

Epilepsie u pacientů s demencí

MUDr. Eva Pešlová, prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.

I. neurologická klinika Fakultní nemocnice u sv. Anny a LF MU, Brno

S epileptickými záchvaty se u pacientů s demencí setkáváme častěji než v běžné stárnoucí populaci. Incidence epilepsie závisí na etiologii demence a stupni progresu. U pacientů s Alzheimerovou demencí ukazují studie různorodou prevalenci epilepsie od 4 do 47 %, v závislosti na výběru subjektů a designu studie, přičemž nejvyšších hodnot dosahuje u pacientů s autosomálně dominantně podmíněnou Alzheimerovou chorobou s časným počátkem. Jak diagnostika, tak léčba epilepsie u pacientů s demencí má svá specifika. Diagnostika vyžaduje spolupráci s pečovateli a EEG záznam v bdělém stavu i ve spánku, nejlépe s přídatnými skalpovými elektrodami. Léčba je ztížena změnami farmakokinetických parametrů a antiepileptická léčba může dále zhoršovat kognitivní status. Mezi nejdůležitější doporučení patří vyloučit možnost akutních symptomatických záchvatů, zvolit antiepileptikum s minimální kognitivní zátěží v nejnižších efektivních dávkách za monitorace jejich hladin v krvi.

Klíčová slova: demence, epilepsie, Alzheimerova demence, antiepileptická terapie

Epilepsy in patients with dementia

Epileptic seizures are more prevalent in patients with dementia in comparison to normal aging population. Incidence of seizures depends on the aetiology and level of progression. Studies on the patients with Alzheimer's dementia show wide range of epilepsy prevalence between 4 and 47 % depending on the patient group and the study design with the highest prevalence in the early onset autosomal dominant Alzheimer dementia. Both the diagnostics and treatment of epilepsy in dementia are quite specific. Diagnostics require cooperation with the caregivers and repeated EEG examination ideally with preceding sleep deprivation. The most important recommendations are exclusion of acute symptomatic seizures, choosing the antiepileptic medication with least harmful effects on cognition in the lowest effective doses with the drug level monitoring.

Key words: dementia, epilepsy, Alzheimer dementia, antiepileptic medication

V roce 2015 byl celosvětový počet pacientů trpících demencí odhadován na 50 milionů. Pro rok 2050 se odhady pohybují kolem počtu 150 milionů (*Dementia b.r.*). Téma demencí je tedy vysoce aktuální a pravděpodobně se bude v rostoucí míře dotýkat všech odvětví neurologie. Mezi nejčastěji se vyskytující příčiny demence patří Alzheimerova choroba (AD) (47–65 %), vaskulární a smíšená demence (15–36 %), frontotemporální demence (5–10 %), demence u extrapyramidových onemocnění (Parkinsonova choroba s demencí, Huntingtonova choroba) (5–10 %) a další (toxicko-metabolická onemocnění, prionová onemocnění, infekční onemocnění, normotenzní hydrocefalus...) (Mendez et Cummings, 2003; Vyhnálek et al., 2011).

Epilepsii definujeme jako přítomnost dvou **neprovokovaných** záchvatů v časovém odstupu delším než 24 hodin nebo jeden neprovokovaný záchvat s vysokou pravděpodobností jeho opakování, případně jako součást definovaného epileptického syndromu (Fisher et al., 2014). Demence a neurodegenerativní

choroby patří mezi nejčastější příčiny nově vzniklé epilepsie pacientů starších 65 let společně s cerebrovaskulárními chorobami a mozkovými nádory (Hauser et al., 1993).

Souvislost mezi epilepsií a demencí identifikoval již sám Alois Alzheimer v popisu případu Johanna F. v roce 1911 (Möller et Graeber, 1998).

Prevalence epilepsie u pacientů s Alzheimerovou demencí

Prevalence epilepsie se u pacientů s AD pohybuje ve velmi širokém rozmezí v závislosti na designu konkrétní studie. Nejstřízlivější odhady se pohybují kolem 4 % (Rao et al., 2009) v případech retrospektivních studií hodnotících data z registrů. Studie zohledňující další faktory, jako výpovědi ošetřovatelů či EEG vyšetření, ukazují prevalenci mezi 10 a 22 % (Friedman et al., 2012). Experimentální studie Horvátha a kolektivu sledovala větší skupinu pacientů s AD za pomoci dlouhodobé video-EEG monitorace a zachytila záchvaty u 24 % pacientů. U dalších 28 % pacientů

pak byla identifikována epileptiformní abnormita bez jasného klinického korelátu (Horváth et al., 2018; Mendez et al., 1994).

Nejvyšší prevalence epilepsie u pacientů s demencí nacházíme u geneticky autosomálně dominantně podmíněné Alzheimerovy nemoci s časným začátkem (tedy před 60. rokem života). Jedná se o pacienty s mutací v genech pro amyloidový prekurzorový protein (APP), presenilin (PSEN) 1 a 2, u kterých epileptické záchvaty nacházíme po osmi letech trvání nemoci až v 47 % (Zarea et al., 2016).

U pacientů se sporadickou formou AD se setkáváme s epileptickými záchvaty nejčastěji po přibližně sedmi letech trvání onemocnění (Mendez et al., 1994). Mezi rizikové faktory většina studií řadí nízký věk rozvoje AD a pokročilost choroby. Stran přítomnosti komorbidit, množství užívané medikace a rozsahu neuropatologických změn nebyly prokázány mezi pacienty s AD a epilepsií a AD bez epilepsie signifikantní rozdíly (Friedman et al., 2012; Scarmeas et al., 2009).

Prevalence epilepsie u ostatných demencií

Vzhľadom k nižšej prevalencii ostatných druhů demencií a jejich praktickým limitáciám (kratší prežívání pacientů, obtížnější diagnostika) je k dispozici malé množství studií. Zvýšenou prevalencii epileptických záchvatů oproti běžné stárnoucí populaci nacházíme u vaskulární demence a Creutzfeldtovy-Jakobovy choroby (Mendez et Cummings, 2003).

Diagnostika epilepsie u pacientů s demencií

Diagnóza epilepsie u pacientů s demencií je svízelná z několika důvodů. Jedná se pacienty s kognitivní deteriorací různého stupně, což ztěžuje správný odběr anamnézy. Polymorbidita a absence stálého dohledu rodiny či ošetrovatelských pracovníků tak často činí rozklíčování obtíží téměř nemožným. Fokální záchvaty s poruchou vědomí mohou být mylně považovány za zhoršování demence či fluktuace kognitivního výkonu. Za záchvaty mohou být naopak pokládány synkopy, tranzitorní ischemické ataky, poruchy chování v REM spánku nebo onemocnění rovnovážného ústrojí.

Ke správné diagnostice je třeba klást důraz na komunikaci s pečovateli. Doporučeno je pokládání cílených dotazů například na přítomnost subtilní motorické aktivity, zahledění či dominujících ranních epizod zmatenosti. V případě podezření je kromě neurologického vyšetření třeba doplnit laboratorní rozbor a zobrazení mozku (ideálně magnetickou rezonancii), což zároveň umožňuje vyloučit většinu příčin akutních symptomatických záchvatů.

Klasické sklapové EEG vyšetření se vzhľadom k časté epileptiformní aktivitě v oblasti spánkového laloku jeví jako přínosné se zapojením přídatných subfrontálních a subtemporálních elektrod (Seeck et al., 2017). Určité opatrnosti je třeba v případě absence epileptiformní abnormality a při silné suspekci na přítomnost záchvatů je doporučeno EEG opakovat. Důkazem může být studie bostonského výzkumného týmu, který ukázal jasný epileptický korelát záchvatů v záznamu z elektrod v oblasti foramen ovale u pacientů s normálním

souběžným nálezem na sklapovém EEG (Lam et al., 2017). Smysluplné se při opakování jeví spánkové EEG vyšetření. Až v 90 % případů byla totiž epileptiformní abnormalita u pacientů s AD zachycena právě v období spánku. U 64 % pacientů dokonce epileptiformní záznam nacházíme až v hlubších spánkových stádiích (Vossel et al., 2016). Vzhľadom k obtížné proveditelnosti klasického vyšetření po spánkové deprivaci lze volit i alternativní varianty pořízení EEG záznamu v době po obědě či ve večerních hodinách, nejlépe v klidném a tichém prostředí, s prodloužením záznamu a instruováním pacienta, že může během vyšetření spát. Ideální by v tomto případě byla samozřejmě 24hodinová video-EEG monitorace, hospitalizace těchto pacientů nicméně obnáší mnohá rizika, která ve velké části případů převažují očekávatelný přínos.

Záchvaty u pacientů s demencií

Obecně se v této skupině nejčastěji jedná o záchvaty nekonvulzivní, častá je přítomnost aury, pozorovány bývají zárazy v činnosti, automatismy, psychické příznaky, případně bývají referovány senzitivní příznaky. V případě motorické aktivity se většinou jedná o subtilní motorické příznaky nebudící pozornost. Generalizované motorické záchvaty se vyskytují u 11–20 % pacientů. U některých pacientů se setkáváme s iktální tachykardií, bradykardií nebo dokonce asystolií, která může vyžadovat až implantaci pacemakeru. V EEG záznamech nacházíme nejčastěji unilaterální temporální aktivitu (Horváth et al., 2018; Vossel et al., 2016).

Zajímavou a pravděpodobně značně podhodnocenou jednotkou je tranzitorní epileptická amnézie (TEA). Jedná se o opakující se ataky přechodné poruchy paměti (retro i anterográdní) se zachováním ostatních kognitivních funkcí. Stav se typicky objevuje při ranním probuzení a etiologicky je předpokládána subklinická epileptiformní abnormalita probíhající v průběhu předcházejícího spánku. Od tranzitorní globální amnézie (TGA) nám tyto ataky pomáhá odlišit jejich kratší trvání (obvykle méně než hodinu), stereotypnost průběhu,

časté opakování, výskyt v době probuzení a odpovídavost na antiepileptickou medikaci (Ramanan et al., 2019).

Nejsou to ovšem jen epileptické záchvaty či TEA, které mohou dále kompromitovat kognitivní funkce u pacientů s demencií. Termínem tranzitorní kognitivní porucha označujeme okamžitý kognitivní deficit v průběhu izolovaného epileptického výboje v EEG signálu (generalizovaného i fokálního). Tento vede k narušení pozornosti, které je doprovázeno každodenními bezpečnostními riziky (Landi et al., 2019).

Příčiny epilepsie u pacientů s demencií

Předpokládaných faktorů vedoucích k rozvoji záchvatů u pacientů s demencií je celá řada. V rámci neurodegenerativního procesu byla prokázána excesivní ztráta a dysfunkce GABA inhibičních neuronů, což vede ke snížení prahu pro vznik záchvatů (Li et al., 2016). Svoji roli pravděpodobně hrají i často přítomné vaskulární změny a v současnosti velmi diskutovaný všudypřítomný zánětlivý proces (Costa et al., 2019).

Jako zásadní se podle recentních studií nicméně jeví role tau proteinu a amyloidu beta. Tau je protein jedinečný pro neurony a gliální buňky a přispívá k jejich unikátní morfologii. Umožňuje například vytvoření polarity buňky nebo výstavbu axonu. Akumulace hyperfosforylovaného tau proteinu (p-tau) a tvorba jeho agregátů (neurofibrilární klubka) je charakteristickým patologickým nálezem u Alzheimerovy demence a řady dalších neurodegenerativních onemocnění. Animální studie ukazují, že tau protein hraje též významnou roli v regulaci excitability neuronálních sítí nezávisle na beta amyloidu (Holth et al., 2013; Xi et al., 2011). Zajímavou je v tomto kontextu informace, že některé recentní studie ukazují depozita tau proteinu i u významné části pacientů s farmakorezistentní epilepsií (Smith et al., 2019).

Podobná je i situace u amyloidu beta. Amyloidový prekurzorový protein (výchozí bílkovina pro tvorbu amyloidu beta) nacházíme ve zvýšené míře v mozkových resekátech pacientů s farmakorezistentní epilepsií (Sheng et al., 1994). Rovněž u pacientů s autosomálně

Tab. Přehled nejvýznamnějších léků s potenciálním prokonvulzivním efektem v terapeutických dávkách (Hitchings, 2016)

Analgetika	tramadol, pethidin, fentanyl
Anestetika	lidokain, sevofluran, propofol
Antibiotika	karbapenemy, cefalosporiny, peniciliny, metronidazol
Antidepresiva	tricyklická antidepresiva, venlafaxin, bupropion, maprotilin, klomipramin
Antihistaminika	difenhydramin
Antipsychotika	klozapin, haloperidol, fenothiaziny
Cytostatika	busulfan, interferon alfa, chlorambucil, metotrexát, 5-fluorouracyl
Imunosupresiva	cyklosporin
Methylxantiny	aminofylin, teofylin
Ostatní	baklofen, lithium

dominantní formou AD, tedy s geneticky vázanou poruchou metabolismu amyloidu beta, nacházíme významně vyšší prevalenci epilepsie (Zarea et al., 2016).

Tyto poznatky nás vedou k otázce, zda je epilepsie pouhým epifenomenem procesu neurodegenerace, nebo zda existuje určitá forma sdíleného mechanismu vzniku demence a farmakorezistentní epilepsie. Ačkoliv na tuto otázku pravděpodobně nebudeme schopni ještě nějakou dobu spolehlivě odpovědět, jak tau protein, tak beta amyloid již nyní patří mezi zvažované terapeutické cíle AD i farmakorezistentní epilepsie (Xi et al., 2011).

Léčba epilepsie u pacientů s demencí

Jako první je nutné odlišit akutní symptomatické záchvaty. Vyloučeny musí být cévní mozkové příhody, kraniocerebrální poranění, infekční a autoimunitní onemocnění CNS, metabolické poruchy (hypoglykemie, hyperglykemie s ketoacidózou, renální selhání, hypomagnezemie, hypokalcemie, hyponatremie) a alkoholismus (Beghi et al., 2010).

Akutní symptomatické záchvaty mohou vznikat i užíváním či vysazením medikace. Nejčastěji se jedná o intoxikace, u starších pacientů s demencí k nim ale nezřídka dochází i v terapeutických dávkách. Některé z častěji užívaných léků s potenciálně prokonvulzivními účinky jsou uvedeny v tabulce.

Normální stárnutí s sebou nese změny ve farmakokinetice – snížení hladiny albuminu a celkové bílkoviny v sé-

ru, změny v absorpci a distribuci léčiv, změny v jaterním metabolismu a renální exkreci vedou jak ke změnám efektivity, tak nežádoucích účinků antiepileptické medikace. Ohled je třeba brát i na velmi častou polypragmázii. Cílovou dávku je třeba redukovat a volit pomalá schémata titrace.

Pro specifickou populaci pacientů s demencí v podstatě neexistují klinické studie srovnávající efektivitu a míru výskytu nežádoucích účinků jednotlivých antiepileptik. Je tedy nutné extrapolovat na populaci stárnoucích pacientů obecně.

V první řadě je nutné vyhnout se medikaci s negativním účinkem na kognici. Z tohoto hlediska je především doporučeno se u těchto pacientů vyvarovat zonisamidu a topiramátu (Cretin 2018).

Mezi antiepileptika nevhodná u pacientů s demencí dále řadíme GABAergní medikaci (fenobarbital, benzodiazepiny). Benzodiazepiny nelze doporučit vzhledem k negativnímu vlivu na paměť (při dlouhodobém užívání na kognici obecně), hrozcímu syndromu z odnětí, deliria a možným pádům. Fenobarbital pak vykazuje kromě negativního vlivu na kognici i nízkou tolerabilitu (Cretin, 2018).

Užívání karbamazepinu může být u pacientů s demencí problematické vzhledem k sedativním a v tomto případě nežádoucím anticholinergním účinkům. Karbamazepin patří též k silným enzymovým induktorům a může způsobovat potenciálně nebezpečné lékové interakce, například s antikoagulancii. Může rovněž způsobovat těžkou hyponatremii, která patří mezi nejčastější metabolické příčiny akutních symptomatických záchvatů. Toto riziko dále narůstá při současném užívání antidepresiv ze třídy SSRI). Eslikarbazepin, který řadíme ke středně silným induktorům, by potenciálně mohl být s ohledem na interakce příznivější, zcela však chybí studie jeho užití na populaci pacientů s demencí (Beghi et al., 2010; Cretin, 2018; Leth-Møller et al., 2016).

Blokátory kalciových kanálů gabapentin a pregabalin mohou poskytovat žádoucí sedativní účinky v případě agresivních pacientů, na druhou stranu

ale i u nich nacházíme v běžných dávkách potenciální negativní vliv na kognici, který byl ještě nedávno podceňován (Mendez et Lim, 2003; Salinsky et al., 2010; Supasitthumrong et al., 2019).

Lakosamid se jeví jako příhodný vzhledem k nízkému potenciálu k lékovým interakcím. Bohužel na rozdíl od mladých pacientů, kde má na kognici nulový vliv, u starších pacientů může způsobovat zhoršení kognice společně s únavou a nevolností. U starší věkové kategorie může být také problematické na dávce závislé prodloužení PR srdečního intervalu (vzdálenosti od začátku P vlny k začátku QRS komplexu v EKG), v jehož důsledku je Lakosamid u pacientů s atrioventrikulární blokádou (AV; 2. a 3. st) kontraindikován, u ostatních pacientů s proarytmogenními stavy je nutná opatrnost. Limitací je též malé množství studií zaměřených na starší populaci (Sarkis et al., 2017; Rudd et al., 2015).

Na populaci pacientů s demencí vznikla dosud pouze jediná randomizovaná paralelní studie od kolektivu Cumba a Ligorih, která srovnávala levetiracetam, lamotrigin a fenobarbital. I přes určité metodologické nedostatky ukázala srovnatelnou efektivitu těchto tří antiepileptik. Kognitivní testování ukázalo pozitivní vliv levetiracetamu a negativní vliv fenobarbitalu, společně s jeho dalšími nežádoucími účinky. (Cumbo et Ligorih, 2010).

Levetiracetam jako jediný vychází opakovaně ze studií s nulovým až lehce pozitivním efektem na kognitivní funkce (Lippa et al., 2010). Na druhou stranu je třeba určité opatrnosti u pacientů se sklony k depresivitě či agresivitě, což je bohužel u pacientů s demencí poměrně častý problém.

Lamotrigin je velmi dobře tolerován staršími pacienty, je efektivní a z hlediska kognice se jeví jako neutrální, stran nálady dokonce jako benefitní. Limitací nicméně zůstává pomalá titrace, což může být nepříjemné u pacientů se záchvaty s rizikem úrazu (Cretin, 2018).

Velké naděje byly díky animálním studiím vkládány do valproátu, který ukazoval kromě vlivu na záchvatovitou aktivitu rovněž redukcí tvorby amyloidu beta a sliboval tak ovlivnění

základných mechanizmů AD (Qing et al., 2008). Bohužel klinické studie tento vliv na člověku nepotvrdily, užívání valproátu pacienti s AD naopak vedlo ke zhoršení záchvatů, ukazatelů kognice a dokonce i zrychlení mozkové atrofie (Fleisher et al., 2011; Tariot et al., 2011).

Do objevu jiné kauzální terapie tedy bohužel nezbyvá než za pomoci existujících dat individualizovat léčbu u konkrétního pacienta. Určitou útechu může ve složité problematice výběru vhodného antiepileptika poskytovat fakt, že u velké části pacientů je efektivní již první zvolené antiepileptikum v poměrně nízkých dávkách (Belcastro et al., 2007).

Proč léčit epilepsii u pacientů s demencí

Není překvapením, že nekompenzovaná epilepsie u pacientů s demencí zhoršuje kognitivní výkon. Ke krátkodobé deterioraci dochází jak během samotného záchvatu, tak i v dlouhodobém měřítku (McAreavey et al., 1992). Z hlediska zachování kognice nejvyššího efektu dosahuje zalčení antiepileptiky pacienta s epilepsií a demencí ještě ve stadiu MCI (Mild Cognitive Impairment), nebo dokonce SCI (Subjective Cognitive Impairment) (Bakker et al., 2012; Vossel et al., 2013).

Kontroverzní otázkou zůstává, zda léčit pacienty s prokázanou epileptiformní abnormitou bez záchytu zjevných záchvatů. Obecně je přítomnost subklinické epileptiformní abnormity z hlediska prognózy kognice nepříznivá, kognitivní deteriorace měřená prostřednictvím MMSE (Mini Mental State Exam) je u pacientů se subklinickou epileptiformní abnormitou až 2,5× rychlejší oproti ostatním pacientům s demencí (Vossel et al., 2016). Vzhledem k chybějícím klinickým studiím však není jasné, zda může antiepileptická medikace tento proces ovlivnit a zda je tedy její nasazování u této skupiny pacientů obhájitelné.

Závěr

U pacientů s demencí je nutné pomýšlet na zvýšenou prevalenci epilepsie. Doporučeno je cílené odebírání anamnézy, opakovaná EEG vyšetření, ideálně se zachycením spánku a s přidat-

nými subfrontálními a subtemporálními elektrodami. V léčbě je nutná individualizace včetně redukce cílové dávky a cíleného pátrání po nežádoucích účincích. Doporučena je monitorace hladin jak antiepileptické, tak možné interagující medikace.

Literatura

- Bakker A, Krauss GL, Albert MS, Speck CL, Jones LR, Stark CE, Yassa MA, Bassett SS, Shelton AL, Gallagher M. Reduction of Hippocampal Hyperactivity Improves Cognition in Amnesic Mild Cognitive Impairment. *Neuron* 2012; 74(3): 467–74. PubMed, doi: 10.1016/j.neuron.2012.03.023.
- Beghi E, Caprio A, Forsgren L, Hesdorffer DC, Malmgren K, Sandet JW, Tomson T, Huse WA. Recommendation for a Definition of Acute Symptomatic Seizure. *Epilepsia* 2010; 51(4): 671–75. PubMed, doi: 10.1111/j.1528-1167.2009.02285.x.
- Belcastro V, Casto C, Galletti F, Pisani F, Calabresi P, Parnetti L. Levetiracetam Monotherapy in Alzheimer Patients with Late-Onset Seizures: A Prospective Observational Study. *European Journal of Neurology* 2007; 14(10): 1176–78. PubMed, doi: 10.1111/j.1468-1331.2007.01907.x.
- Costa C, Romoli M, Liguori C, Farotti L, Eusebi P, Bedetti C, Siliquini S, Cesarini EN, Romigi A, Mercuri NB, Parnetti L, Calabresi P. Alzheimer's Disease and Late-Onset Epilepsy of Unknown Origin: Two Faces of Beta Amyloid Pathology. *Neurobiology of Aging* 2019; 61–67. PubMed, doi: 10.1016/j.neurobiolaging.2018.09.006.
- Cretin B. Pharmacotherapeutic strategies for treating epilepsy in patients with Alzheimer's disease. *Expert Opinion on Pharmacotherapy* 2018; 19(11): 1201–09. Taylor and Francis+NEJM, doi: 10.1080/14656566.2018.1496237.
- Cumbo E, Ligorini LD. Levetiracetam, Lamotrigine, and Phenytoin in Patients with Epileptic Seizures and Alzheimer's Disease. *Epilepsy & Behavior: E&B* 2010; 17(4): 461–466. PubMed, doi: 10.1016/j.yebeh.2010.01.015.
- Dementia. <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/dementia>. Viděno 30. leden 2020.
- Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, Bogacz A, Cross JH, Elger CE, Engel J, Forsgren L, French JA, Glynn M, Hesdorffer DC, Lee BI, Mathern GW, Moshé SL, Perucca E, Scheffer IE, Tomson T, Watanabe M, Wiebe S. ILAE Official Report: A Practical Clinical Definition of Epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55(4): 475–82. PubMed, doi: 10.1111/epi.12550.
- Fleisher AS, Truran D, Mai JT, Langbaum JBS, Aisen ps, Cummings JL, Jack CR, Weiner MW, Thomas RS, Schneider LS, Tariot PN, Alzheimer's Disease Cooperative Study. Chronic Divalproex Sodium Use and Brain Atrophy in Alzheimer Disease. *Neurology* 2011; 77(13): 1263–71. PubMed, doi: 10.1212/WNL.0b013e318230a16c.
- Friedman D, Honig LS, Scarmeas N. Seizures and Epilepsy in Alzheimer's Disease. *CNS Neuroscience & Therapeutics* 2012; 18(4): 285–94. PubMed, doi: 10.1111/j.1755-5949.2011.00251.x.
- Hauser WA, Annerggers JF, Kurland LT. Incidence of Epilepsy and Unprovoked Seizures in Rochester, Minnesota: 1935–1984. *Epilepsia*, 1993; 34(3): 453–68. PubMed, doi: 10.1111/j.1528-1157.1993.tb02586.x.
- Hitchings AW. Drugs That Lower the Seizure Threshold. *Adverse Drug Reaction Bulletin* 2016; 298(1): 1151. journals.lww.com, doi: 10.1097/FAD.0000000000000016.
- Holth JK, Bomben VC, Reed JG, Inoue T, Younkun L, Pautler RG, Botas J, Noebels JL. Tau Loss Attenuates Neuronal Network Hyperexcitability in Mouse and Drosophila Genetic Models of Epilepsy. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 2013; 33(4): 1651–59. PubMed, doi: 10.1523/JNEUROSCI.3191-12.2013.
- Horváth A, Szűcs A, Hidas Z, Csukly G, Barcs G, Kamondi A. Prevalence, Semiology, and Risk Factors of Epilepsy in

Alzheimer's Disease: An Ambulatory EEG Study. *Journal of Alzheimer's Disease: JAD* 2018; 63(3): 1045–54. PubMed, doi: 10.3233/JAD-170925.

- Lam AD, Deck G, Goldman A, Eskandar EN, Noebels J, Cole AJ. Silent Hippocampal Seizures and Spikes Identified by Foramen Ovale Electrodes in Alzheimer's Disease. *Nature Medicine* 2017; 23(6): 678–80. PubMed, doi: 10.1038/nm.4330.
- Landi S, Petrucco L, Sicca F, Ratto GM. Transient Cognitive Impairment in Epilepsy. *Frontiers in Molecular Neuroscience* 2019; 11. PubMed Central, doi: 10.3389/fnmol.2018.00458.
- Leth-Møller KB, Hansen AH, Torstensen M, Andersen SE, Odum L, Gislason G, Torg-Pedersen C, Holm EA. Antidepressants and the Risk of Hyponatremia: A Danish Register-Based Population Study. *BMJ Open* 2016; 6(5): e011200. bmjopen.bmj.com, doi: 10.1136/bmjopen-2016-011200.
- Li Y, Sun H, Chen Z, Xu H, Bu G, Zheng H. Implications of GABAergic Neurotransmission in Alzheimer's Disease. *Frontiers in Aging Neuroscience* 2016; 8. PubMed Central, doi: 10.3389/fnagi.2016.00031.
- Lippa CF, Rosso A, Hepler M, Jenssen S, Pillai J, Irwin D. Levetiracetam: A Practical Option for Seizure Management in Elderly Patients with Cognitive Impairment. *American Journal of Alzheimer's Disease and Other Dementias* 2010; 25(2): 149–54. PubMed, doi: 10.1177/1533317508325095.
- McAreavey MJ, Ballinger BR, Fenton GW. Epileptic Seizures in Elderly Patients with Dementia. *Epilepsia* 1992; 33(4): 657–60. Wiley Online Library, doi: 10.1111/j.1528-1157.1992.tb02343.x.
- Mendez MF, Catanzaro P, Doss RC, Arguello R, Frey WH. Seizures in Alzheimer's Disease: Clinicopathologic Study. *Journal of Geriatric Psychiatry and Neurology* 1994; 7(4): 230–233. PubMed, doi: 10.1177/089198879400700407.
- Mendez MF, Cummings JL. *Dementia: A Clinical Approach*. 3rd ed, Philadelphia, PA: Butterworth-Heinemann 2003. Trove, <https://trove.nla.gov.au/version/45744865>.
- Mendez M, Lim G. Seizures in Elderly Patients with Dementia: Epidemiology and Management. *Drugs & Aging* 2003; 20(11): 791–803. PubMed, doi: 10.2165/00002512-200320110-00001.
- Möller HJ, Graeber MB. The Case Described by Alois Alzheimer in 1911. Historical and Conceptual Perspectives Based on the Clinical Record and Neurohistological Sections. *European Archives of Psychiatry and Clinical Neuroscience* 1998; 248(3): 111–22. PubMed, doi: 10.1007/s004060050027.
- Qing H, He G, Ly PTT, Fox CJ, Staufenbiel M, Cai F, Zhang Z, Wei S, Sun X, Chen CH, Zhou W, Wang K, Song W. Valproic Acid Inhibits Abeta Production, Neuritic Plaque Formation, and Behavioral Deficits in Alzheimer's Disease Mouse Models. *The Journal of Experimental Medicine* 2008; 205(12): 2781–2789. PubMed, doi: 10.1084/jem.20081588.
- Ramanan VK, Morris KA, Graff-Radford J, Jones DT, Burkholder DB, Britton JW, Josephs KA, Boeve BR, Savica R. Transient Epileptic Amnesia: A Treatable Cause of Spells Associated With Persistent Cognitive Symptoms. *Frontiers in Neurology* 2009; 10. Frontiers, doi: 10.3389/fneur.2019.00939.
- Rao SC, Dove G, Cascino GD, Petersen RC. Recurrent Seizures in Patients with Dementia: Frequency, Seizure Types, and Treatment Outcome. *Epilepsy & Behavior: E&B* 2009; 14(1): 118–120. PubMed, doi: 10.1016/j.yebeh.2008.08.012.
- Rudd GD, Haverkamp W, Mason JW, Wenger T, Jay G, Herbert D, Doty P, Horstmann R. Lacosamide Cardiac Safety: Clinical Trials in Patients with Partial-Onset Seizures. *Acta Neurologica Scandinavica* 2015; 132(5): 355–363. Wiley Online Library, doi: 10.1111/ane.12414.
- Salinsky M, Storzach D, Munoz S. Cognitive Effects of Pregabalin in Healthy Volunteers: A Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Neurology* 2010; 74(9): 755–761. Crossref, doi: 10.1212/WNL.0b013e3181d25b34.
- Sarkis RA, Nicolas J, Lee JW. Tolerability of Lacosamide or Zonisamide in Elderly Patients with Seizures. *Seizure* 2017; 49: 1–4. PubMed, doi: 10.1016/j.seizure.2017.04.010.
- Scarmeas N, Honig LS, Choi H, Cantero J, Brandt J, Blacker D, Albert M, Amati JC, Marder K, Bell K, Hauser WA,

- Stern Y. Seizures in Alzheimer Disease: Who, When, and How Common? *Archives of Neurology* 2009; 66(8): 992–97. jama-network.com, doi: 10.1001/archneurol.2009.130.
32. Seeck M, Koessler L, Bast T, Leijten F, Michel C, Baumartner C, He B, Beniczky S. The standardized EEG electrode array of the IFCN. *Clinical Neurophysiology* 2017; 128(10): 2070–77. ScienceDirect, doi: 10.1016/j.clinph.2017.06.254.
33. Sheng JG, Boop FA, Mrazek RE, Griffin WTS. Increased Neuronal β -Amyloid Precursor Protein Expression in Human Temporal Lobe Epilepsy: Association with Interleukin-1 α Immunoreactivity. *Journal of Neurochemistry* 1994; 63(5): 1872–79.
34. Smith KM, Blessing MM, Parisi JE, Britton JW, Mandrekar J, Cascino GD. Tau Deposition in Young Adults with Drug-Resistant Focal Epilepsy. *Epilepsia* 2019; 60(12): 2398–403. PubMed, doi: 10.1111/epi.16375.
35. Supasitthumrong T, Bolea-Alamanac BM, Asmer S, Woo VL, Abdool PS, Davies SJC. Gabapentin and Pregabalin to Treat Aggressivity in Dementia: A Systematic Review and Illustrative Case Report. *British Journal of Clinical Pharmacology* 2019; 85(4): 690–703. Wiley Online Library, doi: 10.1111/bcp.13844.
36. Tariot PN, Schneider LS, Cummings J, Thomas RG, Raman R, Jakimovich LJ, Loy R, Bartocci B, Fleisher A, Ismail MS, Porteinsson A, Weiner M, Jack CR, Thal L, Aisen PS, Alzheimer's Disease Study Group. Chronic Divalproex Sodium to Attenuate Agitation and Clinical Progression of Alzheimer Disease. *Archives of General Psychiatry* 2011; 68(8): 853–61. PubMed, doi: 10.1001/archgenpsychiatry.2011.72.
37. Vossel KA, Beagle AJ, Rabinovici GD, Shu H, Lee SE, Nasan G, Hegde M, Cornes SB, Henry ML, Nelson AB, Seeley WW, Geschwind MD, Gorno-Tempini ML, Shih T, Kirsch HE, Garcia PA, Miller BL, Mucke L. Epileptic activity in Alzheimer's disease: causes and clinical relevance. *The Lancet Neurology* 2017; 16(4): 311–322. PubMed Central, doi: 10.1016/S1474-4422(17)30044-3.
38. Vossel KA, Ranasinghe KG, Beagle AJ, Mizuiri D, Honma SM, Dowling AF, Darwish SM, Van Berlo V, Barnes DE, Mantle M, Karydas AM, Coppola G, Roberson ED, Miller BL, Garcia PA, Kirsch HE, Mucke L, Nagarajan SS. Incidence and Impact of Subclinical Epileptiform Activity in Alzheimer's Disease. *Annals of Neurology* 2016; 80(6): 858–70. PubMed, doi: 10.1002/ana.24794.
39. Vossel KA, Beagle AJ, et al. Seizures and Epileptiform Activity in the Early Stages of Alzheimer Disease. *JAMA Neurology* 2013; 70(9): 1158–66. PubMed, doi: 10.1001/jamaneuro.2013.136.
40. Vyhnaněk M, Bartoš A, Dostál V, Franková V, Holmerová I, Laczó J, Líněk V, Rektorová I, Rössner P, Rusina R, Sheardová K, Vališ M, Hort J. Diagnostikujeme a léčíme demence správně a včas? výsledky průzkumu ve světle nových doporučení. *Neurol. praxi* 2011; 12(5): 352–58.
41. Xi, Z-Q, Wang XF, Shu XF, Xia F, Sun JJ, Zhu X. Is Intractable Epilepsy a Tauopathy? *Medical Hypotheses* 2011; 76(6): 897–900. PubMed, doi: 10.1016/j.mehy.2011.03.003.
42. Zarea A, Charbonnier C, Rovelet-Lecrux A, Nicolas G, Rousseau S, Borden A, Pariente J, Le Ber I, Pasquier F, Formaglio M, Martinaud O, Rollin-Sillaire A, Sarazin M, Croisile B, Boutoleau-Bretonniere C, Ceccaldi M, Gabelle A, Chamard L, Vlanc, PHRC GMAJ Collaborants. Seizures in Dominantly Inherited Alzheimer Disease. *Neurology* 2016; 87(9): 912–19. PubMed, doi: 10.1212/WNL.0000000000003048.

Článek je převzatý z:
Neurol. praxi 2020; 21(6): 454–459

MUDr. Eva Pešlová

I. neurologická klinika FN
u sv. Anny v Brně
Pekařská 53, 656 91 Brno
peslova.eva@fnusa.cz

