proLékaře.cz | 22.11.2026

doi: 10.14735/amcsnn20208

Role zánětu v etiopatogenezi farmakorezistentní epilepsie a refrakterního status epilepticus

The role of inflammation in etiopathogenesis of pharmacoresistant epilepsy and refractory status epilepticus

Souhrn

Zánět mozku představuje jeden z hlavních substrátů farmakorezistentní epilepsie různé etiologie a může přímo ovlivnit neuronální excitabilitu. Neuromodulační schopnosti některých prozánětlivých molekul (cytokinů, chemokinů) mohou být odpovědné za hyperexcitabilitu v neuronálních sítích. Vztah zánětu a epilepsie je reciproční. Zánětlivé procesy v mozku se mohou účastnit na spouštění záchvatové aktivity a zároveň mohou být následkem pokračujících záchvatů. Farmakologické studie na zvířecích modelech cílené na systémy IL-1β/IL-1R1, HMGB1/TLR4 a COX-2/prostaglandiny prokazují, že tyto zánětlivé kaskády mají významný podíl na spouštění a opakování záchvatové aktivity. Status epilepticus (SE) vede k rozvoji zánětlivých procesů, které mohou být detekovány v mozkové tkáni, mozkomíšním moku i séru. Prolongované záchvaty a SE vedou k rychlé a dlouhotrvající aktivaci specifických zánětlivých kaskád v těch oblastech mozku, které odpovídají epileptogenní zóně. Pochopení komplexní role zánětu při vzniku a exacerbaci epilepsie a rozvoji farmakorezistence je zásadním předpokladem možnosti identifikace nových molekulárních cílů, které by se mohly uplatnit v léčbě těchto pacientů.

Abstract

Brain inflammation represents a common substrate of pharmacoresistant epilepsy of different etiologies and it can directly affect neuronal excitability. Neuromodulatory properties of some proinflammatory molecules (cytokines, chemokines) may be responsible for hyperexcitability in neuronal networks. The relation between inflammation and epilepsy is reciprocal. The inflammatory processes in the brain may participate in initiating seizure activity and simultaneously they may be a consequence of the recurrence of the seizures. Pharmacological studies on experimental models focused on IL-1β/IL-1R1, HMGB1/TLR4 and COX-2/prostaglandin systems demostrate that these inflammatory pathways significantly in triggering and recurring seizure activity. Status epilepticus (SE) leads to development of inflammatory processes which can be detected in brain tissue, cerebrospinal fluid and blood serum. Prolonged seizures and SE lead to fast and prolonged activation of specific inflammatory pathways in brain areas accordant with the epileptogenic zone. Understanding the complex role of inflammation in the generation and exacerbation of epilepsy and development of pharmacoresistance in epilepsy is crucial for the identification of new molecular targets for therapeutic intervention in these patients.

Redakční rada potvrzuje, že rukopis práce splnil ICMJE kritéria pro publikace zasílané do biomedicínských časopisů.
The Editorial Board declares that the manuscript met the ICMJE "uniform requirements" for biomedical papers.

Š. Aulická[1–3], K. Česká[1], J. Šána[2,4], T. Loja[2], P. Jabandžiev[2,5], J. Papež[5], P. Danhofer[1], H. Vinohradská[6], I. Doležalová[7], M. Brázdil[7], P. Štourač[8], H. Ošlejšková[1], O. Slabý[2]

[1] Centrum pro epilepsie Brno, Klinika dětské neurologie LF MU a FN Brno
[2] Výzkumná skupina Ondřeje Slabého – Středoevropský technologický institut (CEITEC)
[3] Klinika dětské onkologie LF MU a FN Brno
[4] Klinika komplexní onkologické péče, Masarykův onkologický ústav, Brno
[5] Pediatrická klinika LF MU a FN Brno
[6] Oddělení klinické biochemie, FN Brno
[7] Centrum pro epilepsie Brno, I. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny v Brně
[8] Klinika dětské anesteziologie a resuscitace LF MU a FN Brno

✉
MUDr. Štefánia Aulická, Ph.D.
Centrum pro epilepsie Brno
Klinika dětské neurologie
LF MU a FN Brno
Černopolní 9
613 00 Brno
e-mail: stefania.aulicka@gmail.com

Přijato k recenzi: 20. 3. 2019
Přijato do tisku: 11. 12. 2019

Klíčová slova

farmakorezistentní epilepsie – refrakterní status epilepticus – cytokiny – chemokiny – polymorfizmy

Key words

pharmacoresistant epilepsy – refractory status epilepticus – cytokines – chemokines – polymorphisms

proLékaře.cz | 22.11.2026

Úvod

Zánět je stereotypní odpověď lidského organizmu na infekci nebo poškození tkání a reprezentuje klíčový homeostatický endogenní mechanizmus, který vede k uzdravení a reparaci. Pokud není tato zánětlivá odpověď dostatečně regulována endogenními protizánětlivými mechanizmy, může mít škodlivé účinky. Nedostatečná endogenní protizánětlivá odpověď byla prokázána také v mozku pacientů v průběhu rekurentních záchvatů a status epilepticus (SE) [1]. Zásadní otázkou v patofyziologických následcích zánětu indukovaného SE jsou možnosti promptní intervence, které jsou studovány na zvířecích modelech. Zjišťuje se, jakým způsobem daný zásah do zánětlivých kaskád ovlivní dlouhodobé následky SE (ztrátu neuronů, behaviorální změny, rozvoj epilepsie, mortalitu atd.). Hlavním smyslem těchto studií je skutečnost, že zánětlivé kaskády a molekuly jsou potenciálním cílem nového terapeutického postupu v léčbě SE.

Zánětlivé procesy v mozku se mohou účastnit na spouštění SE a na druhé straně mohou být následkem pokračujících záchvatů. Vztah zánětu a epilepsie je tedy reciproční. Na zvířecích modelech bylo prokázáno, že zánět, který se objeví v mozku v průběhu SE, hraje rozhodující úlohu v pokračování záchvatů a jejich dlouhodobých škodlivých následcích nezávislých na infekční či autoimunitní příčině. Zánět je následkem, ale i usnadněním pokračování záchvatu [1].

I přes pokroky v diagnostice a terapii epilepsie zůstává přibližně 30 % pacientů farmakorezistentních. Farmakorezistentní epilepsie je definována jako epilepsie, u níž se nepodaří dlouhodobě plně kompenzovat pacienta za použití dvou vhodně zvolených antiepileptik v adekvátních terapeutických dávkách – v monoterapii nebo kombinované terapii. Jenom části těchto pacientů lze nabídnout kurativní epileptochirurgické řešení či jiné možnosti nefarmakologické léčby (stimulace nervus vagus [SNV], ketogenní dieta [KD] atd.). Soudobá terapie se omezuje na potlačování symptomů onemocnění, tedy epileptických záchvatů, a neumožňuje odstranění příčiny (s výjimkou epileptochirurgie) nebo prevenci jeho vzniku u pacientů, kteří jsou rizikoví z důvodu genetické predispozice či prodělaného neurologického inzultu. Nové terapeutické postupy by v budoucnosti měly nabídnout širokou škálu možností respektujících specifika jednotlivých forem epilepsií i individuální rozdíly mezi pacienty s ohledem na vývoj a prognózu onemocnění [2].

Z těchto důvodů je cílem výzkumu v epileptologii snaha vyvinout léky, které by nejenom potlačovaly záchvaty, ale v ideálním případě fungovaly jako medikace tlumící proces epileptogeneze (proces vedoucí ke vzniku epilepsie), léky modifikující průběh onemocnění (disease-modifying drugs; DMD) a léky zabraňující postupujícímu procesu neurodegenerace či rozvoji farmakorezistence.

Aktuálně probíhají studie zkoumající tyto procesy na různých molekulárních úrovních (DNA, RNA, mikro-RNA, zánětlivých molekul a jejich kaskád, proteomiky atd.). Cílem této práce je poskytnout přehled problematiky a nastínit její význam pro budoucí rozvoj léčebných možností u epilepsie.

Tab. 1. Souhrn mechanizmů ovlivnění neuronální excitability mediátory zánětu (cytokiny, chemokiny, porucha HEB) [4–14].

IL-1β	↑ uvolňování a ↓vychytávání glutamátů v astrocytech, ↓ GABAerní neurotransmise → neuronální hyperexcitabilita;
	uvolnění dalších prozánětlivých cytokinů: IL-6, IL-8 cestou indukce genové transkripce
TNFα	↑ uvolňování glutamátů v mikroglii; upregulace AMPA receptorů; organizace excitačních/inhibičních synapsí
IL-6	↑ expozice IL-6 v prenatálním období (možný transplacentární přenos) vede k neurodegeneraci hipokampu (narušuje strukturu i morfologii HIPP bilat.) → hyperexcitabilita HIPP a progrese epileptogeneze (spolupodíll ↑ IL-6 a ↑ IL-1β)
prostaglandiny (PGE2)	vazba PGE2 na receptor EP2 (astrocyty) zvyšuje uvolňování glutamátu z astrocytů (hyperexcitace) a vede k indukci apoptózy
TLR 1,2,3; transmembránové glykoproteiny	stimulace TLR zánětlivých kaskád vede k indukci sekrece cytokinů (IL-1β, IL-6, TNF-α) → rozvoj neuro-zánětu a ovlivnění neuronální excitability;
	aktivace TLR3 vede k hyperexcitabilitě v oblasti HIPP
HMGB1 (jádrový protein)	prokonvulzivní efekt HMGB1 je zprostředkován jeho vazbou na NMDA receptor a interakcií s TLR4
	aktivace zánětlivé kaskády HMGB1-TLR4 může vést ke generalizaci záchvatů
chemokiny	ovlivnění neuronální excitability přes modulaci napěťově řízených iontových kanálů
porucha HEB	porucha HEB vede k indukci epileptogenze a podporuje generalizaci záchvatů

HEB – hematoencefalická bariéra; HMGB1 – high mobility group box 1; TLR – Toll-like receptory

Etiopatogenetické mechanizmy

Studie na experimentální i klinické úrovní prokazují, že v procesu epileptogeneze, spouštění/opakování záchvatové aktivity a rozvoji farmakorezistence epilepsie sehrávají významnou roli zánětlivé kaskády: IL-1β/IL-1R1, HMGB1/TLR4, COX-2/prostaglandiny, chemokiny a porucha hematoencefalické bariéry (HEB) (tab. 1).

Zánětlivá kaskáda systému IL-1β/IL-1RA

IL-1β je hlavní cytokin, který se podílí na zprostředkování zánětlivé odpovědi (uvolněním dalších prozánětlivých cytokinů) a má prokonvulzivní efekt. Jeho přirozený antagonista IL-1RA (antagonista receptoru IL-1) má naopak antikonvulzivní efekt a podílí se na protizánětlivé autoregulaci [3].

IL-1β vede cestou indukce genové transkripce k uvolnění dalších prozánětlivých cytokinů (IL-6, IL-8), které dále cestou intracelulární transdukce vedou k ovlivnění genové transkripce. Takto se spouští kaskáda zánětlivých procesů v CNS, které vedou ke zvýšené excitabilitě a rozvoji záchvatové aktivity. Za normálních okolností je IL-1RA uvolňován v mnohem vyšších koncentracích v poměru k IL-1β, a proto nedochází k masivnímu uvolnění prozánětlivých cytokinů, které pronikají přes HEB a vedou k hyperexcitabilitě mozku.

proLékaře.cz | 22.11.2026

V případě abnormalit systému IL-1 (často na genetickém podkladě, tzv. polymorfizmy interleukinového systému) dochází k nízkému poměru IL-1RA/IL-1, a to mechanizmem masivního uvolnění IL-1β, inadekvátním uvolňováním IL-1RA a/anebo nedostatečnou vazbou IL-1RA k receptoru pro IL-1β [3].

K hyperexcitabilitě neuronů na podkladě nadměrné aktivace IL-1β dochází několika mechanizmy [3]:

- aktivace NR2B podjednotky NMDA (N-methyl-D-aspartát) receptoru → výrazný influx Ca^{2+};
- zvýšený influx Ca^{2+} do buňky přes aktivaci napěťově řízených Ca^{2+} kanálů;
- inhibice efluxu K^+ přes Ca^{2+}-K^+ kanály;
- inhibice influxu Cl^- přes kanály GABA.

Zánětlivá kaskáda systému HMGB1/TLR4

Marosso et al identifikovali v roce 2010 prozánětlivou kaskádu HMGB1/TLR4 (Toll-like receptor 4), která se podílí na generování a opakování záchvatové aktivity [4].

HMGB1 je jádrový protein uvolňovaný především buňkami glie, který je v průběhu záchvatu (nebo jiného neuronálního poškození) rychle uvolňován do cytoplazmy a následně do intersticiálního prostoru, čímž se spolupodílí na generování kaskády zánětu. Prokonvulzivní efekt HMGB1 je zprostředkován jeho vazbou na NMDA receptor a interakcí s TLR4 receptorem [4].

Toll-like receptory jsou transmembránové glykoproteiny. Záchvatová aktivita vede přes stimulaci TLR k aktivaci zánětlivé kaskády HMGB1/TLR4 s následnou indukcí sekrece cytokinů (IL-1β, IL-6, TNF-α), rozvoji neurozánětu, a tím ovlivnění neuronální excitability. Tímto mechanizmem vede aktivace TLR-4 ke snížení záchvatového prahu a tím k chronické hyperexcitabilitě v hipokampálních neuronálních sítích. Na experimentální úrovni byl prokázán antikonvulzivní efekt blokace TLR-4 receptoru. Blokátory TLR-4 receptoru a inhibice prozánětlivé kaskády HMGB-1/TLR-4 jsou tedy slibným terapeutickým cílem v léčbě epilepsie [4].

Zánětlivá kaskáda COX-2/prostaglandiny

Klíčovým enzymem syntézy prostaglandinů je enzym COX, který katalyzuje přeměnu kyseliny arachidonové na prostaglandiny. Podstatou působení nesteroidních antiflogistik je právě inhibice produkce mediátorů zánětu – prostaglandinů. Vazba PGE2 na receptor EP2 (na povrchu astrocytů) vede ke zvýšenému uvolňování glutamátu (hyperexcitace v neuronálních sítích) a k indukci apoptózy [5].

Chemokiny

Chemokiny jsou malé molekuly produkované krevnímu buňkami, které fungují jako chemický atraktant při migraci leukocytů. Nedávné studie prokazují, že chemokiny a jejich receptory jsou produkovány také mozkovými buňkami a účastní se na vzniku některých neurologických onemocnění, vč. epilepsie. Pozornost se soustředí na roli prozánětlivých chemokinů (CCL2, CCR2, CCR5, CX3CL1) a jejich receptorů v kontrole záchvatů [6]. Chemokiny fungují jako „neuromodulátory", ovlivňují neuronální excitabilitu přes modulaci napěťově řízených iontových kanálů, regulují průnik leukocytů přes HEB a uvolňování neurotransmiterů [6,7]. Podílejí se na neuronální migraci, proliferaci a modulaci synaptické aktivity v průběhu vývoje mozku. Probíhající studie zjišťují, zda chemokiny a jejich receptory sehrávají klíčovou úlohu v epileptogenezi a zda jsou možným terapeutickým cílem v léčbě epilepsie [6].

Porucha hematoencefalické bariéry

Klíčovou úlohu v zachování integrity HEB sehrávají 2 systémy: IL-1β/IL-1R1 a COX-2 (cyklooxygenáza 2)/EP2. Porucha HEB vede k indukci epileptogeneze a podporuje generalizaci záchvatů. Vyšetření poruchy HEB se považuje za pomocný biomarker epileptogeneze a prozánětlivé odpovědi mozku [8].

Klinická data

Role zánětu v etiopatogenezi status epilepticus (shrnutí experimentálních a klinických poznatků)

Epileptogenní efekt mediátorů zánětu (neuronální poškození, HEB) je zprostředkovaný aktivací receptorů pro vazbu IL-1β (IL-1R1), TLR4, receptoru pro pokročilou glykaci konečného produktu (RAGE pro HMGB1) a receptoru pro PGE2 (EP2). Toto jsou hlavní signalizační cesty zánětlivé kaskády v mozku po SE [9].

Chemicky nebo elektricky indukovaný SE vede k intenzivní zánětlivé kaskádě. Bylo prokázáno, že 30–60 min od začátku SE dochází k elevaci IL-1β, IL-6, TNF-α v hipokampu a předním mozku a současně narůstá hladina neuronálního COX-2 proteinu. Tyto změny doprovázejí i morfologické změny (aktivace mikroglie, reaktivace gliózy a infiltrace monocyty) [5,9].

Vliv zánětu na vyvíjející se mozek v průběhu SE byl studován na experimentálním modelu. Mediátory zánětu hrají roli v normálním vývoji mozku, regulaci neurogeneze a synaptogeneze. Přehnaná zánětlivá odpověď může ohrozit normální vývoj mozku [10].

Zánětlivé procesy mohou vést také k rozvoji febrilního SE (FSE) [11,12]. Autoři Gallentine et al [13] v rámci studie FEBSTAT 2017 zjistili, že nižší poměry IL-1RA/IL-1β, IL-1RA/IL-6 a IL-1RA/IL8 byly asociovány s rozvojem FSE. Dále prokázali signifikantně vyšší hladiny IL-6 a IL-8 a signifikantně nižší poměry IL-1RA/IL-6, IL-1RA/IL8 u dětí s T2 hyperintenzními změnami hipokampu po proběhlém FSE. Nízký poměr IL-1RA/IL-6 měl silně prediktivní hodnotu (95 % dětí) s T2 hyperintenzními změnami hipokampu po FSE, což může představovat potenciální biomarker hipokampálního poškození po proběhlém FSE [13]. Ztráta neuronů v oblasti hipokampu podporuje teorii neurodegenerativního efektu SE na vyvíjející se mozek [11]. U pacientů s FSE byla dále zjištěna elevace hladiny HMGB1 v likvoru a jeho přesun z jádra do cytoplazmy [14].

Dále byly prováděny studie hladin cytokinů v likvoru u refrakterního SE typu FIRES (epileptický syndrom vázaný na febrilní infekt), kde byla nalezena signifikantní elevace hladiny IL-6, IL-8, CXCL10 a HMGB1 v porovnání s pacienty s jiným zánětlivým onemocněním [14,15]. Několik hodin po SE dochází také k extravazaci albuminu následkem poruchy HEB v hipokampech a kortexu [11,13].

Role zánětu v etiopatogenezi farmakorezistentní epilepsie a jeho význam v epileptogenezi (shrnutí experimentálních a klinických poznatků)

Zánětlivé změny vedou často k rozvoji chronické epilepsie, a to mechanizmem snížení záchvatového prahu [1,16].

Role zánětu v generování záchvatů se předpokládá již dlouho, a to na základě klinických zkušeností, ve smyslu promptního efektu imunoterapie (kortikosteroidy, imunoglobuliny, adrenokortikotropní hormon a jiné) u některých epilepsií a epileptických syndromů refrakterních, ke konvenční antiepileptické terapii (jako je např. Westův syndrom, epilepsie s kontinuálními výboji hrot-vlna, epilepsie u Rasmusenovy encefalitidy, NORSE/FIRES [nově vzniklý refrakterní SE/epileptický syndrom vázaný na febrilní infekt] a jiné).

Tuto teorii podporují patologické a imunohistochemické analýzy resekátu pacientů po epileptochirurgii. V resekátech pacientů

proLékaře.cz | 22.11.2026

po anteromediální temporální resekci byla prokázána masivní zánětlivá odpověď ve smyslu aktivace mikroglie a astroglie (intenzivní glióza), up-regulace neuronů produkujících IL-1β, HMGB1 a COX-2, aktivace komplementového systému a dalších zánětlivých mediátorů (prozánětlivé chemokiny CCL2, CCL3, CCL4). Dále byla nalezena extravazace albuminu následkem porušené HEB [17]. V astrocytech, monocytech a mikroglii z hipokampů u pacientů s TLE byl nalezen pohyb HMGB1 z jádra do cytoplazmy [4]. Disulfidická izoforma HMGB1 je považována na základě studií na experimentálních modelech za potenciální biomarker epileptogeneze, resp. predikce rekurence epileptické aktivity) [18].

Obdobné nálezy byly zaznamenány i u pacientů s epilepsií na podkladě fokální kortikální dysplazie (FCD) či tuberózní sklerózy (TS) [19]. Imunohistochemické analýzy resekátů pacientů s FCD prokazují aktivaci vrozené i získané imunity a odpovídajících zánětlivých kaskád [18]. V kohortě pacientů s FCD II. typu stupeň aktivace mikroglie signifikantně koreluje s trváním epilepsie a frekvencí záchvatů před epileptiptochirurgickým výkonem. Při porovnání FCD I. a II. typu byly nalezeny signifikantně vyšší hladiny IL-1β, chemokinů, HMGB-1 a aktivace mikroglie u FCD II. typu, což zdůrazňuje význam neurozánětu v etiopatogenezi FCD typu II. Aktivace obdobných zánětlivých kaskád jako u FCD II byla prokázána u epileptogenních kortikálních tuberů v rámci TS [19].

U pacientů s farmakorezistentní epilepsií byly v likvoru nalezeny vysoké koncentrace IL-1β, IL-6, IL-8, TNFα, IL-18, chemokinů (CCL2, CXCL10) a CCR2 (receptor pro CCL2) [1,7,8,18].

Na zvířecích modelech byla prokázána asociace mezi elevaci prozánětlivých cytokinů (IL-1β, IL-6), epileptogenezí a vznikem poškození hipokampu.

Buněčná složka imunitního systému a neurozánět u epilepsie

Pokud porovnáváme etiopatogenezi neurozánětu u epilepsie např. s RS, můžeme detekovat hlavní rozdíl v zapojení imunitních mechanizmů. V případě RS dochází k aktivaci buněk získané imunity (aktivace především B a T lymfocytů). V případě epilepsie se v zánětlivých procesech uplatňují především buňky vrozené imunity (aktivace mikroglie, astrocytů, ale také monocytů a makrofágů). Hlavní roli v biosyntéze a uvolňování zánětlivých molekul mají aktivované buňky glie. Na zvířecích modelech byla prokázána pozitivní korelace mezi aktivací mikroglie a astrocytů a počtem spontánních epileptických záchvatů [18]. K uvolňování zánětlivých molekul přispívají také endotelové buňky HEB. Důležitým poznatkem je, že zánětlivé molekuly (cytokiny, chemokiny) fungují nejenom jako efektor imunitního systému, ale také jako neuromodulátory (vazbou na jejich specifické receptory na povrchu neuronů přímo ovlivňují jejích excitabilitu). Mechanizmem snížení záchvatového prahu vedou k navození hyperexcitability mozku. Získaná imunita sehrává úlohu především u autoimunitně podmíněných epilepsií [18,20]. Popis autoimunitně podmíněných epilepsií a uplatnění mechanizmů získané imunity v etiopatogenezi epilepsie překračuje rámec předkládaného textu.

Neuroradiologické možnosti detekce neurozánětu – neuroradiologické biomarkery zánětlivých procesů

K objektivizaci zánětlivých změn v průběhu epileptogeneze lze použít MR a PET/SPECT. Aktuálně se preklinické a klinické studie koncentrují na zobrazení mikrovaskulární patologie v souvislosti s poruchou HEB, detekci časných změn v temporálních lalocích po FSE na MR/T2 zobrazení (a jejich korelace s intracelulární translokací HMGB1), neurozobrazování glie pomocí PET a astrocytů metodou PET/SPECT (biomarkery epileptogeneze) a jiné. Probíhá testování validity zobrazovacích biomarkerů v procesu epileptogeneze a vzniku farmakorezistence na preklinické a klinické úrovni [21]. Popis principu jednotlivých metod přesahuje rámec předkládaného textu.

Současné možnosti terapeutického ovlivnění zánětlivé odpovědi a experimentální možnosti imunomodulační terapie

Imunoterapie je v současnosti rutinně používána v terapii epilepsií s předpokládanou imunitně zprostředkovanou patogenezí, jako jsou např. Rasmussenova encefalitida, anti-NMDA encefalitida, NORSE/FIRES a jiné. Mezi standardně používané léky k ovlivnění zánětlivé odpovědi v epileptologii patří kortikoidy a adrenokortikotropní hormon (ACTH), které patří k lékům první linie v léčbě infantilních spazmů (Westův syndrom). Terapeutický efekt byl popsán také u epileptických encefalopatií jako jsou např. Lenox-Gastautův syndrom, Landau-Kleffnerův syndrom, epilepsie s kontinuální výboji hrot-vlna ve spánku, které jsou rezistentní k terapii konvenčními antiepileptiky. V akutních případech (jako je např. refrakterní SE typu NORSE/FIRES) používáme v imunoterapii první volby pulzní dávkování metylprednizolonu, intravenózní imunoglobuliny nebo plazmaferézu. V imunoterapii druhé linie pak takrolimus, rituximab a cyklofosfamid [22].

Na experimentální úrovni byl prokázán protizánětlivý efekt KD a VNS běžně používaných v rámci nefarmakologické léčby epilepsie, ale také např. kanabinoidů [22,23]. Bylo prokázáno, že KD vede ke snížení hladiny prozánětlivých cytokinů dosud nejasným mechanizmem. Předpokládá se vliv ketolátek (např. β-hydroxy-butyrátu) na mitochondriální cílové struktury. KD také vede ke ketony indukovanému přerušení inflamazomů [23]. Inflamazomy jsou cytosolové multiproteinové oligomery imunitního systému odpovědné za aktivaci zánětlivých odpovědí.

Ovlivnění neurozánětu prostřednictvím VNS se vysvětluje regulací uvolňování cytokinů přes tzv. reflex zánětu, v kterém sehrává klíčovou úlohu právě nervus vagus [22]. VNS vede k redukci uvolňování prozánětlivých cytokinů na úrovni imunitních buněk vrozeného imunitního systému [22].

V klinické praxi se zkouší také efekt kanabinoidů (tetrahydrokanabinol a kanabidiol). Jejich protizánětlivý efekt je vysvětlován snížením hladiny protizánětlivých cytokinů (IL-1β, IL-3, IL-6, IL-12, IL-17, TNFα, IFNβ/γ), zvýšením hladiny prozánětlivých cytokinů (IL-10), snížením aktivity COX2, snížením aktivity mikroglie a redukcí oxidačního stresu [22].

Hlavním úskalím protizánětlivé léčby v terapii epilepsie je skutečnost, že zánětlivá komponenta v iktogenezi jednotlivých typů epilepsie se liší, je odlišná v různých fázích průběhu onemocnění a je obtížné identifikovat pacienty, u kterých je tato zánětlivá komponenta „aktivní", a tudíž má být léčena. Tato skutečnost poukazuje na nutnost identifikace tzv. biomarkerů neurozánětu (v krvi, likvoru, na neurozobrazovacích metodách).

Dalším problémem je pozdější nástup účinku protizánětlivé léčby a přetrvávání jejího efektu po ukončení léčby (cca 1–2 týdny), čímž je obtížné odečíst její efekt. Tato skutečnost opět poukazuje na nutnost identifikace biomarkerů neurozánětu, které by nám pomohly zhodnotit úspěšnost léčby [22].

Experimentální možnosti imunomodulační terapie

Byly provedeny různé farmakologické studie na zvířecích modelech zacílené na sys-

proLékaře.cz | 22.11.2026

témy IL-1β /IL-1R1, HMGB1/TLR4, COX-2/prostaglandiny a komplementový systém, které se signifikantně podílejí na vzniku a opakování akutních záchvatů [1,9,24]. Protizánětlivé léčby, které vedly ke zlepšení prognózy v experimentálních modelech SE, jsou uvedeny v tab. 2 [1,9,25].

Terapeutické ovlivnění kaskády systému IL-1β/IL-1R1

Anakinra (neglykolizovaný lidský antagonista receptoru pro IL-1 [IL-1ra]) má protizánětlivé a imunomodulační schopnosti a v současné době je používán v biologické léčbě revmatoidní artritidy. Hlavním problémem jeho použití je riziko hepatotoxicity.

Na experimentální úrovni vede aplikace IL-1ra u pilokarpinem indukovaného SE k opožděnému nástupu a kratšímu trvání SE a redukci hrotové aktivity na EEG [1,24]. V klinické praxi byl úspěšně použit v léčbě NORSE/FIRES (nově vzniklý refrakterní SE) – v literatuře nacházíme jenom několik kazuistických sdělení, zkušenosti jsou tudíž velmi omezené [25].

Nejúčinnější léčbou akutní fáze SE na experimentální úrovni zůstává antagonista P2X7 receptoru, který významně zkracuje délku trvání SE, a to dokonce do 1 h od podání [26,27]. Purinergní P2X7 receptor je membránový iontový kanál aktivovaný extracelulárním ATP. Aktivace tohoto receptoru vede k aktivaci mikroglie a uvolnění IL-1β, čímž vede k rozvoji zánětu a zvyšuje excitabilitu v mozku. P2X7 receptor může také přímo modulovat neurotransmisi a gliotransmisi a podpořit inkorporaci imunitních buněk do mozkové tkáně. Antagonista P2X7 receptoru na zvířecím modelu redukuje záchvatovou aktivitu, čímž vede k redukci neuronálního poškození. Kombinace antagonisty P2X7 receptoru s benzodiazepiny vedla k supresi SE u modelu refrakterního SE [26]. P2X7 receptor je považován za nový potenciální cíl léčby SE, který vede k ukončení SE mechanizmem redukce zánětu v CNS.

Terapeutické ovlivnění kaskády systému HMGB1/TLR4

Efekt HMGB1 je zprostředkován přes vazbu na receptor TLR4. HMGB1 spolu s IL-1β snižuje záchvatový práh, a tím vede k hyperexcitabilitě mozku. Inaktivace HMGB1 s využitím antagonisty jeho receptoru TLR4 signifikantně redukuje záchvatovou aktivitu. Na experimentální úrovni se také zkouší aplikace inaktivované anti-HMGB1 monoklonální protilátky [24].

Tab. 2. Protizánětlivé léčby, které vedly ke zlepšení prognózy v experimentálních modelech status epilepticus [1,9,25].

Název léku	Mechanizmus působení	Efekt
celecoxib, parecoxib	inhibice COX-2	antiepileptogenní, DMD
aspirin	inhibice COX-1,2	DMD
A4-integrin-specifická protilátka	adheze leukocytů na endotel	prevence poruchy HEB
erythropoetin	široké spektrum	široké spektrum
fingolimod	modulátor S1P receptoru	antikonvulzivní, antiepileptogenní, DMD
anakinra (Kineret)	antagonista IL-1R1	antikonvulzivní, antiepileptogenní, DMD
anakinra + COX-2 inhibice	antagonista IL-1R1 + inhibice COX-2	antikonvulzivní, antiepileptogenní, DMD
anakinra + TLR4 antagonista	IL-1R1 + HMGB1 inhibice	antikonvulzivní, antiepileptogenní, DMD
Nrf2 genová terapie	↓ oxidativní stres, ↓ produkce cytokinů	neuroprotektivní
miRNA-146a	IL-1β/TLR4	antikonvulzivní, DMD
EP2 antagonista	EP2 receptor	antiepileptogenní, DMD
dexametazon	široké spektrum	široké spektrum
statiny	inhibice syntézy prostaglandinů	antiepileptogenní, DMD

COX-2 – cykloxygenáza-2; DMD – disease modifying drugs; EP2 – receptor pro prostaglandin E2; HEB – hematoencefalická bariéra; HMGB1 – high mobility group box 1; IL – interleukin; IL-1R1 – IL-1β receptor; NrF2 – nukleární transkripční faktor 2; S1P – sfingosin-1-fosfatový receptor; TLR4 – Toll-like receptor 4

Terapeutické ovlivnění kaskády systému COX-2/prostaglandiny

Podstatou působení nesteroidních antiflogistik je inhibice produkce mediátorů zánětu – prostaglandinů. Vazba PGE2 na receptor EP2 (na povrchu astrocytů) vede ke zvýšenému uvolňování glutamátu (hyperexcitace v neuronálních sítích) a k indukci apoptózy. Antagonista receptoru EP2 navozuje redukci záchvatové aktivity a neuronálního poškození [19]. COX-2 je uvolňován u SE, hovoříme o COX-2 cestě indukce zánětu v průběhu SE [5]. Efekt terapie inhibitory COX-2 závisí na typu použitého inhibitoru a načasování terapie [25,28].

Na experimentální úrovni byl testován celocoxib (selektivní inhibitor COX-2). Aplikace 1 den před indukcí a 28 dní po indukci SE vedla ke snížení frekvence a zkrácení délky trvání spontánních záchvatů. Parecoxib aplikovaný po ukončení SE vedl k prevenci generalizace záchvatů a zabránil zvýšení hladiny PGE2 [20,24].

Na klinické úrovni byl prokázán efekt profylaktického podávání acetylsalicylové kyseliny na záchvatovou aktivitu u pacientů se Sturge-Weberovým syndromem (u 91 % pacientů došlo k signifikantnímu snížení frekvence a trvání epileptických paroxysmů) [20,24]. Na druhou stranu profylaktické podávání ibuprofenu u dětských pacientů s febrilními křečemi nemělo vliv na výskyt febrilních paroxysmů. Dosud není k dispozici klinická studie, která by sledovala efekt terapie selektivními inhibitory COX-2 u pacientů s epilepsií [24].

Použití selektivních inhibitorů COX-2 je zvažováno jako nová terapeutická možnost s antiepileptogenním a potenciálně DMD (průběh onemocnění modifikujícím) efektem [1]. Tato léčba (vč. antagonisty EP2 receptoru) má na experimentální úrovni signifikantní neuroprotektivní efekt a snižuje mortalitu v průběhu SE [9,28,29].

Studie na zvířecích modelech poukazují na nutnost časné intervence (aplikace antiflogistik do 3–4 h od začátku SE), aby byla šance na dosažení terapeutického úspěchu. Tyto nálezy upozorňují na možnost aplikace v klinické medicíně ve smyslu blokace aktivace zánětli-

proLékaře.cz | 22.11.2026

vých kaskád v průběhu SE, a tím zlepšení prognózy pacientů u *de novo* vzniklého SE, ale také u SE v rámci chronické epilepsie [1].

Retrospektivní studie dále prokazují, že statiny podávané pacientům před rozvojem SE vedly ke zlepšení prognózy a snížení mortality [29]. Účinek statinu není založen výlučně jen na jejich hypolipidemickém účinku, ale i na cholesterolu nezávislém působení, na tzv. pleiotropních účincích. Mezi nejznámější pleiotropní účinky patří antiagregační a protizánětlivé působení založené na inhibici syntézy prostaglandinů a tromboxanů. Studie na experimentální úrovni prokázaly protizánětlivý a antiepileptogenní účinek statinů [30].

Další možnosti imunomodulace

Adalimumab (monoklonální protilátka anti-TNFα) – se v klinické medicíně zkouší v léčbě Rasmussenovy encefalitidy. Na experimentální úrovni se testuje jeho použití v terapii epilepsie, kde vede k snížení frekvence a délky trvání záchvatů [24].

Fingolimod – imunomodulátor s potenciálně imunosupresivními vlastnostmi používaný v léčbě remitentní formy RS. Mechanizmus účinků spočívá v modulaci sfingosin-1-fosfátového (S1P) receptoru na povrchu lymfocytů, astrocytů, oligodendrocytů a neuronů ve smyslu internalizace receptorů (t.j. působí jako funkční antagonista S1P receptoru). Na experimentálním modelu temporální epilepsie byl prokázán jeho antikonvulzivní, antiepileptogení a neuroprotektivní efekt [31].

Micro-RNA 146a funguje jako negativní regulátor kaskády IL1R/TLR4. Na molekulární úrovni byl prokázán její antiepileptogenní a efekt DMD [24].

Nukleární transkripční faktor 2 (Nrf2) genová terapie – Nrf2 je gen regulující produkci celé řady antioxidačních a protizánětlivých proteinů, které chrání buňku proti oxidačnímu poškození. Studie na zvířecích modelech prokázaly, že indukce Nrf2 dráhy má neuroprotektivní efekt u epilepsie i dalších neurodegenerativních onemocnění [24,32].

Závěr

Experimentální a klinická data prokazují, že zánětlivé změny v mozku v průběhu SE sehrávají důležitou roli v epileptogenezi tím, že se podílejí na zvýšení neuronální hyperexcitability, negativně ovlivňují plasticitu neuronálních sítí a přispívají tak k rozvoji a opakování epileptických záchvatů. Zvýšená syntéza specifických prozánětlivých mediátorů a up-regulace jejich receptorů se podílí na vzniku epilepsie, jak vyplývá z nálezů aktivovaných prozánětlivých kaskád u epileptických ložisek [8].

Vyšetření mediátorů zánětu a posouzení rovnováhy pro-/protizánětlivých mechanizmů jsou považovány za potenciální biomarkery epileptogenicity.

Grantová podpora

Tento projekt byl podpořen z fondu LF MU juniorský výzkumník Štefania Aulická a Pavlína Danhofer. Dále podpořeno projektem MZČR-RVO (FN Brno, 65269705).

Konflikt zájmů

Autoři deklarují, že v souvislosti s předmětem studie nemají žádný konflikt zájmů.

Literatura

1. Vezzani A, Dingledine R, Rossetti A. Immunity and inflammation in status epilepticus and its sequelae: possibilities for therapeutic application. Expert Rev Neurother 2015; 15(9): 1081–1092. doi: 10.1586/14737175.2015.1079130.

2. Kubová H. Vývoj kvalitativně nových látek pro léčbu epilepsie – naděje pro 21. století? Neurol praxi 2006; 5: 284–286.

3. Vezzani A, Balosso S, Ravizza T. The role of cytokines in the pathophysiology of epilepsy. Brain Behav Immun 2008; 22(6): 797–803. doi: 10.1016/j.bbi.2008.03.009.

4. Maroso M, Balosso S, Ravizza T. Toll-like receptor 4 and high-mobility group box-1 are involved in ictogenesis and be targeted to reduce seizures. Nat Med 2010; 16(4): 413–419. doi: 10.1038/nm.2127.

5. Jiang J, Yang MS, Quan Y. Therapeutic window of cyclooxygenase-2 related anti-inflammatory therapy after status epilepticus. Neurobiol Dis 2015; 76: 126–136. doi: 10.1016/j.nbd.2014.12.032.

6. Cerri CH, Caleo M, Bozzi Y. Chemokines as new inflammatory players in the pathogenesis of epilepsy. Epilepsy Res 2017; 136: 77–83. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2017.07.016.

7. Banisadr G, Rostène W, Kitabgi P et al. Chemokines and brain functions. Curr Drug Targets Inflamm Allergy 2005; 4(3): 387–399. doi: 10.2174/1568010054022097.

8. Vezzani A, Friedman A. Brain inflammation as a biomarker in epilepsy. Biomark Med 2011; 5(5): 607–614. doi: 10.2217/bmm.11.61.

9. Rojas A, Ganesh T, Lelutiu N et al. Inhibition of the prostaglandin EP2 receptor is neuroprotective and accelerates functional recovery in a rat model of organophosphorus induces status epilepticus. Neuropharmacology 2015; 93: 15–27. doi: 10.1016/j.neuropharm.2015.01.017.

10. Forgeaud L, Boulanger LM. Role of immune molecules in the establishment and plasticity of glutamatergic synapses. Eur J Neurosci 2010; 32(2): 207–217. doi: 10.1111/j.1460-9568.2010.07342.x.

11. Dubé CM, Ravizza T, Hamamura M. Epileptogenesis provoked by prolonged experimental febrile seizures: mechanisms and biomarkers. J Neurosci 2010; 30(22): 7484–7494. doi: 10.1523/JNEUROSCI.0551-10.2010.

12. Patterson KP, Brennan GP, Curran M. Rapid coordinate inflammatory responses after experimetal status epilepticus: implications for epileptogenesis. eNeuro 2015; 2(5): pii: ENEURO.0034-15.2015. doi: 10.1523/ENEURO.0034-15.2015.

13. Gallentine WB, Shinnar S, Hesdorffer DC et al. Plasma cytokines associated with febrile status epilepticus in children: a potential biomarker for acute hippocampal injury. Epilepsia 2017; 58(6): 1102–1111. doi: 10.1111/epi.13750.

14. Choi J, Min HJ, Shin JS. Increase levels og HMGB1 and pro-inflammatory cytokines in children with febrile seizures. Neuroinflammation 2011; 8: 135. doi: 10.1186/1742-2094-8-135.

15. Sakuma H, Tanuma N, Kuki I et al. Intrathecal overproduction of proinflammatory cytokines and chemokines in febrile infection-related refraktory status epilepticus. J Neurol Neurosurg Psychiatry 2015; 86(7): 820–822. doi: 10.1136/jnnp-2014-309388.

16. Galic MA, Riazi K, Henderson AK et al. Postnatal inflammation increases seizure susceptibility in adult rats. J Neurosci 2008; 28(27): 6904–6913. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1901-08.2008.

17. Zattoni M, Mura ML, Deprez F et al. Brain infiltration of leukocytes contributes to the pathophysiology of temporal lobe epilepsy. J Neurosci 2011; 31(11): 4037–4050. doi: 10.1523/JNEUROSCI.6210-10.2011.

18. Vezzani A, Lang B, Aronica E. Immunity and inflammation in epilepsy. Cold Spring Harb Perspect Med 2015; 6(2): a022699. doi: 10.1101/cshperspect.a022699.

19. Rana Amnam Musto EA. The role of proinflammation in the development of epilepsy. J Neuroinfamm 2018; 15: 144.

20. Aronica E, Bauer S, Bozzi Y et al. Neuroinflammatory targets and treatments for epilepsy validated in experimental models. Epilepsia 2017; 58 (Suppl 3): 27–38. doi: 10.1111/epi.13783.

21. Koepp MJ, Arstad E, Bankstahl JP et al. Neuroinflammation imaging markers for epileptogenesis. Epilepsia 2017; 58 (Suppl 3): 11–19. doi: 10.1111/epi.13778.

22. French JA, Koepp M, Naegelin Y et al. Clinical studies and anti-inflammatory mechanisms of treatments. Epilepsia 2017; 58 (Suppl 3): 69–82. doi: 10.1111/epi.13779.

23. Horák O. Ketogenní dieta – účinná nefarmakologická léčba dětské a adolescentní epilepsie. Cesk Slov Neurol N 2019; 82/115(1): 8–14. doi: 10.14735/amcsnn20198.

24. Vliet EA, Aronica E, Vezzani A et al. Review: neuroinflammatory pathways as treatment targets and biomarker candidates in epilepsy: emerging evidence from preclinical and clinical studies. Neuropathol Appl Neurobiol 2018; 44(1): 91–111. doi: 10.1111/nan.12444.

25. Česká K, Horák O, Ošlejšková H et al. Nově vzniklý refrakterní status epilepticus a syndromy z blízkého spektra (NORSE/FIRES). Cesk Slov Neurol N 2018; 81/114(6): 658–662. doi: 10.14735/amcsnn2018658.

26. Henshall DC, Engel T. P2X purinoreceptor as a link between hyperexcitability and neuroinflammation in status epilepticus. Epilepsy Behav 2015; 49: 8–12. doi: 10.1016/j.yebeh.2015.02.031.

27. Henshall DC, Diaz-Hernandez M, Miras-Portugal MT et al. P2X receptors as targets for the treatment of status epilepticus. Front Cell Neurscience 2013; 7: 237. doi: 10.3389/fncel.2013.00237.

28. Rojas A, Jiang J, Ganesh T et al. Cyclooxygenase-2 in epilepsy. Epilepsia 2014; 55(1): 17–25. doi: 10.1111/epi.12461.

29. Rojas A, Jiang J, Ganesh T et al. Role of cyclooxygenase-2 in epileptogenesis with a focus on its involvement in neurodegeneration. Epilepsia 2014; 55(1): 17–25. doi: 10.1111/epi.12461.

30. Sierra-Marcos A, Alvarez V, Faouzi M. Statins are associated with decreased mortality risk after status epilepticus. Eur J Neurol 2015; 22(2): 402–405. doi: 10.1111/ene.12428.

31. Pitsch J, Kuehn JC, Gnatkovsky V et al. Anti-epileptogenic and anti-convulsive effects of fingolimod in experimental temporal lobe epilepsy. Mol Neurobiol 2019; 56(3): 1825–1840. doi: 10.1007/s12035-018-1181-y.

32. Carmona-Aparicio L, Pérez-Cruz C, Zavala-Tecuapetla C et al. Overview of Nrf2 as therapeutic target in epilepsy. Int J Mol Sci 2015; 16(8): 18348–18367. doi: 10.3390/ijms160818348.