

Hypoxicko-ischemické postižení CNS a epileptické záchvaty mají řadu společných patofyziologických rysů. Základní mechanismy, ať už poškozující (excitotoxicita, volné radikály, zánět, změny propustnosti hematoencefalické bariéry, nekrotická a zejména apoptotická buněčná smrt), nebo reparační (glióza, neuroplasticita, neurogeneze, vaskulární proliferace) se vyskytují u obou typů poškození, mohou však být vyjádřeny v různé míře a mohou probíhat v různém časovém horizontu.

Hypoxie, ale též globální a fokální ischemie CNS, jsou u lidí i v experimentálních modelech za určitých podmínek doprovázeny epileptickými záchvaty. Epileptické záchvaty naopak akutně i chronicky ovlivňují průtok krve mozkem (CBF). CBF a mozkový metabolismus je zásadně ovlivněn při status epilepticus (SE). Změny CBF mohou významně přispívat k patofyziologickým důsledkům záchvatů a mohou mít vztah i k některým jejich klinickým projevům (např. postparoxysmální Toddově hemiparéze (Mathews M.S. et al., 2008; Yarnell P.R., 1975)).

Fokální ischemie CNS má často důsledky ve vzdálených, ale funkčně propojených oblastech (diaschíza). Dochází ke vzdálenému ovlivnění nejen průtoku krve a metabolismu, ale též excitability (Andrews R.J., 1991; Buchkremer-Ratzmann I. et al., 1996b). Také v rámci fokální epilepsie často dochází k ovlivnění metabolismu a perfúze vzdálených oblastí (Stubgen J.P., 1995).

Sekundární epileptogeneze v oblastech vzdálených primárnímu epileptogennímu ložisku je též známa (např. tzv. mirror focus (Morrell F. a de Toledo-Morrell L., 1999; Tsuru N., 1981; Wilder

B.J. a Morrell F., 1967)).

Společné fenomény najdeme i při studiu důsledků opakované expozice epileptickým záchvatům či hypoxii/ischemii. Při opakování inzultů se může odolnost vůči následující expozici

zvyšovat, nebo naopak snižovat. Epileptická tolerance (zvýšení odolnosti k opakovaným epileptickým záchvatům) byla dokumentována např. v modelu bikukulinových křečů

(Sasahira M. et

6

¹ Mezinárodní klasifikace epilepsií a epileptických syndromů (ICEES, 1989) rozlišuje epilepsie a epileptické syndromy

parciální (1), generalizované (2), bez možnosti určení zda parciální či generalizované (3), a speciální syndromy (4).

Termín fokální epilepsie (v angl. focal epilepsy) je jako synonymum termínu parciální epilepsie běžně používán.

Mezinárodní klasifikace epileptických záchvatů (ICES, 1981) dělí epileptické záchvaty obecně na parciální (1),

generalizované (2) a neklasifikovatelné (3). Návrh nové klasifikace epileptických záchvatů a epilepsií (ILAE, 2001,

2006) kritizuje termín parciální (v angl. partial = částečný, neúplný) a doporučuje jej nahradit termínem fokální (focal),

který lépe vystihuje představu záchvatu vznikajícího v určité ohraničené části mozku. V této dizertační práci jsou

termíny fokální a parciální používány jako synonyma. Příklon k jednomu či druhému termínu (zvláště ve slovních

spojeních) je volen dle tradičních zvyklostí (např. fokální epilepsie a ne parciální epilepsie; parciální komplexní

záchvaty a nikoli fokální komplexní záchvaty, atd.)

al., 1995) či při intrahipokampální aplikaci kainátu (Lere C. et al., 2002). Fenomén kindlingu, tj.

postupného rozněcování epileptické odpovědi (a její generalizace) při opakované indukci fokálních

záchvatů je též velmi dobře znám (Racine R.J., 1972). Ischemická či hypoxická tolerance, známější

dnes pod pojmem ischemicky či hypoxicky preconditioning, je známa cca od poloviny minulého století. Ischemicky preconditioning byl podrobně studován zejména v srdci, ale cca od 90. let minulého století též v CNS (Kitagawa K. et al., 1990). Epileptickou a ischemickou toleranci lze navíc vyvolat zkříženě, např. bylo pozorováno zmírnění následků fokální ischemie díky předchozí expozici epileptickým záchvatům (Plamondon H. et al., 1999), či atenuaci důsledků experimentálního SE pomocí hypoxického preconditioningu (Emerson M.R. et al., 1999). Studium společných mechanismů hypoxie/ischemie a epileptických záchvatů má nepochybný význam pro klinickou praxi. Může přispět mj. k pochopení patofyziologie symptomatických epilepsií při cévních onemocnění mozku (CMP), posthypoxických epilepsií u dětí, postparoxysmálních neurologických deficitů či pozdních důsledků SE. Kromě toho však vede k hlubšímu pochopení obecných principů reakce nervové tkáně na různé poškozující děje a tak umožňuje hledat nové terapeutické strategie. Pokoušet se postihnout v jedné práci všechny vzájemné vztahy mezi hypoxií/ischemií a epileptickými záchvaty by bylo velmi nepokorné, a jistě odsouzené k neúspěchu. Zaměřuji se proto na některé vybrané funkční důsledky epileptických záchvatů a hypoxie/ischemie v akutních experimentech a možnostmi jejich ovlivnění. Společným jmenovatelem této práce je též teze, že i podněty a inzulty o relativně malé intenzitě mohou i přes nepřítomnost závažných strukturálních změn (buněčná smrt) vést k významným a mnohdy i dlouhotrvajícím důsledkům. V teoretické části shrnuji hlavní poznatky týkající se vzdálených důsledků fokálních lézí,

hypoxicko/ischemického preconditioningu, a podávám přehled akutních modelů hypoxie, globální a fokální ischemie a generalizovaných epileptických záchvatů.