

Epilepsia u pacientov so sklerózou multiplex

MUDr. Zuzana Čarnická, MUDr. Katarína Klobučníková, PhD., MUDr. Pavel Šiarnik,
MUDr. Lucia Krížová, doc. MUDr. Branislav Kollár, PhD., prof. MUDr. Peter Turčáni, PhD.

I. neurologická klinika LF UK a UN, Bratislava

Epilepsia a skleróza multiplex (SM) sú ochorenia, s ktorými sa neurológ stretáva pomerne často. Ojedinele sa môžu vyskytovať aj súčasne. Vtedy sa dostáva do popredia otázka, či medzi nimi existuje nejaká patofyziologická súvislosť. Nové poznatky o patofyziológii oboch ochorení a rýchly rozvoj zobrazovacích metód sú užitočné v objasnení vzťahu medzi týmito dvoma ochoreniami. Podľa viacerých epidemiologických štúdií, ktoré sa zaoberali výskytom a rizikom vzniku epilepsie u pacientov so SM, je incidencia epileptických záchvatov u pacientov so SM vyššia ako v bežnej populácii a záchvaty sú spôsobené kortikálnymi a subkortikálnymi léziami mozgu a edémom v ich okolí. V článku autori zhrnuli recentné poznatky o súčasnom výskyte oboch ochorení.

Kľúčové slová: epilepsia, skleróza multiplex, kortikálne lézie, antiepileptická liečba.

Epilepsy in patients with multiple sclerosis

Epilepsy and multiple sclerosis (MS) are disorders often seen in daily clinical praxis by neurologists. Rarely they occur together. Then question about their pathophysiological relation logically arises. New knowledge about the pathophysiology of these two disorders and progress of neuroimaging methods should be helpful in clarifying the relationship between these two disorders. According to several epidemiological studies, which analyzed the incidence and risk of epilepsy in patients with MS, the incidence of seizures is higher in patients with MS and seizures are caused by cortical and subcortical lesions and by their accompanying oedema. In this article authors conclude current knowledge of coincidence of both diseases.

Key words: epilepsy, multiple sclerosis, cortical lesions, antiepileptic therapy.

Neurol. praxi 2013; 14(2): 84–88

Zoznam skratiek

CNS – centrálny nervový systém
DIR – double inversion recovery
DMT – disease modifying therapy
EEG – elektroencefalografia
FLAIR – fluid attenuated inversion recovery
MR – magnetická rezonancia
PLEDs – periodické lateralizované epileptiformné výboje
SM – skleróza multiplex

Úvod

Tradične bola SM považovaná za ochorenie centrálneho nervového systému (CNS) postihujúce prevažne bielu hmotu mozgu a väčšina terapeutického, diagnostického a výskumného úsilia sa sústredila práve na jej patológiu. V posledných rokoch s rozvojom nových zobrazovacích techník a histopatologických štúdií sa však výskum zamerával aj na poškodenie sivej hmoty. Zmeny v sivej hmote môžu viesť k zhoršeniu fyzického postihnutia, kognitívneho deficitu, únavy a aj epileptickým záchvatom (Pirko et al., 2007; Horáková et al., 2012). Záchvaty boli pozorované ako súčasť chorobného spektra SM krátko po tom, ako sa o chorobe prvýkrát zmienilo v polovici 19. storočia. Za prvého, kto načrtol epilepsiu u pacienta so SM, sa považuje Wilhelm Leube, ktorý v roku 1871 opísal poruchu

dýchania počas spánku a stratu vedomia u pacienta s demyelinizačnými léziami v bazálnych gangliách (Leube, 1871).

Epidemiológia

Koch, a kol. (2008) spracovali 30 štúdií s problematikou súčasného výskytu SM a epilepsie. Štúdie boli z rokov 1966–2007 a každá zahŕňala viac ako 50 pacientov. Autori zozbierali informácie o pacientoch so SM a s epileptickými záchvatmi bez ohľadu na čas nástupu záchvatov (pred diagnostikovaním SM alebo po ňom). Prehľad týchto štúdií uvádza tabuľka 1. Prevalencia epilepsie vo všetkých štúdiách varíruje medzi 0,5 % a 8,3 %, čo znamená, že vo veľkej väčšine štúdií je vyššia ako priemerná prevalencia epilepsie v bežnej populácii (0,5 %–1 %) (Koch et al., 2008).

Epileptické záchvaty u pacientov s diagnózou SM

Prehľad klinických typov epileptických záchvatov u pacientov s diagnózou SM je takisto uvedený v tabuľke 1. Primárne a sekundárne generalizované epileptické záchvaty majú približne rovnakú prevalenciu a tvoria asi dve tretiny všetkých záchvatov u pacientov so SM. To je podobné aj u populácie s epilepsiou bez SM. Z parciálnych záchvatov

sú asi dvakrát častejšie parciálne simplexné epileptické záchvaty, čo je oproti ostatným pacientom s epilepsiou, naopak, rozdielne, pretože u nich sa častejšie vyskytujú parciálne komplexné epileptické záchvaty (Sander, 2003). Medzi príznakmi epilepsie pri SM sa raritne vyskytli aj dysfázické záchvaty, afázia až status afázie (Sander et al., 1990). Parciálne epileptické záchvaty s atypickou nemotorickou symptomatológiou sa môžu stať zdrojom diagnostických rozpakov a môžu byť chybné považované za psychogénne (napríklad rôzne epizódy vizuálnych ilúzií). Preto je potrebné u každého pacienta so SM, u ktorého sa objaví akákoľvek paroxysmálna porucha vnímania alebo kognitívnych funkcií, vyšetriť EEG a myslieť na možnosť epileptického záchvatu (Spatt et al., 1994; Spatt et al., 2001).

Zobrazovacie metódy

SM bola v minulosti považovaná za ochorenie postihujúce bielu hmotu mozgu. Histopatologické štúdie u pacientov so SM však preukázali aj demyelinizáciu kortikálnej sivej hmoty u pacientov so SM (Albert et al., 2007; Brownell, Hughes, 1962).

Boli definované 4 typy lézií – lézie, ktoré zasahujú do bielej a sivej hmoty (typ 1), malé lézie v rámci mozgovej kôry, ktoré nezasahujú

Tabuľka 1. Zhrnutie publikovaných štúdií o epileptických záchvatoch u pacientov s SM

Zhrnutie publikovaných štúdií o epileptických záchvatoch u pacientov s SM						
Citácie (krajina)	n	Pacienti so záchvatmi (%)	Parciálne simplexné	Parciálne komplexné	Sekundárne generalizované	Primárne generalizované
Berger, 1905 (Austria) ^a	206	3 (1,5 %)	1			
Bau-Prussak, 1929 (Poland)	268	13 (4,9 %)	1	2	2	8
Storring, 1940 (Germany)	205	13 (6,3 %)	3	1	4	5
Muller, 1949 (Sweden)	810	28 (3,5 %)	8		20	
Abb&Schaltenbrand, 1956 (Germany) ^a	1 420	25 (1,8 %)				
Feldman, 1957 (Israel)	80	3 (3,8 %)	1	0	1	1
Drake&Macrae, 1961 (USA)	289	13 (4,5 %)	4	1	7	1
Matthews, 1962 (UK) ^{a,b}	približne 200	12		1	3	4
Hopf et al., 1970 (Germany)	3 606	19 (0,5 %)	6	2	2	9
Cendrowski& Majkowski, 1972 (Poland) ^c	500	17 (3,4 %)	3	1	7	6
Shibasaki et al., 1981 (Japan) ^a	60	5 (8,3 %)				
Shibasaki et al., 1981 (UK)	204	2 (0,9 %)				
Muller et al., 1986 (Germany)	450	8 (1,8 %)	2	2	1	3
Buttner et al., 1989 (Germany) ^a	330	14 (4,2 %)	3			9
Ghezzi et al., 1990 (Italy) ^a	1 459	34 (2,3 %)				
Moreau et al., 1998 (France)	402	17 (4,2 %)	13	0	0	4
Nyquist et al., 2001 (USA) ^a	5 715	85 (1,5 %)	4	7	14	21
Sokic et al., 2001 (Serbia)	268	20 (7,4 %)	2	1	14	3
Gambardella et al., 2003 (Italy) ^a	350	16 (4,6 %)		5		2
Striano et al., 2003 (Italy)	270	13 (4,8 %)	1	3	8	1
Hoefel&Guttman, 1944 (USA) ^a	107	3 (2,8 %)				
Fuglsang-Frederiksen, 1952 (Denmark) ^d	74	4 (5,4 %)	3	0	1	0
Trouillas&Courjon, 1972 (France)	132	10 (7,6 %)	1	0	1	8
Oftedal, 1965 (Norway) ^e	127	3 (2,3 %)	0	0	0	3
Ritter & Poser, 1974 (Germany)	812	5 (0,6 %)	1	0	0	4
Kinnunen&Wikstrom, 1986 (Finland) ^f	599	21 (3,5 %)	parciálne: 7	5	9	
Engelsen&Gronning, 1997 (Norway)	423	17 (4,0 %)	1	4	11	1
Olafsson et al., 1999 (Iceland)	188	5 (2,7 %)	1	2	2	0
Eriksson et al., 2002 (Sweden)	255	20 (7,8 %)	parciálne: 6	2	12	
Nicoletti et al., 2003 (Italy)	195	5 (2,6 %)	0	0	4	1

^a – typ záchvatu nie je špecifický pre každého pacienta; ^b – pacient s tonickým záchvatom vylúčený; ^c – zahŕňa 2 pacientov s jednou epizódou primárne generalizovaného status epilepticus; ^d – 4 pacienti so synkopou vylúčený; ^e – zahŕňa 1 pacienta s jedným primárne generalizovaným záchvatom; ^f – zahŕňa 2 pacientov s jedným primárne generalizovaným záchvatom

na povrch mozgu alebo do subkortikálnej bielej hmoty (typ 2), subpiálne lézie, ktoré postihujú zvyčajne viac gyrov (typ 3) a lézie, ktoré zasahujú do celej šírky mozgovej kôry, ale nesahajú do subkortikálnej bielej hmoty (typ 4) (Bø et al., 2003). Patologické štúdie boli doplnené výsledkami viacerých MR štúdií. Calabrese a kol. v 3-ročnej longitudinálnej MR štúdii zistili, že epilepsia u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM sa zdá ako dôsledok najmä závažnej a rýchlo sa rozvíjajúcej kortikálnej patológie (väčší počet

a objem kortikálnych lézií a kortikálna atrofia). Títo pacienti boli charakterizovaní aj závažnejšími kognitívnymi poruchami a výraznejším fyzickým postihnutím (Calabrese et al., 2011). Citlivosť konvenčných MR metód je však pri léziách v sivej hmote nízka v porovnaní s léziami v bielej hmote. Je to tak zrejme pre ich malú veľkosť, „nedostatok“ zápalu a nízky kontrast lézií (Pitt et al., 2010; Dolezal et al., 2007). Lézie sivej hmoty majú v porovnaní s bielou hmotou dlhší čas relaxácie. To má za následok zlé kontrastné rozlíšenie

medzi léziami v kortexe v porovnaní s léziami v bielej hmote (Kidd et al., 1999). Zobrazenie lézií v sivej hmote sa zvýrazní použitím kontrastnej látky gadolínium-DTPA a sekvencií ako napríklad FLAIR, alternatívnych techník, ako je „double inversion recovery“ (DIR) a jeho kombinácia s „phase-sensitive inversion recovery“, „T1-weighted gradient-recalled-echo“ a „higher field-strength“ MR. Nekonenčné MR techniky sa však aj napriek sľubným výsledkom v bežnej klinickej praxi naďalej iba málo využívajú (Horáková et al., 2012).

Patofyziológia

Z pohľadu patofyziológie stále zostáva otvorená otázka, čo spôsobuje vznik záchvatov u pacientov so SM. Je príčinou samotné ložisko demyelinizácie v kortexe alebo lokálny edém mozgového tkaniva? Thompson a kol. predpokladajú, že záchvaty môžu byť spôsobené obidvoma možnosťami v závislosti od aktuálneho stavu základného ochorenia, teda SM (Thomson et al., 1993). Multifokálny charakter SM však komplikuje snahu korelovať špecifickú léziu s epileptogénou. Podľa niektorých autorov je pri relaps-remitujúcej forme SM dôležitý aj časový vzťah medzi výskytom epileptických záchvatov a atakmi (Sokic et al., 2001). Toto delenie, ktoré epileptické záchvaty delí na provokované (akútne symptomatické) a na tzv. „chronickú“ epilepsiu, sa zdá výhodné, pretože hovorí o predpokladanej príčine epileptických záchvatov a má význam aj z hľadiska terapie a prognózy ďalšieho vývoja ochorenia. Sériové MRI štúdie ukázali, že nové ložiská demyelinizácie sa počas prvých 4–6 týždňov zväčšujú a potom sa postupne zmenšujú. To znamená, že ak sa v prípade relaps-remitujúcej formy SM epileptické záchvaty vyskytujú počas relapsu základného ochorenia, sú záchvaty najpravdepodobnejšie spôsobené perifokálnym edémom. Naopak, u pacientov s chronickou epilepsiou, kde sa záchvaty objavujú bez ohľadu na priebeh základného ochorenia, môžu byť epileptické záchvaty vyvolané priamo demyelinizačným ložiskom. Na odlíšenie akútneho a chronického ložiska sa používa MR vyšetrenie s podaním kontrastnej látky. Snímky v T2-vážení ukážu demyelinizačné ložisko s perifokálnym edémom a snímky v T1-vážení s podaním kontrastu zobrazia samotné ložisko (Kermode, 1990). Ak existuje priama kauzálna súvislosť medzi demyelinizačným plakom a epilepsiou, vtedy hodnotíme epilepsiu ako symptomatickú, fokálnu. Situáciu v tejto oblasti však komplikuje skutočnosť, že môže ísť aj o náhodnú koincidenciu epilepsie a SM, a teda epileptické záchvaty vznikajú u pacientov z inej príčiny. Kauzálna súvislosť oboch ochorení sa ťažko hodnotí najmä pri klinickom výskyte primárne generalizovaných epileptických záchvatov.

Elektroencefalografia (EEG)

EEG je vyšetrenie, ktoré môže prispieť k diagnostike. EEG abnormality môžeme nájsť u 20–60% pacientov so SM v závislosti od lokalizácie lézií, trvania a štádia ochorenia (Poser, 2003). Bolo publikovaných niekoľko štúdií, ktoré sa snažili nájsť EEG abnormality u pacientov so SM, u ktorých sa vyskytli epileptické záchvaty.

Interpretácia jednotlivých výsledkov je však zložitá vzhľadom na to, že realizácia EEG vyšetrenia sa medzi jednotlivými štúdiami líšila v časovom vzťahu k záchvatom a nástupu epilepsie. Vo všeobecnosti môžeme povedať, že väčšina pacientov so SM, u ktorých sa vyskytli záchvaty, má abnormálne EEG, ale jednotná EEG abnormalita pozorovaná nebola (Poser, 2003). Interiktálna paroxysmálna aktivita nebýva častá a zlepšenie alebo, naopak, zhoršenie EEG nálezu nemusí korelovať s klinickým stavom pacienta. V ojedinelých prípadoch sa môžu objaviť aj nezvyčajné EEG abnormality, ako napríklad PLEDs (periodické lateralizované epileptiformné výboje), ktoré sú klinicky asociované s parciálne komplexnými non-konvulzívnymi záchvatmi, najmä u pacientov s viacročnou anamnézou SM (Chabolla, 1996). Niektorí autori uvádzajú, že u pacientov so SM môže základnú aktivitu spomaliť hyperventilácia, tá môže takisto zvýrazniť klinické neepileptické fokálne príznaky ako parestézie alebo tonické kŕče končatín (Grabow, 1990). V klinickej praxi je pri hodnotení epileptického záchvatu vždy potrebný jeho somatotopický opis s rozpoznaním možného fokálneho začiatku. Z toho vyplynie pravdepodobná lokalizácia epileptického fokusu. Ak má tento fokus svoj korelát v EEG náleze a je potvrdený aj pomocou MR vyšetrenia s podaním kontrastnej látky ako nafarbený plak demyelinizácie lokalizovaný kortiko-subkortikálne, vtedy možno vysloviť predpoklad, že epileptický záchvat bol spôsobený príslušným ložiskom demyelinizácie. Ak to tak nie je, je potrebná opatrnosť z pohľadu stanovenia jednoznačnej kauzálnej súvislosti oboch ochorení (Klobučníková, 2001).

Antiepileptická liečba u pacientov so SM

Pre prax je dôležitá otázka, či sú antiepileptiká indikované už po prvom epileptickom záchvate u pacienta so SM. Vo všeobecnosti majú záchvaty pri SM dobrú prognózu. Záchvaty priamo zapríčinené atakom SM (tzv. provokované záchvaty) majú malú prediktívnu hodnotu pre vývoj chronickej epilepsie. Preto, ak sa prvý epileptický záchvat objaví v rámci príznakov ataku SM, sú skôr indikované kortikoidy ako antiepileptiká. Ak sa však objavia 2–3 epileptické záchvaty oddelené intervalom minimálne jeden deň, indikuje sa dlhodobá antiepileptická terapia (Spatt, 2001). Na druhej strane iní autori odporúčajú včas začať s antiepileptickou liečbou pre vyššie riziko vzniku epileptického statusu u pacientov so SM (Engelsen, 1997). Voľba vhodného antiepileptika aj v súčasnosti naďalej

zostáva predmetom diskusií. Bolo publikovaných niekoľko štúdií zaoberajúcich sa toleranciou a účinnosťou rozličných antiepileptík používaných na liečbu záchvatov pri SM (Striano, 2003; Koch, 2008; Engelsen, 1997). Medzi najčastejšie používané lieky patrili oxkاربازepín, karbamazepín, fenobarbital a fenytoín. Žiadne štúdie však neuvádzali podrobnosti o tom, ako boli lieky zvolené a aké dávky boli použité. Z dôvodu nedostatku informácií by preto mal byť výber liekov založený najmä na type záchvatov (parciálne verus generalizované) a komorbidite pacienta. U pacientov so SM treba zohľadniť aj iné neurologické príznaky, je potrebné sa vyvarovať liekom so známou toxicitou k CNS (napríklad fenytoín poškodzuje cerebelárne funkcie, fenobarbital narušuje kognitívne funkcie atď.) (Striano, 2003).

Vplyv imunomodulačnej liečby na epileptické záchvaty pri SM

Interferón beta a glatiramer acetát sú lieky prvej voľby u pacientov s relaps-remitujúcou formou SM. Pri oboch prípravkoch sa epileptické záchvaty uvádzajú ako „zriedkavý“, ale závažný vedľajší účinok (Avonex, Betaseron, Copaxone, Rebif SPC, 2013). O možnom antikonvulzívnom účinku DMT (disease modifying therapy) je dosiaľ málo dostupných informácií, zatiaľ iba vo forme kazuistik. Sotgiu a kol. opísali prípad pacienta so SM, u ktorého sa na začiatku ochorenia objavili generalizované tonicko-klonické kŕče. Napriek tomu, že pacient 7 rokov užíval antiepileptickú liečbu počas terapie glatiramer acetátom, rozvinula sa u neho refraktérna epilepsia. Po prechode na liečbu natalizumabom došlo v priebehu 12 mesiacov k celkovému zlepšeniu stavu pacienta a k dramatickému zníženiu počtu epileptických záchvatov. Autori poukazovali aj na fakt, že inhibícia adhézie leukocytov môže predstavovať nový potenciálny terapeutický prístup pri liečbe epilepsie (Sotgiu et al., 2010). Vzťah DMT a epileptických záchvatov však nie je zatiaľ pre nedostatok relevantných informácií objasnený, preto nemôžu byť poskytnuté jednoznačné odporúčania.

Záver

Problematickou výskytu epilepsie pri demyelinizačných ochoreniach CNS sa vedci zaoberajú už od druhej polovice 19. storočia (Leube, 1871). Epileptické záchvaty môžu byť jedným z klinických prejavov SM, aj keď je ich výskyt relatívne vzácny. Môžu byť spôsobené samotným výskytom demyelinizačných plakov v kortexe a juxtakortikálnej bielej hmote, ale aj edémom

v ich okolí, hlavne počas relapsu ochorenia. Prevalencia epileptických záchvatov u pacientov so SM sa podľa jednotlivých štúdií líši, varíruje medzi 0,5 % a 8,3 % (priemer 2,2 %). Primárne a sekundárne generalizované záchvaty majú približne rovnakú prevalenciu a tvoria asi dve tretiny všetkých záchvatov. Je potrebné zdôrazniť, že na to, aby mohol byť vyslovený predpoklad, že epileptický záchvat je skutočne spôsobený demyelinizačným ložiskom v kortexe, by mala byť prítomná korelácia medzi somatopickým opisom epileptického záchvatu, EEG a MR nálezom. Žiaľ, takýto ideálny obraz sa v klinickej praxi vyskytuje len zriedkavo, a preto je často veľmi ťažké hovoriť o jednoznačnej kauzalite oboch nozologických jednotiek. Všeobecne možno na záver povedať, že teória patogenézy epileptického záchvatu u pacientov so SM nie je doteraz celkom jednoznačne objasnená a je ešte potrebný ďalší výskum v tejto oblasti.

Literatúra

1. Albert M, Antel J, Bruck W, Stadelmann C. Extensive cortical remyelination in patients with chronic multiple sclerosis. *Brain Pathol.* 2007; 2:129–138.
2. Avonex SPC 2013. Dostupné na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm085930.pdf>.
3. Betaseron SPC. 2013. Dostupné na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm088565.pdf>.
4. Brownell B, Hughes JT. The distribution of plaques in the cerebrum in multiple sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1962; 25: 315–320.
5. Bø L, Vedeler CA, Nyland HI, Trapp BD, Mørk SJ. Subpial demyelination in the cerebral cortex of multiple sclerosis patients. *J Neuropathol Exp Neurol.* 2003; 7: 723–732.
6. Calabrese M, Grossi P, Favaretto A, Romualdi C, Atzori M, Rinaldi F, Perini P, Saladini M, Gallo P. Cortical pathology in multiple sclerosis patients with epilepsy: a 3 year longitudinal study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2012; 83: 49–54.
7. Copaxone SPC. 2009. Dostupné na: <http://www.fda.gov/cder/foi/label/2001/20622s151bl.pdf>.
8. Chabolla DR, Moore JL, Westmoreland BF. Periodic lateralized epileptiform discharges in multiple sclerosis. *Electroencephalography Clin Neurophys* 1996; 1: 5–8.
9. Dolezal O, Dwyer MG, Horakova D, Havrdova E, Minagar A, Balachandran S, Bergsland N, Seidl Z, Vaneckova M, Fritz D. Detection of cortical lesions is dependent on choice of slice thickness in patients with multiple sclerosis. *International review of neurobiology* 2007; 79: 475–489.
10. Engelsen BA, Gronning M. Epileptic seizures in patient with multiple sclerosis. Is the prognosis of epilepsy underestimated? *Seizure* 1997; 3: 377–82.
11. Grabow JD. Optimal recordings techniques and activation procedures: childrens and adults In: JA Wada, RJ Ellingson. *Clinical neurophysiology of epilepsy*. Elsevier Science, Amsterdam 1990; 39–77 (EEG handbook, revised series, vol. 4).
12. Horakova D, Kalincik T, Blahova Dusanova J, Dolezal O. Clinical correlates of grey matter pathology in multiple sclerosis. *BMC Neurology* 2012; 12: 10.
13. Kermode AG, Tofts PS, Thompson AJ. Heterogeneity of blood-brain barrier changes in multiple sclerosis: an MRI study with gadolinium-DTPA enhancement. *Neurology* 1990; 40: 229–235.
14. Kidd D, Barkhof F, McConnell R, Algra PR, Allen IV, Revesz T. Cortical lesions in multiple sclerosis. *Brain* 1999; 122:17–26.
15. Klobučníková, K. Výskyt epilepsie u pacientov so sklerózou multiplex – literárny prehľad a kazuistika. *Čes Slov Neurol Neurochir* 2001; 3: 212–216.
16. Koch M, Uyttenboogaart M, Polman S, De Keyser J. Seizures in multiple sclerosis. *Epilepsia* 2008; 49: 948–953.
17. Leube W. Ueber multiple inselförmige Sklerose des Gehirns und Rückenmarks. Nach Beobachtungen aus der Erlanger medicinischen Klinik. *Dtsch Arch Klin Med* 1871; 8: 1–29.
18. Pirkó I, Lucchinetti CF, Sriram S, Bakshi R. Gray matter involvement in multiple sclerosis. *Neurology* 2007; 68: 634–642.
19. Pitt D, Boster A, Pei W, Wohleb E, Jasne A, Zachariah Ch, Rammohan K, Knopp M, Schmalbrock P. Imaging Cortical Lesions in Multiple Sclerosis With Ultra-High-Field Magnetic Resonance Imaging. *Arch Neurol.* 2010; 7: 812–818.
20. Poser CM, Brinar VV. Epilepsy and multiple sclerosis. *Epilepsia* 2003; 4: 6–12.
21. Rebif SPC. 2013. Dostupné na: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DrugSafety/ucm089019.pdf>.
22. Sander JW, Hart YM, Johnson AL, Shorvon SD. National General Practice Study of Epilepsy: newly diagnosed epileptic seizures in a general population. *Lancet* 1990; 336: 1267–1271.
23. Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165–170.
24. Sokić DV, Stojasavljević N, Drulović J, Dujmović I, Mesaroš Š, Ercegović M, Perić V, Dragutinović G, Lević Z. Seizures in Multiple Sclerosis. *Epilepsia* 2001; 42: 72–79.
25. Sotgiu S, Murrighill MR, Constantin G. Treatment of refractory epilepsy with natalizumab in a patient with multiple sclerosis. Case report. *BMC Neurol.* 2010; 10: 84.
26. Spatt J, Goldenberg G, Mamoli B. Simple Dysphasic Seizures as the Sole Manifestation of Relapse in Multiple Sclerosis. *Epilepsia* 1994; 35: 1342–1345.
27. Spatt J, Chaix R, Mamoli B. Epileptic and non-epileptic seizures in multiple sclerosis. *J Neurol* 2001; 248: 2–9.
28. Striano P, Orefice G, Brescia Morra V, Boccella P, Sarappa C, Lanzillo R, Vacca G, Striano S. Epileptic seizures in multiple sclerosis: clinical and EEG correlations. *Neurol Sci* 2003; 5: 322–328.
29. Thompson AJ, Kermode AG, Moseley IF, MacManus DG, McDonald WI. Seizures due to multiple sclerosis: seven patients with MRI correlations. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1993; 56: 1317–1320.

Článek doručen redakci: 9. 1. 2013

Článek přijat k publikaci: 19. 2. 2013

MUDr. Zuzana Čarnická

I. neurologická klinika LF UK

a UN Bratislava

Mickiewiczova 13, 813 69 Bratislava

zuzka.carnicka@gmail.com