech, kde se typicky vyskytuje ochlupení mužské

Hyperautorytmicita – opakované salvy relativně vysokých za sebou jdoucích potenciálů

Hyperexcitabilita – zvýšená dráždivost

Hypersynchronie – je to vlastnost populace neuronů epileptického ohniska produkovat elektrické výboje současně

Hyperkinetický – zvýšená pohyblivost

Hypestézie – snížení citlivosti těla pro všechny somatosenzitivní modality (bolest, teplo, chlad)

Hyponatrémie – je stav kdy se látková koncentrace sodného kationtu dostane pod hladinu 136 mmol/l

Hypotenze – nízký tlak

Choreoathetóza – je to stav charakterizovaný mimovolnými, občasnými a nekontrolovatelnými pohyby mimických svalů a končetin

Iktální – záchvatový

Interiktální – mezizáchvatový

Idiopatické – samostatně vzniklé, vzniklé z neznámé příčiny

Johnsonův syndrom – vzácné onemocnění, který nejčastěji vzniká v souvislosti s po-dávanou medikací. Objevují se kožní příznaky jako puchýře nebo rozsáhlé kožní defekty

Kalosotomie – chirurgický zákrok, kdy dojde k přerušení struktury, která spojuje obě mozkové hemisféry

Kohorta – soubor jedinců narozených v určitém časovém úseku, sloužící ke stanovení struktura určité populace

Komorbidity – současný výskyt více nemocí

Kognitivní – poznávací

Kongenitální – všechny vady, poruchy či nemoci se kterými se daný jedinec rodí, jsou vrozené

Kreatinin – je ve svalech a vzniká neenzymovou dehydratací a spontánní cyklizací z kreatinu

Lymfadenopatie – jsou velmi častým nálezem, jejichž projevem je zvětšení uzlin

Makrocytóza – v krvi jsou přítomny červené krvinky s větším objemem, než je normální

Meziotemporální skleróza – ztráta neuronů v hipokampu

Myoklonický záchvat – rychlé svalové záškuby

Ohtahara – jinak řečeno Ohtaharův syndrom je vzácný epilepsní syndrom pozorovaný u novorozenců a kojenců. Je také známá jako časná infantilní epileptická encefalopatie

Paliativní péče – je to přístup zaměřený na zvyšování kvality života pacientů a jejich rodin v situaci, kdy čelí životu ohrožující nemoci

Plantární fibromatóza – onemocnění, při kterém dochází ke tvorbě vazivových uzlů u ztluštění vazivových pruhů na plosce nohy, který pomáhá tlumit nárazy a udržovat podélnou klenbu nohy

Přední temporální lobektomie – chirurgický zákrok, kdy se odstraní přední temporální lobektomie včetně středních temporálních struktur

Pyridoxin – je to léčivo které obsahuje vitamín B6

Sémiologie – věda o znakových systémech

Sedace – uklidnění, utišení

Signifikantní – významný

Sociální stigma – specifický rys osobnosti člověka, který může být okolím chápán jako nežádoucí

Somnolence – je to lehčí stav poruchy vědomí, kdy pacient musí být vzbuzen podrážděním, oslovením nebo dotykem a teprve potom je plně orientován

Spektroskopie – zabývá se vznikem a vlastnostmi spekter

Sporadické – zřídka se vyskytující, ojedinělé

Subpiální transekce – je řada paralelních řezů, které přerušují horizontální kortikální vlákna a provádějí se tehdy, je-li epileptogenní zóna lokalizována v oblasti, která je pro pacienta funkčně významná, a nemůže být, proto resekována

Subtilní – nepatrné nebo mírné

Sulci – brázdy

Suspektní – podezřelý

Resekce – odstranění části nebo celého orgánu

Retinální – týkající se sítnice oka

Rettův syndrom – onemocnění s těžkým neurologickým postižením, postihuje převážně dívky

Temporální – spánkový nebo časový

Teratogen – exogenní faktor (chemická látka, záření atd.), který může způsobit narušení vývoje orgánu nebo poruchu jeho funkce během embryonálního či fetálního vývoje

Teratogenita – schopnost látky vyvolat vrozenou vývojovou vadu u vyvíjejícího se plodu

Tonický záchvat – zprvu velký záchvat, ale nepřicházejí záškuby

Topektomie – chirurgické vynětí vymezené části kůry předního mozku při léčení některých duševních chorob

Toxická epidermální nekrolýza – Jinak známá jako Lyellův syndrom, životu ohrožující choroba a dermatologický stav, který je vyvolán alergickou reakcí na léky. Je charakteristický odumíráním a odpadáváním svrchní vrstvy kůže

Vezikul – transportní váček nebo membránový váček, skladují a transportují některé složitější organické látky a také je někdy tráví

Véna – žíla

West – jiným označením Westův syndrom je epilepsie, která se vyskytuje u kojenců.

8 ZDROJE

- AMBLER, Z. (2006). *Základy neurologie. 6. vydání. Praha: Galén: Karolinum, 2006* (8024612585). Retrieved from
- Ambler, Z. (2011). *Základy neurologie. Praha: Galén.*
- Arndt, P. T. (2013). vitamín B6. Retrieved from <https://www.celostnimediceina.cz/vitamin-b6.htm>
- Berg, A. T., Berkovic, S. F., Brodie, M. J., Buchhalter, J., Cross, J. H., Van Emde Boas, W., . . . Scheffer, I. E. (2010). Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: Report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005–2009. *Epilepsia, 51*(4), 676-685. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02522.x
- Biervert, C., Schroeder, B. C., Kubisch, C., Berkovic, S. F., Propping, P., Jentsch, T. J., & Steinlein, O. K. (1998). A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science, 279*(5349), 403-406.
- Boerma, R. S., Braun, K. P., van de Broek, M. P., van Berkestijn, F. M., Swinkels, M. E., Hagebeuk, E. O., . . . Nicolai, J. (2016). Remarkable phenytoin sensitivity in 4 children with SCN8A-related epilepsy: a molecular neuropharmacological approach. *Neurotherapeutics, 13*(1), 192-197.
- Brno, F. n. Informace pro pacienty s epilepsií. Retrieved from <https://www.fnbrno.cz/informace-pro-nemocne-s-epilepsii/t1453>
- Carvill, G. L., Heavin, S. B., Yendle, S. C., McMahon, J. M., O'Roak, B. J., Cook, J., . . . Calvert, S. (2013). Targeted resequencing in epileptic encephalopathies identifies de novo mutations in CHD2 and SYNGAP1. *Nature Genetics, 45*(7), 825.
- Carvill, G. L., McMahon, J. M., Schneider, A., Zemel, M., Myers, C. T., Saykally, J., . . . Specchio, N. (2015). Mutations in the GABA transporter SLC6A1 cause epilepsy with myoclonic-atonic seizures. *The American Journal of Human Genetics, 96*(5), 808-815.
- Carvill, G. L., Weckhuysen, S., McMahon, J. M., Hartmann, C., Møller, R. S., Hjalgrim, H., . . . Petrou, S. (2014). GABRA1 and STXBP1: novel genetic causes of Dravet syndrome. *Neurology, 82*(14), 1245-1253.
- Claes, L., Del-Favero, J., Ceulemans, B., Lagae, L., Van Broeckhoven, C., & De Jonghe, P. (2001). De Novo Mutations in the Sodium-Channel Gene SCN1A Cause Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *The American Journal of Human Genetics, 68*(6), 1327-1332.
- CLPEa. epilepsie a zaměstnání. Retrieved from http://www.clpe.cz/library/epilepsie_zamestnani.pdf
- CLPEb. Nové klasifikace epileptických záchvatů. Retrieved from http://www.clpe.cz/klasifikace_prehled_NPP_2018.pdf
- De Kovel, C. G., Meisler, M. H., Brilstra, E. H., van Berkestijn, F. M., van't Slot, R., van Lieshout, S., . . . Estacion, M. (2014). Characterization of a de novo SCN8A mutation in a patient with epileptic encephalopathy. *Epilepsy research, 108*(9), 1511-1518.
- de Kovel, C. G. F., Trucks, H., Helbig, I., Mefford, H. C., Baker, C., Leu, C., . . . Sander, T. (2009). Recurrent microdeletions at 15q11.2 and 16p13.11 predispose to idiopathic generalized epilepsies. *Brain, 133*(1), 23-32. doi:10.1093/brain/awp262
- Dibbens, L. M., Mullen, S., Helbig, I., Mefford, H. C., Bayly, M. A., Bellows, S., . . . Berkovic, S. F. (2009). Familial and sporadic 15q13.3 microdeletions in idiopathic generalized epilepsy: precedent for disorders with complex inheritance. *Human Molecular Genetics, 18*(19), 3626-3631. doi:10.1093/hmg/ddp311
- Galizia, E. C., Myers, C. T., Leu, C., De Kovel, C. G., Afrikanova, T., Cordero-Maldonado, M. L., . . . Krishna Chinthapalli, V. (2015). CHD2 variants are a risk factor for photosensitivity in epilepsy. *Brain, 138*(5), 1198-1208.
- Gao, H., Sander, J. W., Xiao, Y., Zhang, Y., & Zhou, D. (2018). A comparison between the 1981 and 2017 International League Against Epilepsy classification of seizure types based on an outpatient setting. *Epileptic Disord, 20*(4), 257-264. doi:10.1684/epd.2018.0982
- Hájek, P. (2016). *Neuroanatomie: Univerzita Karlova v Praze, Lékařská fakulta v Hradci Králové.*

- Hamdan, F. F., Srouf, M., Capo-Chichi, J.-M., Daoud, H., Nassif, C., Patry, L., . . . Diallo, O. (2014). De novo mutations in moderate or severe intellectual disability. *PLoS genetics*, *10*(10).
- Heinzen, E. L., Radtke, R. A., Urban, T. J., Cavalleri, G. L., Depondt, C., Need, A. C., . . . Catarino, C. B. (2010). Rare deletions at 16p13. 11 predispose to a diverse spectrum of sporadic epilepsy syndromes. *The American Journal of Human Genetics*, *86*(5), 707-718.
- Helbig, I., Hodge, S. E., & Ottman, R. (2013). Familial cosegregation of rare genetic variants with disease in complex disorders. *European Journal of Human Genetics*, *21*(4), 444-450.
- Helbig, I., Mefford, H. C., Sharp, A. J., Guipponi, M., Fichera, M., Franke, A., . . . Von Spiczak, S. (2009). 15q13. 3 microdeletions increase risk of idiopathic generalized epilepsy. *Nature Genetics*, *41*(2), 160-162.
- Homolce, N. n. (2017). O epilepsii. Retrieved from <https://www.homolka.cz/nase-oddeleni/11635-specializovana-centra/11635-centrum-pro-epilepsii/11856-pro-pacienty/11858-o-epilepsii/>
- Hunt, D., Leventer, R. J., Simons, C., Taft, R., Swoboda, K. J., Gawne-Cain, M., . . . Baralle, D. (2014). Whole exome sequencing in family trios reveals de novo mutations in PURA as a cause of severe neurodevelopmental delay and learning disability. *Journal of Medical Genetics*, *51*(12), 806-813. doi:10.1136/jmedgenet-2014-102798
- Kalina, M. (2005). Status epilepticus. *Neurologie pro praxi*, *3*(2), 87-93.
- Klein, P., van Passel-Clark, L. M., & Pezzullo, J. C. (2003). Onset of epilepsy at the time of menarche. *Neurology*, *60*(3), 495-497.
- Koubeissi, M. Z., & Azar, N. J. (2017). *Epilepsy Board Review*: Springer.
- Lal, D., Ruppert, A.-K., Trucks, H., Schulz, H., de Kovel, C. G., Trenité, D. K.-N., . . . Weber, Y. G. (2015). Burden analysis of rare microdeletions suggests a strong impact of neurodevelopmental genes in genetic generalised epilepsies. *PLoS genetics*, *11*(5).
- Lalani, S. R., Zhang, J., Schaaf, C. P., Brown, C. W., Magoulas, P., Tsai, A. C.-H., . . . Fong, C.-T. (2014). Mutations in PURA cause profound neonatal hypotonia, seizures, and encephalopathy in 5q31. 3 microdeletion syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, *95*(5), 579-583.
- Lambert, L., Bienvenu, T., Allou, L., Valduga, M., Echenne, B., Diebold, B., . . . Saunier, A. (2012). MEF2C mutations are a rare cause of Rett or severe Rett-like encephalopathies. *Clinical genetics*, *82*(5), 499-501.
- Larsen, J., Carvill, G. L., Gardella, E., Kluger, G., Schmiedel, G., Barisic, N., . . . Møller, R. S. (2015). The phenotypic spectrum of SCN8A encephalopathy. *Neurology*, *84*(5), 480-489. doi:10.1212/wnl.0000000000001211
- Lemke, J. R., Lal, D., Reinthaler, E. M., Steiner, I., Nothnagel, M., Alber, M., . . . Finsterwalder, K. (2013). Mutations in GRIN2A cause idiopathic focal epilepsy with rolandic spikes. *Nature Genetics*, *45*(9), 1067.
- Lesca, G., Rudolf, G., Bruneau, N., Lozovaya, N., Labalme, A., Boutry-Kryza, N., . . . Motte, J. (2013). GRIN2A mutations in acquired epileptic aphasia and related childhood focal epilepsies and encephalopathies with speech and language dysfunction. *Nature Genetics*, *45*(9), 1061.
- Mefford, H. C. (2014). CNVs in epilepsy. *Current genetic medicine reports*, *2*(3), 162-167.
- Mefford, H. C., Yendle, S. C., Hsu, C., Cook, J., Geraghty, E., McMahon, J. M., . . . Scheffer, I. E. (2011). Rare copy number variants are an important cause of epileptic encephalopathies. *Annals of Neurology*, *70*(6), 974-985. doi:10.1002/ana.22645
- Myers, K., Johnstone, D., & Dyment, D. (2019). Epilepsy genetics: current knowledge, applications, and future directions. *Clinical genetics*, *95*(1), 95-111.
- Naňka, O., & Elišková, M. (2009). *Přehled anatomie, 2. vydání*: Galén.
- Nava, C., Dalle, C., Rastetter, A., Striano, P., De Kovel, C. G., Nabbout, R., . . . Gobbi, G. (2014). De novo mutations in HCN1 cause early infantile epileptic encephalopathy. *Nature Genetics*, *46*(6), 640-645.
- O'roak, B., Stessman, H., Boyle, E., Witherspoon, K., Martin, B., Lee, C., . . . Nickerson, D. (2014). Recurrent de novo mutations implicate novel genes underlying simplex autism risk. *Nature communications*, *5*, 5595.

- Ohba, C., Kato, M., Takahashi, S., Lerman-Sagie, T., Lev, D., Terashima, H., . . . Saitsu, H. (2014). Early onset epileptic encephalopathy caused by de novo SCN8A mutations. *Epilepsia*, 55(7), 994-1000. doi:10.1111/epi.12668
- Olson, H., Shen, Y., Avallone, J., Sheidley, B. R., Pinsky, R., Bergin, A. M., . . . Poduri, A. (2014). Copy number variation plays an important role in clinical epilepsy. *Annals of Neurology*, 75(6), 943-958. doi:10.1002/ana.24178
- Paciorkowski, A. R., Traylor, R. N., Rosenfeld, J. A., Hoover, J. M., Harris, C. J., Winter, S., . . . Schultz, R. A. (2013). MEF2C haploinsufficiency features consistent hyperkinesia, variable epilepsy, and has a role in dorsal and ventral neuronal developmental pathways. *Neurogenetics*, 14(2), 99-111.
- Peterková, M. (2008 - 2020). Koncový mozek.
- Poslepek, R. (2018). Ohtaharův syndrom. Retrieved from <https://www.rehabilitace.info/zdravotni/ohtaharuv-syndrom-priznaky-priciny-a-lecba/>
- Roger, J. (2005). *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence* (Vol. 20): John Libbey Eurotext.
- Rossignol. (2016). *Neurobiology of Epilepsy from Genes to Networks*: Zoe Kruze.
- Sameš, M. (2005). *Neurochirurgie*. Praha: Jessenius Maxdorf.
- Seidl, Z., & Obenberger, J. (2004). *Neurologie pro studium i praxi* Praha: Grada.
- Společnost-e. O epilepsii. Retrieved from <http://www.spolecnost-e.cz/>
- Steinlein, O. K., Mulley, J. C., Propping, P., Wallace, R. H., Phillips, H. A., Sutherland, G. R., . . . Berkovic, S. F. (1995). A MISSENSE MUTATION IN THE NEURONAL NICOTINIC ACETYLCHOLINE-RECEPTOR ALPHA-4 SUBUNIT IS ASSOCIATED WITH AUTOSOMAL-DOMINANT NOCTURNAL FRONTAL-LOBE EPILEPSY. *Nature Genetics*, 11(2), 201-203. doi:10.1038/ng1095-201
- Suls, A., Jaehn, J. A., Kecskés, A., Weber, Y., Weckhuysen, S., Craiu, D. C., . . . Gormley, P. (2013). De novo loss-of-function mutations in CHD2 cause a fever-sensitive myoclonic epileptic encephalopathy sharing features with Dravet syndrome. *The American Journal of Human Genetics*, 93(5), 967-975.
- Tang, B., Sander, T., Craven, K. B., Hempelmann, A., & Escayg, A. (2008). Mutation analysis of the hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels HCN1 and HCN2 in idiopathic generalized epilepsy. *Neurobiology of disease*, 29(1), 59-70.
- Thomas, R. H., Zhang, L. M., Carvill, G. L., Archer, J. S., Heavin, S. B., Mandelstam, S. A., . . . Scheffer, I. E. (2015). *CHD2* myoclonic encephalopathy is frequently associated with self-induced seizures. *Neurology*, 84(9), 951-958. doi:10.1212/wnl.0000000000001305
- Veeramah, K. R., O'Brien, J. E., Meisler, M. H., Cheng, X., Dib-Hajj, S. D., Waxman, S. G., . . . Restifo, L. L. (2012). De novo pathogenic SCN8A mutation identified by whole-genome sequencing of a family quartet affected by infantile epileptic encephalopathy and SUDEP. *The American Journal of Human Genetics*, 90(3), 502-510.
- Vojtěch, Z. (2000). *Epilepsie dospělých*: Triton.
- Wagnon, J. L., & Meisler, M. H. (2015). Recurrent and non-recurrent mutations of SCN8A in epileptic encephalopathy. *Frontiers in neurology*, 6, 104.
- Zweier, M., Gregor, A., Zweier, C., Engels, H., Sticht, H., Wohlleber, E., . . . Rossier, E. (2010). Mutations in MEF2C from the 5q14. 3q15 microdeletion syndrome region are a frequent cause of severe mental retardation and diminish MECP2 and CDKL5 expression. *Human mutation*, 31(6), 722-733.