

UNIVERZITA KARLOVA V PRAZE
FARMACEUTICKÁ FAKULTA V HRADCI
KRÁLOVÉ
KATEDRA BIOLOGICKÝCH A LÉKAŘSKÝCH VĚD

EPILEPSIE – PŘEHLED SOUČASNÝCH POZNATKŮ O
PATOFYZIOLOGICKÝCH MECHANISMECH
ONEMOCNĚNÍ

BAKALÁŘSKÁ PRÁCE

Děkuji vedoucímu bakalářské práce doc.MUDr. Josefu Herinkovi, DrSc.
za cenné rady a připomínky, které mi při plnění zadané práce poskytl.

Prohlašuji, že jsem bakalářskou práci vypracovala samostatně pod vedením pana doc. MUDr. Josefa Herinka, DrSc. za použití literatury uvedené v závěru práce.

Souhrn

Epilepsie představuje nejčastější neurologické onemocnění a to jak u dospělých, tak i dětských pacientů. Obecně je incidence největší u dětí (zejména v prvních měsících života) , klesá v dospělém věku a opět roste ve stáří (nad 70 let). Průměr statistik ukazuje, že asi 1-1,5 % populace trpí epilepsií. Existuje však asi 5% jedinců v populaci, kteří jsou v průběhu života postiženi ojedinělým epileptickým záchvatem a kteří tak nesplňují jedno z hlavních kritérií pro diagnózu epilepsie - opakování záchvatů. Jedním z častých omylů je představa, že epilepsie je jedno onemocnění, které se projevuje výskytem tzv. velkých epileptických záchvatů (grand mal), kdy postižený v bezvědomí padá k zemi, má křeče, nemůže dýchat, dochází ke zvýšené tvorbě slin. Epilepsií a epileptických syndromů je dnes však známo kolem čtyřiceti druhů a způsob, jakým se mohou projevit, je skutečně velmi rozmanitý, závisí na oblasti mozku, která produkuje abnormální "epileptickou" aktivitu. V klasifikaci epileptických záchvatů a epileptických syndromů a epilepsií panuje nejednotnost. V současné době vedle sebe existuje několik na sobě nezávislých klasifikací záchvatů (klasická, mezinárodní, sémiologická, anatomická), z nichž každá má určité přednosti a úskalí. Příčinou epileptických záchvatů je narušení rovnováhy mezi excitačními a inhibičními mediátorovými systémy mozku. Vlastní záchvat je pak výsledkem buď nadměrné excitace nebo snížené inhibice, případně kombinaci obojího. Na této úvaze pak stojí i vlastní léčba antiepileptiky. V dnešní době je již třetí generace. U části populace však záchvatové stavy přetrvávají i během léčby – jedná se o tzv. farmakorezistentní epilepsii. V takovém případě je nutný chirurgický zákrok.

Summary

Epilepsy represents most frequent neurological disorder of both children and adults. Generally the highest incidence of disease is at childhood (especially in first months of life), it diminishes in adult age and again rises up in old-age (over 70). Statistics have evidence, about 1–1.5 % of population suffers from epilepsy. However, there is about 5 % of population that is afflicted by isolated epileptic attack during their lifetime and so fail to meet one of the main criteria for epilepsy diagnosis – repetition of attacks. One of the most frequented false belief is a notion that epilepsy is only one-type disorder that manifests with occurrence of so-called big epileptic attacks (grand mal) when the patient falls down in unconsciousness, has tonic-clonic convulsions, can not breathe and production of his saliva is increased. However, nowadays there are known about forty types of epilepsy and epileptic syndromes. The manifestations can be very various and depend on area of brain that is responsible for abnormal "epileptic" activity. Classification of epileptic attacks, epileptic syndromes and epilepsy is not unified. In present days there exist several on each other independent classifications of epileptic attacks (classical, international, semiological, anatomical), each of them with its pros and cons. The reason of epileptic attacks is an imbalance between excitant and inhibitive transmitter substances in brain. The attack itself is then result either excessive excitation or lowered inhibition, eventually combination of both. The medication with anti-epileptics is based on these considerations. Nowadays the third generation of anti-epileptics is used. Unfortunately part of treated population suffers from epileptic attacks despite of treatment – this type of epilepsy is known as pharmacoresistant epilepsy. In such case a surgical procedure is necessary.

Seznam použitých zkratek

GTCS	záchvat s generalizovanými tonicko-klonickými křečemi („grand mal“)
NMDA	N-methyl-D –aspartát
AMPA	amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová kyselina
cAMP	cyklický adenosinmonofosfát
cGMP	cyklický guanosinmonofosfát
EPSP	excitační postsynaptický potenciál
IPSP	inhibiční postsynaptický potenciál
SW	komplex hrot-vlna (spikes-waves)
PSW	mnohočetný hrot-vlna (poly spikes-waves)
GABA	kyselina gama-aminomáselná
EEG	elektroencefalogram
PET	pozitronová emisní tomografie (Positron Emission Tomography)
SPECT	jednofotonová výpočetní emisní tomografie (Single Photon Emission Computed Tomography)
MR	magnetická rezonance
HPLC	vysokoučinná kapalinová chromatografie (High Performance Liquid Chromatography)
GC	plynová chromatografie (gas-chromtography)

1. Úvod obsahující stručnou charakteristiku onemocnění	- 9 -
2. Příčiny a rizikové faktory epilepsie	- 10 -
• Faktory genetické	- 11 -
I. Autozomálně dominantní dědičnost	- 11 -
II. Autozomálně recesivní dědičnost	- 11 -
III. Recesivní dědičné znaky přenášené X chromozomem.....	- 11 -
• Faktory získané (negenetické faktory)	- 11 -
I. Prenatální faktory	- 11 -
II. Perinatální faktory.....	- 12 -
III. Postnatální faktory	- 12 -
3. Klasifikace epileptických záchvatů, průběh onemocnění	- 14 -
MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATŮ (ICES, 1981)	- 15 -
1. Parciální (fokální, lokální) záchvaty	- 15 -
2. Generalizované (konvulzivní, nekonvulzivní).....	- 18 -
3. Neklasifikovatelné epileptické záchvaty.....	- 20 -
4. Podle časové distribuce.....	- 20 -
SÉMIOLOGICKÁ KLASIFIKACE ZÁCHVATŮ (1998)	- 22 -
1. Epileptický záchvat (neklasifikovatelný).....	- 22 -
2. Paroxysmální události	- 26 -
MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE EPILEPSIÍ A EPILEPTICKÝCH SYNDROMŮ (ICEES, 1989)	- 26 -
1. Parciální, fokální epilepsie a epileptické syndromy	- 26 -
2. Generalizované epilepsie a epileptické syndromy.....	- 27 -
3. Epilepsie a epileptické syndromy bez možnosti určení, zda jsou fokální nebo generalizované	- 28 -
4. Speciální syndromy.....	- 28 -
EPILEPTICKÉ SYNDROMY PODLE VĚKOVÝCH OBDOBÍ	- 29 -
NÁVRHY NOVÉHO DIAGNOSTICKÉHO SCHÉMATU EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATŮ A EPILEPSIÍ (2001)	- 30 -
Průběh epileptického záchvatu	- 30 -
4. Patofyziologie onemocnění	- 31 -
a) <i>Inhibiční neurotransmiterový systém</i>	- 31 -
b) <i>Excitační neurotransmiterový systém</i>	- 32 -
Excitační neurotransmise a epilepsie	- 33 -
Napěťově závislé iontové kanálky	- 33 -
5. Epileptický neuron	- 34 -
Nervová buňka	- 34 -
Klidový membránový potenciál.....	- 35 -

Akční potenciál	- 35 -
Epileptický neuron	- 35 -
6. Úvaha o aplikaci patofyziologie pro možná léčebná doporučení.....	- 36 -
První generace antiepileptik.....	- 38 -
Druhá generace antiepileptik	- 38 -
Třetí generace antiepileptik.....	- 38 -
Chirurgické zákroky.....	- 39 -
7. Použitá literatura	- 40 -
8. Příloha (Metody stanovení antiepileptik v biologickém materiálu – stručný přehled)	- 42 -
Plynová chromatografie	- 42 -
Princip separace látek	- 42 -
Kvalitativní analýza	- 43 -
Kvantitativní analýza	- 43 -

1. Úvod obsahující stručnou charakteristiku onemocnění

Epileptický záchvat je vyvolán masivní spontánní synchronizovanou excitací větší populace neuronů, která vede k lokalizované nebo generalizované aktivaci motorických (křeče), senzorických (smyslové vjemy), vegetativních (např. slinění), nebo komplexních (kognitivních, emocionálních) funkcí. Za normálních okolností přenášejí mozkové buňky elektrické vzruchy dokonale regulovaným systémem. Nemocní epilepsií však zažívají okamžiky, kdy velké množství mozkových buněk je aktivováno najednou. Tento nekontrolovaný výboj má širokou paletu příznaků - od pouhého prázdného pohledu až po ztrátu vědomí provázenou křečemi. Tyto stavy se nazývají epileptické záchvaty. Ojedinelý epileptický záchvat ještě nemusí znamenat epilepsii, epileptické onemocnění je definováno opakujícími se záchvaty. Ve skutečnosti pouze čtvrtina z těch, kteří měli jeden záchvat, bude mít během tří let další epileptické záchvaty. V současné době je známo více než 20 typů epileptických záchvatů a téměř 30 epileptických syndromů.

Epileptické záchvaty mohou nastupovat lokálně, (např. v levém gyrus praecentralis - pravé nohy) tzv. parciální záchvat. Odsud se mohou rozšířit na celý gyrus praecentralis – např. tzv. Jacksonovy záchvaty. Pacient ještě nemusí ztratit vědomí (záchvat s jednoduchou symptomatologií), ale rozšíří-li se záchvat na druhou polovinu těla, pacient vědomí ztrácí (parciální záchvat se sekundární generalizací). Primárně generalizované záchvaty jsou spojeny se ztrátou vědomí (generalizovaný záchvat s komplexní symptomatologií). Určité typy záchvatů (absence) mohou také vést k izolované ztrátě vědomí, např. bez motorických symptomů.

Může se ovšem vyskytnout i epileptický záchvat, který souvisí např. s nízkou hladinou cukru v krvi (obvykle u lidí léčených s cukrovkou) nebo v rámci cévní mozkové příhody. Záchvat může vyvolat i změna hladiny minerálů v krvi. Pak se sice jedná o epileptické syndromy, nikoliv však o onemocnění epilepsií.

Epilepsie představuje nejčastější neurologické onemocnění a to jak u dospělých, tak i dětských pacientů. Vyskytuje se po celém světě bez ohledu na věk, rasu, zeměpisnou polohu a socioekonomickou strukturu. V rozvinutých zemích je incidence nových případů 24-53 na 100 000 osob za rok, prevalence je asi 4-8 / 100 tisíc. V méně rozvinutých zemích je incidence zhruba 110-190 / 100 tisíc. Obecně je incidence největší u dětí (zejména v prvních měsících života), klesá v dospělém věku a opět roste ve stáří (nad 70 let). Průměr statistik ukazuje, že asi 1-1,5 % populace trpí epilepsií. Výskyt je poněkud větší v mužské populaci. Pravděpodobně více než 50 % nemocných má parciální záchvaty, lokalizačně vázané epilepsie a epileptické syndromy se vyskytují u 50-60 % epileptické populace. Současně je třeba pamatovat na dalších asi 5% jedinců v populaci, kteří jsou v průběhu života postiženi ojedinělým epileptickým záchvatem a kteří tak nesplňují jedno z hlavních kritérií pro diagnózu epilepsie - opakování záchvatů. Především pro svou četnost tak představuje toto onemocnění v každé společnosti významný zdravotnický a současně i sociální problém.

Epilepsie (padoucnice), jako nemoc postihující lidstvo od nepaměti, byla díky dramatickému průběhu epileptických záchvatů u části postižených v popředí lékařského zájmu již od nejstarších dob. Slavný Hippokratův spis o "morbus sacer" z doby kolem roku 400 před naším letopočtem jako první podrobně pojednával o epileptickém onemocnění - "nemoci jako každé jiné". V průběhu věků však mnohdy byla epilepsie laickou i odbornou veřejností nahlížena spíše jako "morbus demoniacus" a jako s

"d'áblem posedlými" bylo s epileptiky nakládáno. Záchvaty byly dlouho považovány za trest božstev. Jedno z označení hovoří o epilepsii jako o „Herkulově nemoci“. Prvním pacientem měl být podle legend právě bájný Herkules. Chorobou trpěla celá řada velkých osobností dějin. Patřil k nim například Sokrates, Alexandr Veliký, Julius Caesar, Dante Alighieri, George Byron, Moliere, Dostojevskij, Vincent van Gogh nebo Napoleon. Náboženství vysvětlovalo epilepsii dvěma naprosto opačnými příčinami. Záchvaty byly podle jedné z interpretací známkou posednutí d'áblem, podle druhé spíše osvícení duchem svatým. Podstatu epilepsie se přitom podařilo poodhalit již ve 4. století před našim letopočtem. Jako první tehdy byla vyslovena myšlenka, že příčina epilepsie tkví v mozku. Původcem záchvatů podle této myšlenky bylo slunce, zima a vítr, které mění konzistenci mozkové tkáně.

Prakticky až dvacáté století znamenalo zásadní zlom v péči o epileptické pacienty - se zavedením racionální farmakoterapie, potvrzením účinnosti operační léčby u farmakorezistentních epileptických pacientů a definitivním vznikem epileptologie jako neurologické subspecializace. Podobně jako v jiných oborech i v klinické epileptologii můžeme v posledních zhruba deseti letech pozorovat řadu podstatných změn, které mnohdy zásadně modifikují zaběhnuté diagnostické a terapeutické postupy. Dřívější nazírání epilepsie (či přesněji epileptických syndromů), jako nemoci prakticky neléčitelné u významné části pacientů, se mění zejména se zaváděním nových antiepileptik do běžné klinické praxe a současně s renesancí epileptochirurgických terapeutických zákroků [1,2,3,5,6,7,9,10,11,30] .

Práce si klade za cíl vymezení hlavních příčin a rizikových faktorů onemocnění, všímá si klasifikace epileptických záchvatů a na základě známých patofyziologických mechanismů předkládá úvahu o možnostech léčebného ovlivnění epileptických záchvatů.

2. Příčiny a rizikové faktory epilepsie

Epilepsie má mnoho příčin, ale ve více než polovině případů je příčina epilepsie neznámá. Může být vrozená nebo získaná (způsobena úrazem, porodním traumatem, nádorem mozku, atd.). O symptomatické epilepsii mluvíme tehdy, je-li její příčina známa, u idiopatické příčina známa není, ale je velmi pravděpodobná genetická příčina, u kryptogenní epilepsie příčina sice není známa, ale předpokládají se strukturální změny. U některých lidí může vyvolat epileptický záchvat nízká hladina cukru v krvi (hypoglykemie) a nízké hladiny určitých nutričních látek, například hořčiku a vitaminů B. I u lidí, kteří epilepsii nemají, může vyvolat epileptiformní záchvat nedostatek spánku, velké množství alkoholu, stres nebo některá nemoc. Epilepsie se může objevit v každém věku, nejčastěji začíná v časném dětství a ve stáří (po 60. roce). V každém věkovém období se uplatňují jiné příčiny. V dětství jde nejčastěji o vrozené genetické dispozice. U dospělých je častěji podkladem nádor, trauma, stavy po cévních mozkových příhodách nebo alkoholismus. Příčinou také může být virový či bakteriální zánět mozku. Záchvaty se mohou objevit v akutním stádiu základního onemocnění či po delší době jako pozdní následek.

Z hlediska etiologie se dnes uvádějí základní dva okruhy příčin, které se mohou vzájemně kombinovat :

• Faktory genetické

Genetických příčin je evidentně mnoho a mohou být zakódované na více chromozomech. Popisují se tři typy dědičnosti epilepsie:

- I. Autozomálně dominantní dědičnost – nemoc se dědí v několika generacích a přenáší se z postižené osoby na potomstvo s 50 % pravděpodobností. Příznaky choroby u tohoto typu zpravidla nejsou tak těžké a začínají později než u recesivní dědičnosti. Na celulární úrovni je nacházen narušený povrch buňky (změny integrálních, ale i strukturálních proteinů, např. kolagenu) a to spíše než abnormality cytosolových enzymů. Gen může mít nedostatečnou penetraci a pak je přenášen některými potomky, aniž by se manifestovaly nějaké příznaky nemoci. Příkladem je noční frontální epilepsie s mutací genu pro nikotinový acetylcholinový receptor lokalizovaný na q-raménku 20. chromozomu.
- II. Autozomálně recesivní dědičnost – ta se může manifestovat tehdy, když obě alely na jednom lokusu jsou defektní. Proto také jsou příznaky těžší a mají ranější začátek než u dominantního typu dědičnosti. Častěji se zde objevují záchvaty i psychická retardace. V neuronech jsou častěji nacházeny enzymopatie. Téměř ve všech případech jsou oba rodiče heterozygotními přenašeči a je zde 25 % pravděpodobnost přenosu na sourozence. Příkladem je progresivní myoklonická epilepsie typu Unvericht Lundborg, kde byla nalezena mutace na chromozomu 21 q.
- III. Recesivní dědičné znaky přenášené X chromozomem – na X chromozom vázané infantilní spazmy se vyskytují pouze u mužského pohlaví, jsou spojeny s encefalopatií a léze byla lokalizována na lokus na chromozomu Xp 11.4.

Jestliže jeden z rodičů trpí epilepsií, stoupá pravděpodobnost, že dítě bude epileptik na 5 %, pokud jsou oba rodiče postiženi záchvaty, pak stoupá pravděpodobnost na 10 % - to platí pro symptomatickou epilepsii. Jde-li o tzv. idiopatickou epilepsii rodičů, pak stoupá pravděpodobnost u dětí o dalších 5 % (tj. na 10 %, eventuelně na 15 %) [1,2,3,12,30,34,40] .

Příčinami či usnadňujícími faktory - mimo genetických defektů - mohou dále být: malformace a traumata mozku (gliová jizva, resp. glióza), nádory, krvácení nebo abscesy. Také otravy (především alkohol), záněty, horečka, nedostatek spánku, otoky buňek, osmotické svrašťování buněk, hypoglykémie, hypomagnézie, hypokalcémie, ischemie nebo hypoxie. Opakovaná dráždění (např. blikající světlo) mohou vyvolat nebo usnadnit vznik záchvatu. Excitační vlivy jsou potlačovány inhibičními neurony, např. GABA-neurony. GABA je tvořena za pomoci glutamátdekarboxylázy (GD), enzymu, který potřebuje kofaktor pyridoxalfosfát (vitamin B₆), nedostatek vitamínu B₆ nebo snížená afinita enzymu pro vitamin B₆ usnadňují vznik epilepsie.

• Faktory získané (negenetické faktory)

Představují široké etiologické spektrum endogenních a exogenních nox působících v prenatálním, perinatálním či postnatálním období.

- I. Prenatální faktory postihují mozek v průběhu jeho neurogeneze a způsobují vývojové dysplázie, které jsou často příčinou epileptického onemocnění. Může se jednat o infekce či toxické látky, vědomě nebo nevědomě užívané matkou.

Jejich vlivem dochází k poruchám migrace, špatnému umístění neuronů a k jejich špatnému propojení, které se v horším případě projeví strukturální změnou mozku (často zjistitelnou na MR), později pak změnou funkční (zjistitelnou EEG, PET, SPECT). Takto postižená tkáň je náchylná k tvorbě epileptických výbojů a následné epileptogenezi s rozvojem epilepsie jako nemoci. Mezi poruchy migrace patří například pachygyrie, isencefalie, agyrie, mikropolygyrie, páskové heterotopie, zdvojený kortex, mikroskopické dysplazie. K neuroektodermální dysplazii patří tuberózní skleróza, Sturge-Weberova nemoc, meningo-encefalo-angio-neurinomatóza. Mezi tzv. ostatní malformace patří otevřené operkulum, schizencefalie, hemimegaencefalie.

- II. Perinatální faktory: nejvýznamnějším rizikem je hypoxické poškození mozku v průběhu porodu, nejvíce postihující hippokampální a temporální, méně mozečkové struktury. Méně často se objevuje mozkové krvácení, mechanické poškození při průchodu úzkými porodními cestami, poranění způsobené kleštěmi, infekce a aktuální poruchy metabolismu matky a novorozence.
- III. Postnatální faktory vyvolávají sekundární epilepsie. Nejčastější příčinou sekundárních epilepsií jsou cévní postižení mozku, nádorová onemocnění, encefalopatie (nejčastěji toxometabolické), traumata a infekční onemocnění mozku.

V časně fázi **ischemické cévní mozkové příhody** je obvyklou příčinou akutní ischemie, kdy se na vzniku epileptogenní léze podílí neuroexcitotoxické působení glutamátu. V pozdějších fázích hojení cévní příhody je dominující příčinou krvácení (resp. hemosiderin spouštějící toxický vliv glutamátu po resorpci hematomu). Následné epileptické záchvaty se objevují nejčastěji do jednoho roku po cévní příhodě. V případě **cévních malformací** se na vzniku epilepsie či epileptického záchvatu může podílet ischemie při tzv. steal fenoménu u AV zkratu, krvácení z malformace či aneuryzmatu a v neposlední řadě mechanické dráždění okolní tkáně při pulzaci abnormálně lokalizované a konfigurované cévy.

Nádorová onemocnění jsou odpovědná za 10-15 % epilepsií dospělého věku. Způsobují epileptické záchvaty poškozením mozkové tkáně, útlakem nebo naopak drážděním okolní tkáně a částečně i toxometabolicky při svém rozpadu. Pro nádory je typické, že pomalu rostoucí a převážně benigní nádory jsou podstatně více epileptogenní než rychle rostoucí maligní nádory, existuje nepřímá úměra mezi malignitou a epileptogeností nádoru. Epileptické záchvaty po operacích nádorů jsou způsobeny pooperačními jizvami, vyvolávajícími v sousedství operačního pole změny neuronálních propojení i vlastní struktury mozkové tkáně. Epileptogenně může působit i změna struktury a metabolismu mozkové tkáně po chemoterapii a radiační terapii, která samozřejmě nepostihne jen tumor, ale i více či méně okolní, do té doby zdravou, nádorem nepostíženou tkáň. Riziko je největší do 1-2 roků po operaci a asi do 5 let po ozáření.

Poranění mozku a úrazy hlavy jsou méně častou příčinou. O tom, zda se po úraze hlavy rozvine epilepsie, rozhoduje zejména závažnost poranění. Například po poranění s průnikem předmětu do lebky a mozku je riziko 30-50 %. Vysoké je též u krvácení do hlavy a zhmoždění mozku. Naproti tomu běžný úraz hlavy a otřes mozku (s bezvědomím kratším než půl hodiny) neznámá vyšší riziko rozvoje záchvatů. V každém případě preventivní podání odpovídající léčby (antiepileptika) po úrazu neovlivní to, zda se epilepsie rozvine. Záchvaty se

nejčastěji objeví v průběhu prvního roku, v 70 % do 2 let od úrazu, možný je i pozdější začátek. Pokud se záchvat objeví hned v prvním týdnu po úrazu, neznamená to vždy, že se záchvaty budou opakovat později, a ani v tomto případě nemusí být nasazena dlouhodobá léčba. Poranění mozku může způsobit z časového hlediska buď časnou nebo pozdní posttraumatickou epilepsii. Pozdní záchvaty jsou důsledkem epileptogeneze a nejde tedy o nahodilé ojedinělé záchvaty, ale epilepsii jako nemoc, která se v poškozené tkáni rozvinula. Profylaktickým podáním antiepileptik není možné potlačit rozvoj epileptogeneze, ty mohou pouze zabránit vzniku vlastního epileptického záchvatu. Mezi nádory vyvolávající epileptický záchvat patří : astrocytom (pilocytický či fibrilární), pleiomorfní xantoastrocytom, dále oligodendrogliom, gangliogliom a gangliocyto.

Epilepsie vyvolaná toxicko-metabolickým postižením mozku způsobeným požíváním alkoholu. Alkohol může působit jak mírně antikonvulzivně, tak i výrazně prokonvulzivně. Zatímco u dospívajících pacientů se mohou objevit záchvaty po požití alkoholu (často však ve spojitosti s deprivací spánku), u starších dospělých - pravidelných pijáků- mohou být epileptické záchvaty až status epilepticus vyvolány náhlou abstinencí (jde vlastně o projev „rebound“ fenomenu). Chronické požívání většího množství alkoholu způsobuje na druhé straně řadu neurologických chorob a poškození mozku, jejichž součástí bývají epileptické záchvaty.

Epileptické záchvaty se mohou vyskytnout asi u 1/3 nemocných s akutním **selháním ledvin**, u chronického selhávání je příčinou uremická encefalopatie, způsobená hypertenzí, elektrolytovým rozvratem, vysokou hladinou neodstraněných endotoxických látek, působením požitých léků a častými infekcemi.

Mezi nejčastější **metabolické změny**, způsobující epileptické záchvaty, můžeme zařadit hypoglykémii a méně epileptogenní hyperglykémii, kdy epileptické záchvaty jsou častěji parciální, zejména u starších jedinců v neketonické fázi. Z iontových změn, vyvolávajících epileptické záchvaty, jsou nejčastěji hypo- a hyperkalcémie, hypomagnézie (při poruše metabolismu elektrolytů je snížena schopnost obnovit intracelulární koncentraci draslíku a z neuronu odstranit sodík, to vede k nerovnováze iontů a k další depolarizaci membrány).

Excitabilitu neuronů a tím i proepileptický efekt mohou mít hormony. Nejdéle známý je v tomto směru efekt estrogenů. Antiepilepticky naproti tomu působí progesteron, u dětí pak kortikotropin a kortizol .

Infekční onemocnění mozku mohou rovněž vyvolat časné a pozdní projevy epilepsie. V časné fázi se jedná o akutně vzniklé epileptické záchvaty nebo následně probíhající epileptogenezi se vznikem epilepsie jako nemoci. Postinfekční epilepsie jsou charakteristické svou špatnou kompenzovatelností a léčitelností. Negativní roli při vzniku epileptického záchvatu nebo rozvoji epilepsie může hrát i očkování. Je proto vhodné načasovat očkování u nemocných s epilepsií do doby dobré kompenzace onemocnění a po dobu předpokládané postvakcinační reakce korigovat antiepileptickou medikací s ohledem na možnost dekompenzace epilepsie dané zátěží organismu očkováním [1,3,5,11,12] .

Následující faktory zvyšují u lidí riziko vzniku epilepsie:

- kojenci se záchvaty v prvním měsíci jejich života
- kojenci, kteří jsou příliš malí vzhledem na jejich vývojový stupeň
- abnormální uspořádání cév v mozku
- krvácení do mozku
- mozkové nádory
- osoby, které utrpěly zranění hlavy se ztrátou vědomí a s jedním nebo vícerymi příznaky z následujících:
 - ztráta vědomí delší než 30 minut
 - porušení paměti po úrazu
 - slabost nebo poškozená koordinace zjištěná neurologickým vyšetřením
 - zlomeniny lebky
- infekce centrálního nervového systému jako například meningitida, encefalitida
- mozková obrna
- mentální retardace
- Alzheimerova nemoc
- komplikovaný horečnatý záchvat
- cévní mozková příhoda
- nadměrné užívání alkoholu
- užívání drog
- výskyt epilepsie nebo horečnatých záchvatů v rodině
- roztroušená skleróza mozkomíšni
- záchvaty objevující se několik dní po úrazu hlavy (časné posttraumatické záchvaty) [7]

3. Klasifikace epileptických záchvatů, průběh onemocnění [1,2,3,4,6,11,15,35]

V klasifikaci epileptických záchvatů, epileptických syndromů a epilepsií panuje nejednotnost, která je dána především rutinním používáním starší popisné klasifikace epileptických záchvatů a současně řadou aktuálních poznatků z oblasti genetiky, detailních morfologických a funkčních paraklinických vyšetření, které dále upřesňují charakteristiku nemoci daného jedince a vztahu záchvatu k příčině, léčitelnosti a prognózování. Všechny tyto faktory jsou zohledněny v novější klasifikaci epilepsií a epileptických syndromů. V současné době vedle sebe existuje několik na sobě nezávislých klasifikací záchvatů (klasická, mezinárodní, sémiologická, anatomická), z nichž každá má určité přednosti a úskalí. Výhodou dnes již oficiálně neplatné klasické klasifikace je její jednoduchost a srozumitelnost. Rozlišení na velký epileptický záchvat (grand mal), malý epileptický záchvat (petit mal), fokální jacksonský a psychomotorický záchvat do určité míry vystihovalo hlavní příznaky záchvatu a mělo svůj význam i z hlediska prognostického a posudkového, na druhé straně bylo nepřesné.

Klasifikace záchvatů, vycházející z popisu klinických projevů pozorovatelných na pacientovi bez ohledu na veškeré další souvislosti, je v současné době nedostačující. Pro svou jednoduchost je však dosud v praxi hojně používána.

Klasifikace sémiologická (popisná) vychází především z hodnocení těchto hlavních komponent záchvatu : vědomí, senzorické příznaky, motorické projevy, vegetativní

příznaky. Kromě formy záchvatu je kladen důraz na somatotopickou lokalizaci a evoluci záchvatu. Předpokládá, že většina přesně popsanych a definovaných záchvatů je projevem určitého specifického epileptického syndromu a neumožňuje přesnější diferenciaci pomocí EEG křivky.

Anatomická klasifikace je využívána v předoperační diagnostice, není určena pro běžné praktické použití. Z pohledu lokalizace dělení na fokální a generalizované záchvaty není zcela logické (při předpokladu že pravděpodobně všechny záchvaty jsou primárně ložiskové). Stejně tak dělení na idiopatické (primární) a sekundární se nedá rovněž plně uplatnit, protože řada tzv. symptomatických (sekundárních) epilepsií splňuje charakteristiky epilepsií řazených do skupiny idiopatických. Dále je otázkou vhodnost termínu kryptogenní, v dřívějších klasifikacích běžně používaný, který charakterizuje epilepsie s předpokládanou, ale současnými vyšetřovacími metodami nezjistitelnou sekundaritou.

Všechna uvedená dělení a klasifikace mají své výhody a zároveň i nevýhody a zřejmě proto ještě dosud nedošlo k celosvětové shodě, která klasifikace a dělení jsou nejvhodnější.

Dalo by se tedy říct, že v současné době je oficiálně platnou a obecně užívanou klasifikací **Mezinárodní klasifikace epilepsií, epileptických syndromů a záchvatových poruch vztahených k určitým chorobám** (International Classification of Epilepsies, Epileptic Syndromes, and Related Seizure Disorders (ICEES)). Zde jsou epilepsie charakterizovány EEG změnami, etiologickými aspekty, prognózou, lokalizací epileptických změn a věkem. Tato klasifikace není uzavřena, neustále se přiřazují další, přesněji specifikované syndromy. Současně však získáváním nových genetických informací, informací z EEG monitorování a informací z nových zobrazovacích metod vede k přehodnocování struktury této klasifikace. Ve snaze o přehlednost a srozumitelnost se začíná považovat za vhodné třídění podle věku a následné potřídění podle lokalizace. Dalším kritériem by měla být prognóza.

MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATŮ (ICES, 1981)

1. Parciální (fokální, lokální) záchvaty

Pro parciální záchvaty je typické, že počáteční klinické projevy a nebo EEG změny svědčí pro začátek záchvatu v části jedné mozkové hemisféry. Dále je primárně klasifikován na základě toho, zda došlo k poruše vědomí v průběhu záchvatu či nikoliv. Pokud vědomí narušeno nebylo, záchvat se klasifikuje jako parciální simplexní. Došlo-li k narušení vědomí, pak se jedná o parciální komplexní záchvat. Porucha vědomí může být iniciálním klinickým příznakem. Simplexní parciální záchvat může rozvinout i do komplexního. Parciální záchvat se dále může rozvinout do generalizovaného motorického záchvatu. Porucha vědomí je definována jako neschopnost reagovat normálním způsobem na vnější podněty a je typicky doprovázena amnézií na toto období. Diferenciálně diagnosticky je třeba odlišit neschopnost reagovat při poruše vědomí od situace, kdy pacient nereaguje v důsledku poruchy hybnosti, afázie nebo apraxie.

1.1. Parciální záchvaty simplexní (s jednoduchou symptomatologií, bez poruchy vědomí)

1.1.1. Parciální simplexní záchvaty s motorickými projevy

Jakákoliv část těla může být zasažena fokální záchvatovou aktivitou v závislosti na místě původu záchvatu. Záchvaty mohou zůstat přísně fokální nebo se mohou šířit do sousedních kortikálních oblastí a vést tak k následnému zapojení jiných částí těla – takový záchvat je pak označován

jako jacksonský. Vědomí je obvykle zachováno, ale v případě sekundární generalizace dochází ke ztrátě vědomí. Jiné fokální motorické záchvaty mohou být verzivní s tonickým stáčením očí, hlavy nebo celého těla na jednu stranu. Je-li postižena řeč, projeví se to buď její zástavou nebo naopak vokalizací. Po skončení fokálního motorického záchvatu může vzniknout lokalizovaná paréza (tzv. Toddova paréza) přetrvávající v rozmezí několika minut až hodin. Paréza byla dříve považována za následek energetického vyčerpání v oblasti ložiska po skončení záchvatu, ale spíše jde o projev následné inhibice v oblasti ložiska. Epilepsia partialis continua označuje jednoduché parciální záchvaty s fokálními motorickými příznaky bez šíření, obvykle představované klonickými záškuby, které přetrvávají s malými nebo žádnými přestávkami po celé hodiny nebo dny. Vědomí je obvykle zachováno.

1.1.2. Parciální simplexní záchvaty se somatosenzorickými nebo speciálními senzoryckými příznaky

1.1.2.1. Parciální simplexní záchvaty se somatosenzorickými příznaky

vycházejí z těch oblastí kortexu, které slouží senzorycké funkci a jsou obvykle popisovány jako pocity píchání, mravenčení, brnění nebo jako pocit necitlivosti. Příležitostně se objevuje porucha propriocepce nebo prostorového vnímání.

1.1.2.2. Parciální simplexní záchvaty se speciálními senzoryckými příznaky

zahrnují zrakové záchvaty od záblesku světla až po strukturované vizuální halucinace, které mohou zahrnovat i osoby nebo scény. Úroveň komplexnosti vjemu záleží na tom, zda jsou do záchvatu zapojeny pouze primární zrakové oblasti nebo i oblasti asociální. Podobně jako vizuální záchvaty mohou probíhat i sluchové záchvaty po celé stupnici od jednoduchých sluchových vjemů až po komplexní vjemy, například hudbu. Rovněž se mohou objevit čichové vjemy, obvykle ve formě nepříjemných zápachů. Chuťové vjemy mohou být halucinacemi příjemných či nepříjemných chutí. Jejich charakter se mění od hrubých (slaný, kyselý, sladký, hořký) po velmi rafinované. Často jsou popisovány jako „kovové“. Závrativé příznaky zahrnují vjemy pádu do prostoru, vznášení se, rotační závrat v horizontální či vertikální rovině.

1.1.3. Parciální simplexní záchvaty s autonomními příznaky:

Např. zvracení, bledost, nucení na stolicí, pocení, piloerekce, mydriáza, inkontinence.

1.1.4. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky

1.1.4.1. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky - dysfatické

1.1.4.2. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky - dysmnestické.

V těchto záchvatech se objevují deformované paměťové zkušenosti, například poruchy časové orientace, snové stavy, retrospektivní útržkovité pocity nebo vnímání. V některých jako by již existovala předchozí zkušenost, což se označuje jako *déjà vu*, jindy naopak jako by dřívější zažitá vjemy nebyly prožity, což se označuje jako *jamais vu*. Když se hovoří o sluchových zážitcích, jsou označovány jako *déjà entendu* nebo *jamais entendu*.

- 1.1.4.3. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky – kognitivní poruchy
Zahrnují snové stavy, pocity neskutečného – derealizace, lhostejnosti nebo depersonalizaci.
- 1.1.4.4. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky – afektivní symptomatologie.
Během záchvatu vnímají někdy pacienti pocit mimořádné slasti, nebo naopak nepříjemný pocit, dále strach, úzkost, někdy intenzivní deprese a pocity provinění či odmítnutí. Občas se objevuje zloba nebo hněv, ale na rozdíl od výbuchů hněvu je epileptická zloba očividně nevyprovokovaná a rychle mizí. Nejčastějším příznakem je strach nebo děs, vzniká náhle, obvykle nevyprovokovaně a může rychle odeznít.
- 1.1.4.5. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky – iluze:
Mají podobu zkreslených vjemů. Mohou se objevit polyoptické iluze, například monokulární diplopie, distorze velikosti (mikropsie nebo makropsie) nebo distorze vzdálenosti. Podobně se lze setkat s deformacemi zvuku včetně mikroakuzie nebo makroakuzie. Může se objevit zvláštní typ depersonalizace – pocit jakoby osoba stála mimo své tělo nebo také změněné vnímání velikosti či hmotnosti částí.
- 1.1.4.6. Parciální simplexní záchvaty s psychickými příznaky – strukturované halucinace
Halucinace jsou falešné vjemy bez odpovídajícího vnějšího podnětu a mohou nepříznivě ovlivňovat somatosenzorické, zrakové, sluchové, čichové nebo chuťové smysly. Jestliže záchvat vznikne v primární receptivní oblasti, halucinace budou svým charakterem spíše elementární, primitivní. U některých záchvatů postihujících oblasti zrakových nebo sluchových asociací se objevují komplexní halucinace, které mohou mít podobu scénérie, osob, pronášených vět nebo hudby.

1.2. Parciální záchvaty s komplexní symptomatologií

U pacientů se mohou objevit během záchvatů změny v chování – automatismy. Automatismy jsou popisovány jako více či méně koordinovaná, eupraktická nebo dyspraktická, bezděčná motorická aktivita vyskytující se ve stavu zastření vědomí buď v průběhu epileptického záchvatu, nebo po něm a obvykle je následována amnézií na danou událost. Automatismy mohou být pokračováním aktivity, která probíhala bezprostředně před začátkem, nebo jsou naopak novou aktivitou rozvinutou v souvislosti s iktální poruchou vědomí. Z hlediska symptomatologie se rozlišuje několik typů automatismů : oroalimentární (žvýkání, polykání), mimikry vyjadřující emocionální stav subjektu během záchvatu (obvykle strach), gestikulační (hrubé nebo elaborované, zaměřené vůči subjektu nebo jeho okolí), ambulatorní, řečové.

1.2.1. Parciální záchvaty s komplexní symptomatologií s iniciálními jednoduchými příznaky a následnou poruchou vědomí

1.2.1.1.– s jednoduchými parciálními znaky a následnou poruchou vědomí

1.2.1.2.– s automatismy

1.2.2. Parciální záchvaty s komplexní symptomatologií s iniciální poruchou vědomí

1.2.2.1.– pouze s poruchou vědomí

1.2.2.2.– s automatismy

1.3. Parciální záchvaty přecházející v generalizované

1.3.1. *Simplexní parciální přecházející v generalizované*

1.3.2. *Komplexní parciální přecházející v generalizované*

1.3.3. *Simplexní parciální přecházející v komplexní parciální a pak v generalizované*

2. Generalizované (konvulzivní, nekonvulzivní)

U těchto záchvatů první klinické změny naznačují zapojení obou hemisfér již od samého počátku. Vědomí bývá narušeno a tato porucha může být vůbec prvním projevem. Motorické manifestace jsou bilaterální a stejně tak i iktální EEG vzorce.

2.1. Absence

Hlavním rysem nástupu absencí je její náhlý vznik, přerušování probíhajících aktivit, prázdný strnulý pohled, někdy krátké stočení očí vzhůru. Pokud pacient hovoří, řeč se zpomalí nebo přeruší; pokud chodí, ochromeně se zastaví; pokud jí, přestane žvýkat. Pacient obvykle nereaguje, když na něj ostatní mluví. U některých pacientů však naopak záchvaty přestanou, pokud na ně někdo promluví. Záchvaty trvají od několika sekund do půl minuty a skončí většinou stejně rychle, jak začaly.

Charakteristika EEG : Interiktálně je základní aktivita obvykle normální s generalizovanými výboji pravidelných a symetrických SW nebo PSW komplexů. Iktálně pravidelné a symetrické generalizované výboje 3 Hz, ale mohou to být i komplexy SW 2-4 Hz nebo PSW komplexy.

2.1.1. Absence

2.1.1.1. Absence pouze s poruchou vědomí

Absence, při níž se nevyskytuje žádná motorická aktivita

2.1.1.2. Absence s mírnou klonickou složkou

Během absence se objeví někdy téměř nezatelné klonické pohyby očních víček, úst nebo jiných svalových skupin. Jindy může být tento projev výrazný až po generalizované myoklonie. Pacient může upustit i předmět držený v ruce.

2.1.1.3. Absence s atonickou složkou

Zde může dojít k oslabení tonu, různých svalových skupin, což může vyvolat sklonění hlavy, pokles rukou, ve vzácných případech až pád.

2.1.1.4. Absence s tonickou složkou

Během záchvatu se objeví tonické svalové kontrakce, které vedou ke zvýšení svalového tonu. Pokud pacient stojí, může být hlava tažena dozadu a trup se může prohnout do oblouku. To může vést k retropulzi a pádu.

2.1.1.5. Absence s automatismy

Zahrnuje komplexní pohyby objevující se během absence. Může jít o olizování rtů a polykání, mačkání šatů nebo i bezcílnou chůzi. Automatismy jsou v některých případech jen nepatrné a při zběžném pohledu je okolí ani nezaznamená. Často se vyskytují smíšené formy absencí.

2.1.1.6. Absence s autonomní složkou

2.1.2. Atypické absence

2.1.2.1. – s výraznější atonií

2.1.2.2. – bez náhlého začátku a nebo konce

EEG : Interiktálně je základní aktivita obvykle abnormální, výboje komplexy

SW nebo hroty jsou často nepravidelné a asymetrické. Iktálně se mohou objevit nepravidelné SW komplexy, rytmická rychlá aktivita nebo jiné paroxysmální aktivity. Abnormality jsou bilaterální, ale často nepravidelné a asymetrické.

2.2. Myoklonické záchvaty

Myoklonické záchvaty jsou náhlé, krátké kontrakce, které mohou být omezeny na obličej, trupu nebo jednu či více končetin nebo i na jednotlivé svaly či skupiny svalů. Myoklonické křeče se mohou rychle opakovat v sériích nebo jsou relativně izolované. Mohou být akcentovány volním pohybem (akční myoklonus). Epileptický myoklonus je projevem zvýšené excitability sensorického nebo motorického kortexu, může být spontánní, akční nebo reflexní. Typický kortikální myoklonus se šíří rostrokaudálně (odshora dolů), to znamená, že kraniální (pletencové) svaly se klinicky projevují nejdříve. Může být pozitivní (projeví se záškubem) nebo negativní (projeví se svalovým ochabnutím) s trváním v průměru 30-50 milisekund. Nutno mít na paměti, že ne všechny myoklonie jsou epileptického původu.

EEG : Generalizované výboje nepravidelných SW nebo PSW komplexů, může být i rychlá nízkovoltážní aktivita. Výboje jsou bilaterální, ale často nepravidelné, někdy poněkud asymetricky vyjádřené.

2.3. Klonické záchvaty

Generalizované konvulzivní záchvaty občas postrádající tonickou složku a jsou charakterizovány opakovanými klonickými křečemi. V průběhu záchvatu často narůstá amplituda záškubů současně s jejich klesající frekvencí. Postiktální fáze je obvykle krátká. Některé generalizované konvulzivní záchvaty začínají klonickou fází a přecházejí do fáze tonické a poté opět do fáze klonické, což vede k tzv. klonicko-tonicko-klonickému záchvatu.

EEG : Interiktálně výboje SW nebo PSW, iktálně vícečetné hroty o frekvenci 10 Hz i vyšší následované pomalými vlnami.

2.4. Tonické záchvaty

Jsou charakteristické náhlým hypertonem kosterního svalstva celého trupu hlavy i končetin. Vznik generalizované tonické křeče je obvykle spojen s náhlým pádem a možností poranění, protože současně nastupuje i hluboká porucha vědomí. Dojde-li ke kontrakci dýchacích svalů je pacient cyanotický, bývá pomočen. Charakter tonického generalizovaného záchvatu může být flekční, extenční nebo smíšený. U protrahovaného tonického záchvatu dochází k adverzi a stočení trupu, je menší tendence k pádu a pomalejší nástup poruchy vědomí. Většinou je doprovázen neurologickým deficitem.

EEG : Iktálně nízká a postupně se zvyšující voltáž rychlé rytmické aktivity s klesající frekvencí. Interiktálně výboje ostrých a pomalých vln, někdy asymetrické, pozadí často abnormální.

2.5. Tonicko-klonické záchvaty

Generalizované záchvaty, s nimiž se setkáváme nejčastěji, nazýváme jako „grand mal“. Při iniciální tonické kontrakci svalů, do níž se zapojí i svaly dýchací, se objeví výkřik nebo zasténání, pak následuje asi 30-40 sekund trvající tonická fáze a asi minutu trvající klonická fáze. Pokud pacient stojí, upadne v tonické křeči na zem. Během tonické kontrakce nemůže pacient dýchat a typicky se objeví cyanóza. Tato tonická fáze přechází postupně do generalizovaných klonických konvulzí, které trvají různě dlouho. Může dojít k pokousání jazyka a k inkontinenci. Na konci tohoto stadia nastává hluboké dýchání a všechny svaly se uvolní, pacient zůstává v bezvědomí po proměnlivou dobu.

EEG : V něm předchází krátký úsek generalizované deprese mozkové aktivity vysokou hrotovou aktivitu o frekvenci 10-20 Hz (v klinickém obraze tomu odpovídá generalizovaná křeč s opistotonem díky hyperaktivitě kmenové retikulární aktivační formace). Klonická fáze je doprovázena generalizovanými komplexy hrot-vlna o frekvenci 6-8 Hz postupně klesající ke 2 Hz (v klinickém obraze najdeme klony, jejichž důsledkem je mimo jiné inkontinence, cyanóza z porušené mechaniky dýchání, areaktivní mydriáza, pocení, slinění, šlachosvalová areflexie, hypertenze, tachykardie). Postupně mizí ostrá komponenta, zůstávají vysoké delta vlny, po ukončení záchvatu pozorujeme difuzní oploštění, které koreluje s komatózním stavem. Z elektrofyziologického hlediska jde o refrakterní fázi po generalizované supramaximální výbojové aktivitě při záchvatu.

Na stav má pacient amnézii. Někdy následuje zmatenost, cefalea, difusní svalové bolesti. Takto byl popsán klasický „GM-grand mal“. Většina generalizovaných tonicko-klonických záchvatů je však sekundární. Jsou modifikovány terapií a okolnostmi vzniku v závislosti na primární příčině (metabolicky, toxicky podmíněné), a proto nemají stejný průběh ani stejný EEG korelát. Několik dní před tímto generalizovaným záchvatem se může objevit předrážděnost, psychické změny a občasné myoklonie (včetně EEG korelátu). Samotnému záchvatu může předcházet aura jako krátký projev kortikální iritace, následovaná generalizací epileptické aktivity. Tato aura může být podstatná pro hledání primárního ložiska, mozkové léze, stejně jako postparoxysmální změny v smyslu Toddovy parézy, poruchy řeči a podobně. Každý epileptický záchvat má ložiskový počátek. Záleží na tom, zda je v oblasti talamu či retikulární formace („centrencefalické“, kdy fokální počátek nejspíše nepostřehneme), nebo kortikální, kdy bude předcházet více či méně dlouhá specifická aura. Typické grand mal záchvaty nesouvisejí s věkem.

2.6. Atonické záchvaty

Dostavuje se náhlý pokles svalového tonu, který může být fragmentární a může vést pouze k poklesu hlavy s uvolněním čelisti, poklesem končetiny nebo až k celkové ztrátě svalového tonu s pádem. Díky pomalejší progresi vzniká menší riziko poranění než u tonického generalizovaného záchvatu, přítomna je různě dlouhá porucha vědomí. Tím se atonický záchvat jednoznačně odlišuje od kataplexie (nemá ztrátu vědomí).

EEG : Iktálně výboje PSW nebo oploštění aktivity, případně nízkovoltážní rychlá aktivita, interiktálně PSW.

3. Neklasifikovatelné epileptické záchvaty

Tato kategorie zahrnuje všechny záchvaty, které nelze klasifikovat kvůli nedostatečným nebo neúplným údajům. Zahrnuje také některé záchvaty, které svou povahou nezapadají do výše uvedených kategorií.

4. Podle časové distribuce

4.1. Opakované epileptické záchvaty

4.1.1. *Nepravidelné, nečekané, bez jasné provokace*

4.1.2. *Cyklicky v pravidelných intervalech*

4.1.3. *Reflexní, provokované nesenzorickými faktory*

4.2. Velmi časté nebo prolongované –status epilepticus

Epileptický status se může vztahovat ke všem zmíněným epileptickým záchvatům. Jde vlastně o nakupení řady (až několik desítek) záchvatů, mezi

nimiž se nemocný neprobírá k vědomí nebo je velmi oblouzený. Uvádí se, že více než sto záchvatů za den mívá letální konec. Podle Mezinárodní klasifikace je definován jako „záchvat trvající více než 30 minut nebo intermitentní záchvaty trvající více než 30 minut, mezi nimiž nemocný nenabude vědomí“.

4.2.1. Generalizovaný

4.2.1.1. Tonicko klonický

Jednotlivé záchvaty mohou mít stejnou strukturu jako např. GTCS. Po určitém počtu paroxysmů vzniká hypertermie, hypoglykémie, centrální anoxie, tachykardie, tachypnoe, kardiovaskulární hypotenze. Většinou jsou popisovány dvě fáze záchvatu. Výše uvedené charakterizuje první fázi, druhá fáze je charakteristická prolongovaným kómatem s různými klinickými projevy (třesem prstů, svalů trupu, končetin při vyšším svalovém tonu, difúzními myokloniemi a dalšími opakovanými záchvaty bez návratu vědomí). Mozkové poškození je dáno přímým poškozením mozkové tkáně prolongovanými extrémními neuronálními výboji, které jsou provázeny biochemickým vyčerpáním. Jde tedy o místní metabolické změny, které mohou vést až k nekróze. Proto je třeba léčit nejen křeče, ale i – pokud možno – odstranit EEG abnormality. Mortalita je až 10% , status postihuje asi 3% epileptiků. EEG během záchvatu je typické, samotný záchvat je provázen generalizovanou epileptickou aktivitou jako při jednotlivém záchvatu a je následován areaktivní bilaterální synchronní theta a delta aktivitou a difúzním oploštěním, někdy výboji komplexů hrot-vlna. V laboratorních hodnotách krve se zvyšuje zbytkový dusík (především urea stoupá až trojnásobně), objevuje se leukocytóza. Alkalická rezerva klesá, glykémie velmi kolísá. Začátek statu může být někdy spojen s jakousi metabolickou hyperkompenzací, neurony jsou hyperpolarizovány se zvýšeným obsahem kalia. Jestliže status pokračuje, pak dochází k metabolické dekompenzaci, neurony jsou depolarizovány, natrium zvýšeně vstupuje do intracelulárního prostoru. Causa mortalis bývá edém mozku nebo srdeční adynamie. Někdy nastane exitus i několik hodin po skončení kómatu.

4.2.1.2. Tonický

Vyskytuje se především u dětí a dospívajících. Záchvaty jsou podobné klasickému grand mal, ale je zde přítomna pouze tonická složka. Většinou je doprovázen vegetativními poruchami, které někdy vedou ke smrti v důsledku asfyxie a kolapsu. Tento status trvá déle než klasický, může to být i řadu dní. Často postihuje nemocné s komorbiditou encefalopatie s epilepsií, nejčastěji Lenox-Gastautovým syndromem.

4.2.1.3. Myoklonický

Projevuje se typickými několik hodin trvajících myoklonickými záškuby především horních končetin s příslušným EEG korelátem.

4.2.1.4. Unilaterálních křečí

Tento stav se rozvíjí hlavně u dětí, u chlapců, trvá 2-5 dní. Jediný záchvat trvá v průměru 10 minut. V EEG jsou patrné nad kontralaterální hemisférou vysoké delta vlny, nad druhou nízké delta vlny synchronní. Odehrává se většinou u HHE syndromu (hemiplegie, hemikonvulze, epilepsie). Často je vyprovokován

záněty, jako jsou otitidy, katary dýchacích cest apod.

4.2.1.5. Absencí

Objevuje se u dětí do 10 let, není rozdíl v pohlaví. Postižený je jakoby v mráкотném stavu, také se projevuje negativismem, apatií, autizmem, dezorientací, zmateností. Děti jsou proto často považovány za neposlušné, nepozorné, neochotné spolupracovat. Spíše až dospělí se dostávají primárně na psychiatrii, kde EEG vyšetření prokáže pravý původ potíží. V záznamu je patrná kontinuální epileptická aktivita rytmických generalizovaných komplexů hrot-vlna 3 Hz (výjimečně 1-3 Hz) s maximem amplitudy nad frontální oblastí.

4.2.2. *Parciální*

V případě temporální lokalizace je klinický projev podobný jako u statu absence, kdy nemocný je amentní, bradypsychický nebo naopak neklidný, zmatený, jedná více méně nesmyslně automaticky. V případě, že záchvat probíhá delší dobu, může mít i komplexní charakter, projevující se např. cestováním či atypickou tvůrčí aktivitou. Někdy je tento status ukončen generalizovaným tonicko-klonickým záchvatem. V EEG může být patrná pravidelná, rytmická, většinou generalizovaná theta až delta aktivita s bitemporálním maximem amplitudy, někdy ale jen netypická difúzně plošší areaktivní křivka a to zejména v případě ložiska v hlubokých či mediobazálních strukturách hemisfér. U ložisek v jiných oblastech mozku (parietální, frontální atd.) dominuje v klinickém obrazu symptomatika charakteristická pro danou lokalitu (fokální motorický, senzitivní, sensorický status). Takto lokalizované záchvaty i staty nemusí vždy nutně nemocného zásadně obtěžovat a ohrožovat.

SÉMIOLOGICKÁ KLASIFIKACE ZÁCHVATŮ (1998)

Sémiologická klasifikace záchvatů není oficiální klasifikací. Používá se však v řadě epileptologických center zejména k popisu iktální semiologie při video-EEG vyšetření, protože umožňuje snadný popis záchvatů i v běžné klinické praxi.

1. Epileptický záchvat (neklasifikovatelný)

Tento termín lze použít výjimečně tehdy, jsme-li přesvědčeni, že epizoda má epileptický původ, ale nelze ji nijak blíže specifikovat.

1.1. *Aura*

Auru charakterizují subjektivně pociťované iktální vjemy, které mají senzorické, psychosenzorické nebo prožitkové rysy. Skutečný epileptický původ může být objektivizován nálezem iktálního korelátu v EEG během aury nebo v případě, kdy aura přejde do jiného typu záchvatu.

1.1.1. *Somatosenzorická aura*

Skládá se z abnormálních somatosenzorických pocitů, většinou parestézií, které jsou omezeny na přesně definovanou část těla.

1.1.2. *Zraková (vizuální) aura*

Obyčejně je popisována jako záblesk nebo někdy jako temné skvrny a je vyjádřením aktivace vizuálního kortexu epileptickou aktivitou. Vizuelní aury obvykle zasahují kontralaterální zrakové pole, ale někteří pacienti popisují zrakové fenomény přímo ve středu zorného pole. Iktální slepota může být odrazem zrakové aury, ale může se také objevit jako postiktální

fenomén po jeho skončení. Složitěji strukturované zrakové halucinace nebo iluze zahrnují například vidění objektů, zvířat a lidí nebo zkrácení jejich obrazu a jsou často spojeny s dalšími poruchami vnímání – např. pocit narušení známosti viděného či slyšeného nebo s komplexními sluchovými či jinými iluzemi. Jako samostatná zraková aura by měly být klasifikovány jen v případě, pokud je zraková halucinace nebo iluze jednoznačně dominantním příznakem aury. Pokud tomu tak není, pak by měly být klasifikovány jako aura psychická.

1.1.3. Sluchová aura

Skládá se ze sluchových halucinací a je obvykle popisována jako „zvuk“. Sluchové halucinace nebo iluze se často vyskytují společně s jinými komplexními poruchami vnímání – s pocitem již viděného, slyšeného, s komplexními zrakovými halucinacemi či iluzemi. Jsou klasifikovány jako sluchová aura pouze tehdy, jsou-li sluchové vjemy dominantní. Při propojení s ostatními poruchami vnímání jsou hodnoceny jako psychická aura. Občas se vyskytující komplexní sluchové halucinace, jako např. hlasy nebo melodie, jsou přisuzovány aktivaci temporálního asociačního neokortexu.

1.1.4. Čichová aura

Čichová aura je relativně vzácná. Pacienti obvykle popisují svůj vjem jako zvláštní nepříjemný pach, tzv. unciformní krize. Podobně jako zrakové a sluchové pseudohalucinace a iluze mohou být čichové aury spojeny s dalšími poruchami vnímání.

1.1.5. Chuťová aura

Týká se často odlišného vnímání chuti, které je proto velmi obtížně popsitelné a může být vnímáno jako nepříjemné.

1.1.6. Vegetativní (autonomní) aura

Může se projevit např. pocitem bušení srdce, dušností, návalu horka nebo pocení. Jako vegetativní jsou klasifikovány jen tehdy, pokud jsou pociťovány pouze pacientem a nejsou tedy objektivně prokazatelné.

1.1.7. Abdominální aura

Pacientem je popisována jako nepříjemný pocit s maximem v oblasti žaludku (epigastria). Vyskytuje se často s dalšími autonomními symptomy, jako je nauzea apod.

1.1.8. Psychická aura

Je tvořena zvláštními pocity, kdy pacient vnímá vnitřní nebo vnější svět v pozměněné podobě. Do této kategorie patří typicky uváděné aury, jako jsou narušení pocitu známosti, pocity již prožitého, viděného atd.. Tyto aury jsou charakterizovány pocitem, že objekty, situace nebo události jsou prožívány jako dobře známé, nebo naopak cizí, ačkoli pacient chápe, že jsou nereálné a neobvyklé. Často pacient uvádí jako součást psychické aury pocit úzkosti nebo strachu. Někdy se současně objevují komplexní sluchové, zrakové nebo jiné halucinace a iluze (viz rovněž výše).

1.2. Vegetativní (autonomní) záchvaty

Vyskytují se vzácně a vodítkem je většinou zřetelný iktální vzorec v EEG. Při nich je pouze ovlivněn autonomní systém a projevují se příznaky, jako např. tachykardie nebo zblednutí v průběhu vlastního iktu. Tento typ záchvatů lze diagnostikovat buď pomocí polygrafického záznamu (EKG, EEG, měření krevního tlaku atd.), nebo přímou aspekci.

1.3. Dialeptické záchvaty

Charakterizuje je epizoda s poruchou vědomí, během níž není pacient vůbec schopen reagovat na vnější podněty a nebo na ně reaguje jen v omezené míře. Dialeptické záchvaty musí doprovázet alespoň částečná amnézie. Mohou se vyskytovat u generalizovaných i fokálních epilepsií a jsou sem zahrnovány záchvaty typu absence, atypické absence, frontální absence, temporální pseudoabsence apod.

Typické dialeptické záchvaty jsou krátké epizody s náhlým začátkem a koncem, které bývají sdruženy jen s minimálními motorickými projevy (mrkání, nevýrazné záškuby, nevýznamné pohyby rukou). Jsou charakteristické zejména pro idiopatickou generalizovanou epilepsii s absencemi.

1.4. Motorické záchvaty

Charakterizovány jsou dominancí pohybových projevů. Při některých se vyskytují nepřirozené pohyby a pozice těla odlišné od fyziologických pohybů pro jejich nepřirozenou rychlost, časovou následnost nebo polohu (např. klonus, dystonie atd.). U jiných záchvatů je to výsledná motorická aktivita podobná fyziologickým pohybovým vzorcům, ale objevuje se v neadekvátní situaci (např. automatismy)

1.4.1. Simplexní motorické záchvaty

Jsou charakterizovány jednoduchými motorickými fenomény, většinou nepřirozenými pohyby. Výrazem „simplexní“ je výjimečně vyjádřena relativní jednoduchost pohybového vzorce, nikoli úroveň zachování vědomí.

1.4.1.1. Myoklonické záchvaty

Skládají se z náhlých svalových záškubů krátkého trvání (do 200 – 400 ms), které se rytmicky neopakují. Mohou být bilaterální nebo i unilaterální.

1.4.1.2. Tonické záchvaty

Jsou charakterizovány trvalou kontrakcí (většinou trvají déle než 3 s) jedné nebo více svalových skupin vedoucí k tonickému stahu. Tonické záchvaty postihují svalové skupiny buď izolovaně, nebo na obou stranách těla současně a to buď symetricky nebo asymetricky. Tonické záchvaty jednostranné nebo bilaterální asymetrické se vyskytují u pacientů s fokální epilepsií, vědomí nemusí být u těchto záchvatů postiženo.

1.4.1.3. Epileptické spazmy

Jedná se o svalové kontrakce různého trvání, jež dominantně postihují axiální svalstvo.

1.4.1.4. Klonické záchvaty

Sestávají se z více či méně pravidelných opakujících se krátkých kontrakcí různých svalových skupin s frekvencí mezi 0,2 – 5 Hz.

1.4.1.5. Tonicko-klonické záchvaty

Jsou charakterizovány typickou posloupností tonické kontrakce celého těla plynule přecházející do fáze s klonickým kontrakcemi. Na počátku takového záchvatu se objevuje tonický stah všech končetin, který později přechází do rytmických záškubů, jejichž frekvence se postupně zpomaluje současně se zvyšující amplitudou. Porucha vědomí nastupuje vždy již v úvodní tonické fázi.

1.4.1.6. Verzivní záchvaty

Během těchto záchvatů má pacient buď jen konjugovaný pohyb očí, nebo stáčí i hlavu a někdy i celé tělo k jedné straně. Pouze pohyb,

který je dotažený do krajní polohy a nadále přetrvávající, nucený a nepřírozený, lze klasifikovat jako verzi. Počáteční laterální deviace očí může být sakadická, později přecházející v tonický stah.

1.4.2. Komplexní motorické záchvaty

Jsou charakterizované komplexními pohybovými vzorci – automatismy, které simulují přirozené pohyby, ale objevují se v neadekvátní situaci. Jsou rozděleny do dalších tří typů podle dominujícího motorického projevu. Výrazem „komplexní“ je zde vyjádřena relativní složitost pohybového vzorce, nikoli úroveň poruchy vědomí.

1.4.2.1. Hypermotorické záchvaty

Charakterizuje je komplexní posloupnost pohybů, která postihuje zejména trup a proximální svalstvo končetin. Tyto pohyby jsou často nucené, vypadají bizarně a jsou prováděny ve velké rychlosti. Vědomí může být zachováno. Často se pohyby stereotypně opakují a vytvářejí dojem činnosti, např. šlapání. Tento typ záchvatu se častěji vyskytuje u pacientů s epilepsií frontálního laloku. Negativní nález na EEG a bizarní vzhled těchto záchvatů při zachovaném vědomí může vést někdy i k chybné diagnóze tzv. psychogenních neepileptických záchvatů.

1.4.2.2. Automotorické záchvaty

Typickým projevem při těchto záchvatech jsou oroalimentární automatismy, jako žvýkání, olizování rtů, polykání a mlaskání, dále automatismy rukou, jako je osahávání nebo chytání. Tento typ záchvatu se klasicky vyskytuje u pacientů s epilepsií temporálního laloku a v podobném smyslu se tradičně využívá pojem „psychomotorický záchvat“. Výjimkou mohou být záchvaty u pacientů s temporální epilepsií v řečově nedominantní hemisféře.

1.4.2.3. Gelastické záchvaty

Hlavním rysem těchto záchvatů je iktální smích. Ten je ale obvykle pouze stereotypní karikaturou normálního smíchu. Často se vyskytují u pacientů s hypotalamickou ložiskovou lézí, např. u hypotalamického hamartomu.

1.5. Speciální záchvaty

Zahrnují záchvaty charakterizované tzv. „negativními“ znaky. Obecně mají inhibiční vliv na motorickou nebo kognitivní aktivitu.

1.5.1. Atonické záchvaty

Jsou charakterizovány náhlou ztrátou svalového tonu, která vede k poklesu hlavy nebo části těla, případně k pádu („head drops“, „drops attacks“). Atonické záchvaty jsou většinou generalizované, nicméně byla popsána i fokální atonie postihující pouze části těla jako „iktální paréza“ nebo „inhibiční záchvat“.

1.5.2. Astatické záchvaty

Jejich hlavním rysem jsou epileptické pády. Ty mohou vznikat jako následek atonických, myoklonických nebo tonických záchvatů. U většiny pacientů však polygrafické studie nejsou dostupné a patogeneze pádu tak zůstává neobjasněna.

1.5.3. Hypomotorické záchvaty

Dominantní klinickou manifestací záchvatu je výrazná redukce nebo úplné vymizení motorické aktivity, aniž při tom lze otestovat úroveň vědomí. O takových záchvatech mluvíme pouze v případě, kdy není možné otestovat

úroveň vědomí pacienta v průběhu nebo po skončení záchvatu, např. u novorozenců a těžce mentálně retardovaných pacientů.

1.5.4. *Akinetické záchvaty*

Jsou charakterizovány neschopností vykonávat volní pohyby. Vědomí během tohoto typu záchvatu není porušeno.

1.5.5. *Negativní myoklonické záchvaty*

Vznikají při krátkém přerušení tonické svalové aktivity následkem epileptického výboje. Jsou také označovány jako epileptický negativní myoklonus. Patogeneze pohybu spočívá ale v krátké ztrátě svalového tonu, nikoli ve svalové aktivaci charakteristické pro záchvat myoklonický. Záchvat je klonicky vyjádřen pouze během svalové aktivity a nemůže se tedy objevit v klidovém stavu.

1.5.6. *Záchvaty s afázií*

Pro tyto záchvaty je charakteristická neschopnost mluvit nebo rozumět řeči během záchvatu. Vědomí je přitom zachováno.

2. Paroxysmální události

Jsou to záchvaty, u kterých po zhodnocení předpokládáme neepileptický původ. Takové události jsou běžněji označovány jako „neepileptické záchvaty“ nebo nepřesně „pseudozáchvaty“. Jejich původ může být somatický nebo psychogenní.

MEZINÁRODNÍ KLASIFIKACE EPILEPSIÍ A EPILEPTICKÝCH SYNDROMŮ (ICEES, 1989)

Podobně jako předchozí mezinárodní klasifikace dělí i tato záchvaty na dvě hlavní skupiny : parciální epilepsie a epileptické syndromy a generalizované epilepsie a epileptické syndromy. Zároveň - zásadně dle etiologie - rozlišuje epilepsie a epileptické syndromy symptomatické a idiopatické. Pojem symptomatický znamená, že epilepsie nebo syndrom má přesně definovanou, známou příčinu. Pojem „idiopatický“ představuje ty epilepsie a syndromy, jejichž etiologie není známa a je pravděpodobný genetický, respektive dědičný podklad onemocnění. Idiopatické epilepsie a syndromy v této klasifikaci jsou charakterizovány mimo jiné věkově vázaným počátkem, klinickými a encefalografickými charakteristikami, které jsou více či méně specifické pro daný typ epileptického syndromu. Dále se zde používá pojem „kryptogenní,“ kdy epilepsie nebo syndrom má pravděpodobně „symptomatickou“ příčinu, ta ale není známa.

1. Parciální, fokální epilepsie a epileptické syndromy

1.1. *Idiopatické (věkově vázaný počátek)*

- Benigní epilepsie s rolandickými nebo centroporálními hroty (BERS, BECTS)

Poměrně častý věkově vázaný epileptický syndrom klinicky se projevující především záchvaty s motorickou symptomatikou, možné jsou i sekundárně generalizované záchvaty. Prognóza syndromu je dobrá, většina pacientů nevyžaduje antiepileptickou léčbu.

- Dětská epilepsie s okcipitálními záchvaty

V současné době označovaná jako benigní dětská okcipitální epilepsie. Má dvě formy, časnou a pozdní („early-onset“ a „late-onset“).

- Primární „reading“ epilepsie (tzn. epilepsie provokovaná čtením)
V současné době se do této skupiny řadí epilepsie s reflexní složkou, záchvaty jsou vyvolávány specifickými stimuly(vizuální, muzikogenní, somatosenzorické a další).
- Autozomálně dominantní noční frontální epilepsie (ADNFLE) a familiární temporální epilepsie

1.2. *Symptomatické*

- Chronická progresivní epilepsia partialis continua (Koževnikovův syndrom)
- Syndromy charakterizované specifickými vyvolávajícími faktory
Do této skupiny nejsou ještě zařazeny parciální epilepsie sekundární etiologie se vztahem k určité specifické oblasti mozku. K tomuto upřesnění vedl rozvoj zobrazovacích metod, zejména magnetické rezonance, v posledních 15 letech, umožňující zobrazení velmi diskrétních epileptogenních lézí.

1.3. *Kryptogenní*

- Podle anatomické lokalizace:
 - *Epilepsie temporálního laloku*
 - *Epilepsie frontálního laloku*
 - *Epilepsie parietálního laloku*
 - *Epilepsie okcipitálního laloku*
 - *Koževnikovův syndrom*
 - *Bi- a multilobární epilepsie*

Koncový mozek se skládá ze 2 polokoulí a každá z nich obsahuje 4 laloky (čelní, temenní, týlní, spánkový). Každý z těchto laloků má „na starosti“ určitou funkci. Jednoduše lze říci, že čelní lalok zodpovídá za řeč, myšlení a pohyb končetinami, spánkový za sluch, paměť, rozumění řeči, temenní za vnímání dotyků a orientaci v prostoru, týlní za zrakové vnímání. Vlastní nervové buňky jsou zčásti umístěny na povrchu, který se nazývá mozková kůra.

Zjednodušeně lze též říci, že podle toho, ve které části mozku se abnormální elektrická aktivita objeví, mohou vznikat dané příznaky. Například v oblasti týlního laloku se mohou před záchvatem anebo v průběhu záchvatu objevovat záblesky nebo jiné zrakové vjemy, v oblasti temenního laloku pocity brnění, v oblasti čelního laloku záškuby končetin, což souvisí s abnormální aktivitou těchto struktur v době před anebo v průběhu vlastního záchvatu.

2. **Generalizované epilepsie a epileptické syndromy**

2.1. *Idiopatické (s věkově vázaným počátkem)*

- Benigní idiopatické novorozenecké křeče (BINNC)
- Benigní familiární novorozenecké křeče (BFNNC)
- Benigní myoklonická epilepsie (BME)
- Dětská epilepsie s absencemi (CAE), dříve pyknolepsie
- Juvenilní epilepsie s absencemi (JAE)
- Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)
- Myoklonicko-astatická epilepsie (MAE, Dooseho syndrom)
- Epilepsie s generalizovanými tonicko-klonickými záchvaty po probuzení (GMA)
- Ostatní generalizované idiopatické epilepsie
- Generalizované epilepsie se specifickými vyvolávajícími faktory

2.2. Kryptogenní nebo symptomatické

- *Westův syndrom (infantilní spazmy)*
Vzniká v průběhu prvního roku života. Jsou pro něj typické tři projevy: infantilní spazmy (bleskové křeče), zástava psychomotorického vývoje a abnormality v EEG obraze. Nejčastější formou křečí jsou flekční spazmy, flexe šíje, trupu a horních končetin při současné extenzi dolních končetin.
- *Lennox-Gastautův syndrom*
Onemocnění vzniká v dětství, výjimečně v adolescenci. Je charakterizováno klasickou triádou: polymorfní epileptické záchvaty, pomalé generalizované výboje typu „hrot – vlna“ na nepravidelném a zpomaleném pozadí v EEG obraze, a mentální retardace. Morfologické vyšetření prokazuje mozkovou atrofii. Záchvaty jsou špatně ovlivnitelné, dítě fyzicky poškozuje již kvůli možnosti poranění při pádech, stagnuje intelektuální vývoj.
- *Epilepsie s myoklonicko-astatickými záchvaty*
Typickým znakem jsou: genetická predispozice s vysokým výskytem EEG abnormit nebo záchvatů v příbuzenstvu, normální psychomotorický vývoj a neurologický nálezn před vznikem nemoci a typ vlastního záchvatu představovaného generalizovanými myoklonickými a atonickými křečemi, výjimečně výskytem absencí a tonicko-klonických křečí.
- *Epilepsie s myoklonickými absencemi (EMA)*

2.3. Symptomatické

2.3.1. Nespecifická etiologie

- Časná myoklonická encefalopatie
- Časná infantilní epileptická encefalopatie se „suppression-bursts“
- Ostatní

2.3.2. Specifické syndromy

Různá definovaná onemocnění, kde je epilepsie dominujícím příznakem, klinicky se projevují podobně jako při nespecifické epilepsii a věková vazba je stejná jako u nespecifické etiologie.

3. Epilepsie a epileptické syndromy bez možnosti určení, zda jsou fokální nebo generalizované

3.1. Přítomny jak generalizované, tak fokální (parciální) záchvaty

- Neonatální záchvaty
- Těžké myoklonické encefalopatie raného dětského věku
- Epilepsie s kontinuálními výboji hrot-vlna ve spánku (ESES)
- Získaná epileptická afázie (Landau-Kleffnerův syndrom)
- Ostatní

3.2. Bez jasných generalizovaných nebo fokálních projevů

Všechny případy generalizovaných tonicko-klonických záchvatů, u nichž klinické projevy a EEG nedovolují rozhodnout, zda se jedná o fokální nebo generalizovanou epilepsii

4. Speciální syndromy

- *Situačně vázané záchvaty*
- *Febrilní křeče*
- *Izolované neprovokované záchvaty a izolovaný status epilepticus*
- *Záchvaty vázané na akutní metabolické nebo toxické noxy*

EPILEPTICKÉ SYNDROMY PODLE VĚKOVÝCH OBDOBÍ

- ◆ *Narození → 3 měsíce (neonatální záchvaty a syndromy)*
 - Časná myoklonická encefalopatie (EME)
 - Časná infantilní idiopatická encefalopatie (Otakara, EIEE)
 - Syndrom deficience glukózového přenašeče typu 1 (Glut-1 DS)
 - Novorozenecký myoklonus bez epileptiformní EEG aktivity
 - Pyridoxin dependentní záchvaty (PDS)
 - Benigní idiopatické novorozenecké křeče (BINC)
 - Benigní familiární novorozenecké křeče (BFNC)
 - ◆ *4 měsíce → 4 roky (infantilní záchvaty a syndromy)*
 - Westův syndrom (WS)
 - Lennox-Gastautův syndrom (LGS)
 - Myoklonicko-astatická epilepsie (Doose, MAE)
 - Benigní myoklonická epilepsie (BME)
 - Maligní myoklonická epilepsie (SME)
 - Generalizovaná epilepsie s febrilními záchvaty plus (GEFS+)
 - Febrilní záchvaty (FS)
 - ◆ *4 roky → 12 let (dětské záchvaty a syndromy)*
 - Dětské absence (CAE)
 - Epilepsie s ostatními absencemi
 - Benigní epilepsie s rolandickými hroty, centrotemporálními hroty (BERS), (BECS)
 - Benigní epilepsie s occipitálními paroxysmy (BEOP)
 - Benigní psychomotorická epilepsie (BPE)
 - Landau-Kleffnerův syndrom (LKS)
 - Epilepsie s kontinuálními hroty v synchronním spánku, elektrický status epilepticus ve spánku (ESES)
 - ◆ *12 let → 18 let (juvenilní záchvaty a syndromy)*
 - Epilepsie s juvenilními absencemi (JAE)
 - Juvenilní myoklonická epilepsie (JME)
 - Epilepsie s velkými záchvaty po probuzení (GMA)
 - ◆ *Ostatní epileptické syndromy – adolescentní a bez věkové vazby*
 - Syndrom frontální, temporální, meziotemporální epilepsie
 - Koževnikovův a Rasmussenův syndrom (KS, RS)
 - Fotosenzitivní epilepsie, Epilepsie vyvolaná čtením
 - Epilepsie s extrémními somatosenzorickými evokovanými potenciály
 - Unilaterální záchvaty (US)
 - Benigní parciální záchvaty v dospívání (BPSA)
 - Dětské velké záchvaty (CGMS)
 - Aicardiho syndrom (AS)
 - Progresivní myoklonická epilepsie
- [1,3,4]

NÁVRHY NOVÉHO DIAGNOSTICKÉHO SCHÉMATU EPILEPTICKÝCH ZÁCHVATŮ A EPILEPSIÍ (2001)

Při pohledu na mezinárodní klasifikaci epileptických záchvatů z roku 1981 a klasifikaci epilepsií a epileptických syndromů z roku 1989, je zcela zřejmé, že tyto klasifikace nevyhovují současné úrovni poznatků. Hlavním důvodem je další vývoj histopatologie a elektrofyziologie a především pak rozvoj zobrazovacích a funkčně-zobrazovacích technik a molekulární genetiky. Tyto metody dovolují detekovat strukturální patologie mozku a umožňují korelovat klinické projevy v průběhu epileptického záchvatu s určitou konkrétní strukturou nebo strukturami. Také rozvoj genetiky v posledních letech umožňuje nalézt nové genetické mutace se vztahem k mediátorovým systémům, iontovým kanálům a epilepsiím a epileptickým syndromům.

Dělení parciálních epileptických záchvatů na simplexní a komplexní bere striktně jako rozhodující dělicí faktor existenci nebo neexistenci poruchy vědomí. Tato situace nevyhovuje, protože v klinické praxi se často pozoruje, že pacient v průběhu parciálního záchvatu s bohatou motorickou symptomatikou nebo automatismy nemá současně poruchu vědomí a naopak, pacient nemusí mít žádnou motorickou symptomatiku, nebo má jen diskrétní oroalimentární automatismy, a porucha vědomí je velmi hluboká. Tato situace je opakovaně pozorována u pacientů s epilepsií temporálního i frontálního laloku. U nejmenších dětí ani nelze poruchu vědomí objektivně hodnotit. Dalším problémem je dichotomické dělení záchvatů a epilepsií na parciální a generalizované. Mezi oběma skupinami je celá řada „přechodných“ situací, pro které je toto dělení nevhodné. Velmi často jsou u jednoho pacienta detekovány jak fokální, tak i generalizované (nikoli sekundárně generalizované) záchvaty. Dalším kritizovaným termínem je termín „parciální“ (z angličtiny – částečný, neúplný) – ve spojení se záchvatem nebo syndromem potom dává spíše význam „částečný či neúplný záchvat“, „část záchvatu“ nebo „část syndromu“ spíše než skutečný význam, což je, že záchvat začíná v určité ohraničené části hemisféry. Návrh nové klasifikace doporučuje nahrazení pojmu parciální za termín fokální. Další změnou je úplné vypuštění termínů „konvulze“ a „konvulzivní“. Jedná se o zastaralý termín, který je často nevhodně používán. Nevhodné je také používat pojem „antikvulziva“ jako synonyma slova antiepileptika.

Návrh nové klasifikace je rozdělen do pěti úrovní. Část 1) popisuje iktální semiologii pomocí standardizovaného popisného slovníku, část 2) klasifikuje typ záchvatu a část 3) definuje epileptický syndrom. Část 4) přiřazuje danému syndromu etiologii a část 5) doplňuje míru postižení pacienta epilepsií [4].

Průběh epileptického záchvatu:

Velký generalizovaný epileptický záchvat (grand mal), nejčastější a klinicky nejzávažnější forma záchvatu, probíhá zhruba ve čtyřech stádiích:

1. Prodromální stadium

- několik hodin až dnů před záchvatem se dostavují tzv. prodromy (předzvěsti). Mezi tyto prodromy patří např. bolesti hlavy, svalové záškuby, dráždivost, zvýšená únavnost, úzkostné stavy aj.

2. Aura

- dostavuje se obvykle několik vteřin před vlastním záchvatem. Existuje několik forem aury, např. aura motorická, která je charakterizována několika záškuby těla nemocného, aura senzitivní, kdy nemocný cítí mravenčení brnění apod., nejčastější je aura sensorická, kdy nemocný vidí zář, blesky (aura optická), slyší bzučení, hudbu nebo slova (aura optická), cítí vůně (aura čichová), má pocit hořkosti (aura chuťová). Dále

může být aura vegetativní, kdy nemocný zbledne, zpotí se atd., aura psychická, ke které patří úzkostné stavy, iluze prožitého aj., nebo aura smíšená, kdy se objevuje současně více forem.

3. *Vlastní záchvat (ztráta vědomí)*

- dochází při něm ke krátkodobé ztrátě svalového tonu. Někteří nemocní upadají do bezvědomí velmi rychle, někteří pomaleji. Pád do bezvědomí následují tonické stahy svalstva (včetně svalstva dýchacího - vyrazení výkřiků). Po asi půl minutě se objevují klonické záškuby jednotlivých částí těla. Po různě dlouhé době křeče ustávají, nemocný zůstává různě dlouhou dobu v bezvědomí.

4. *Postparoxysmální stadium*

- postupný návrat k normě. Někteří nemocní se vrací k vědomí poměrně rychle, jiní pomaleji přes mráкотné stavy nebo kvalitativní změny ve vědomí, někteří po prodělaném záchvatu usínají.

Někteří nemocní kromě velkých záchvatů prodělávají také malé epileptické záchvaty (petit mal). Existuje jich celá řada typů, např. absence, absence s automatismy, epileptická mdloba, epileptická závrať aj. tyto záchvaty jsou častější u dětí. Projevují se tím, že se dítě na chvíli "zahledí" a nereaguje na okolí [6,28] .

4. Patofyziologie onemocnění

Epileptický záchvat je důsledkem abnormálních výbojů nervových buněk v mozku. Ty jsou mezi sebou vzájemně propojeny pomocí chemických a elektrických signálů. Tvorba a vedení elektrických výbojů je klíčovou vlastností normálních nervových buněk. „Epileptické“ buňky jsou však zvýšeně dráždivé a mohou vytvářet výboje i nekontrolovaně. Dostatečně velká skupina těchto buněk dokáže vytvořit takový stupeň aktivity, že se dále šíří a vyvolává záchvat. Abnormální výboje skupin nervových buněk mohou být omezeny na určitou část mozku, pak se jedná o záchvat parciální (= částečný, fokální, lokalizovaný). Pokud se abnormální elektrická aktivita rozšíří na obě hemisféry, mluví se o záchvatech generalizovaných (= „celkových“), kam patří i „velký záchvat“ (tzv. grand mal) s bezvědomím a křečemi. Na vzniku epilepsie se podílejí následující faktory:

- epileptické ložisko,
- zvýšená záchvatová pohotovost,
- epileptogenní podnět.

Z obecného hlediska můžeme na epilepsii pohlížet jako na závažné narušení rovnováhy mezi excitačními a inhibičními mediátorovými systémy mozku. V tomto ohledu lze vlastní záchvat chápat jako výsledek buď nadměrné excitace nebo snížené inhibice, případně kombinaci obojího. Průvodním jevem je pak dysbalance koncentrací iontů podílejících se přímo na membránových napěťových změnách, případně i dalších minerálů.

a) *Inhibiční neurotransmiterový systém*

Kyselina γ -aminomáselná (GABA) je hlavním inhibičním mediátorem v CNS. GABA se uvolňuje z presynaptických zakončení GABAergních neuronů. Vlastní syntéza v neuronu probíhá α -ketoglutarátu na kyselinu glutámovou, která se potom dekarboxyluje na GABA za pomoci glutamátdekarboxylázy (GD) - enzymu, který potřebuje jako kofaktor pyridoxalfosfát (vit.B₆). Nedostatek vit.B₆ nebo snížená afinita enzymu pro vit.B₆ (genetický defekt) usnadňují vznik epilepsie.

Presynaptické uvolňování se realizuje prostřednictvím Ca^{2+} závislých mechanismů, které jsou regulované napětově řízenými kanály. GABA se po uvolnění do synaptické štěrbině váže na postsynaptický GABA-A nebo GABA-B receptorový komplex.

- ◆ Iontropní GABA-A receptor tvoří makromolekulární proteiny, které obsahují specifická vazebná místa pro navázání GABA, benzodiazepinů, barbituratů a neurosteroidů. Aktivovaný receptor otevírá chloridový kanálek. GABA efekt je inhibiční. Zvyšuje influx negativních Cl^- iontů intracelulárně, což způsobí hyperpolarizaci membrány a tzv. rychlý typ neuronové inhibice.
- ◆ Metabotropní GABA-B receptor tvoří sedm transmembránových proteinů, které řídí kalciové nebo draslíkové kanálky. Presynaptická aktivace GABA-B receptoru snižuje cytosolový vstup kalciových iontů. Postsynaptická inhibice vede k vzestupu intracelulární hladiny draslíku a k následné stabilizaci membrány neuronu. Výsledkem je tzv. pomalá inhibice následkem snížené vodivosti membrány.

b) *Excitační neurotransmiterový systém*

Nejdůležitějším představitelem je kyselina glutamová (glutamát) a kyselina asparagová (aspartát). Obě působí jako agonisté na všechny typy glutamátových receptorů.

Kyselinu glutamovou můžeme považovat za hlavního reprezentanta excitačního neurotransmiseru. Její uvolňování z presynaptického nervového zakončení je – podobně jako u ostatních mediátorů – závislé na intracelulárním influxu vápníku. Po vazbě na postsynaptický receptor dochází k depolarizaci postsynaptické membrány.

Jednotlivé typy těchto postsynaptických receptorů odpovídají za určité rozdíly v účincích excitačních aminokyselin. Rozlišujeme dva typy:

- ◆ Iontropní receptory obsahující kationtové kanálky, které se dále rozdělují na :
 - NMDA receptory (N-methyl-D –aspartát)
 - AMPA receptory (amino-3hydroxy-5-methyl-4-isoxazol propionová kyselina)
 - Kainátové receptory byly lokalizovány na základě specifického ligandu – kyseliny kainové. Jejich transdukční mechanismus není popsán, experimentálně však byl prokázán jejich vliv na epileptogenezi v podobě tzv. „rozněcování“ („kindling“ fenomen).

AMPA receptory způsobují velmi rychlou depolarizaci. Přidružené kanály se rychle aktivují a dezaktivují. Vazba glutamátu na AMPA receptor způsobí influx Na^+ intracelulárně. Permeabilita pro K^+ a Na^+ je rozdílná a pro Ca^{2+} je jen velmi malá. AMPA-kanál je normálně blokován Mg^{2+} , depolarizace a hypomagnézie tedy usnadňují aktivaci těchto kanálů.

NMDA receptory se označují jako „dvojitě otevírané“ neboť pro svoji aktivaci vyžadují – vedle vazby glutamátu – i změnu napětí. Jedná se o napětově závislý a zároveň ligandem řízený kanál, který se stává propustným pro kalciové a sodíkové ionty. Aktivace je však výrazně pomalejší než u AMPA receptoru. Receptor obsahuje vazebná místa pro glutamát a glycin. Glycin je nezbytný pro aktivaci kanálků a zesiluje odpověď. Po navázání glutamátu na NMDA receptor dochází k otevření Na^+ a Ca^{2+} iontových kanálků. NMDA receptor je navíc modulován Mg, Zn a neurosteroidy. Mg^{2+} ionty tlumí aktivaci a to i v případě přítomnosti glutamátu a glycinu. Naopak

vystupňování depolarizačních dějů může zvýšit cytosolovou hladinu Ca^{2+} iontů tak, že dojde k narušení homeostatických mechanismů a k riziku ireverzibilního poškození neuronů.

◆ Metabotropní receptory jsou takové, které nepůsobí přímo na iontové kanálky, ale prostřednictvím efektorových proteinů (enzymů) syntetizujících cytosolové posly. Výsledkem jejich aktivace jsou různé biochemické kaskády, které ovlivňují celou řadu buněčných funkcí. V současné době známe tři typy a osm podtypů glutamátových metabotropních receptorů:

- typ I se specifickým ligandem 3,5-dihydroxyfenylglycinem,
- typ II selektivně aktivovaný dikarboxycyklopropylglycinem a
- typ III se selektivním agonistou kyselinou 2-amino-4-fosfonomáseľnou.

Funkční úloha glutamátových metabotropních receptorů není blíže prozkoumána, předpokládá se modulační efekt [1,2,3,8,16,17,18,19,20,21,22] .

Excitační neurotransmise a epilepsie

Synaptická excitace hraje rozhodující úlohu v každé CNS funkci. Již relativně malé narušení rovnováhy mezi excitačními a inhibičními procesy může vyvolat záchvat. Permanentní změny v excitačním synaptickém mechanismu nebo změny v lokálních rekurentních excitačních okruzích mohou způsobit hyperexcitabilní stav, který je podstatou epilepsie. V tomto procesu excitace na patofyziologické a farmakologické úrovni hrají hlavní úlohu AMPA a NMDA receptor-kanálové procesy. Metabotropní glutamátové receptory spíše působí jako modulační element. Glutamát tak hraje důležitou roli při vzniku, šíření a udržování epileptické aktivity (aplikace glutamátu na kortex experimentálních zvířat způsobuje epileptické záchvaty). Dále se experimentálně zjistilo, že zvýšení glutamátu a aspartátu se vyskytuje před záchvatem, ale nikoli však už během vlastního záchvatu. Abnormality v transportu nebo v metabolismu glutamátu také přispívají ke vzniku epilepsie (epileptici např. mívají vyšší hodnoty glutamátu v mozku). U epileptiků bylo zjištěno i zvýšení hustoty glutamátových receptorů.

Napětově závislé iontové kanálky

Určují excitabilitu neuronů, jsou součástí neuronálních membrán a odpovídají za uvolňování mediátorů z presynaptických zakončení. Jedná se o rodinu integrálních proteinů, které tvoří průchody v membránách. Jejich otevření a často i zavření se reguluje transmembránovým napětovým gradientem. Kanály jsou tvořeny různými proteinovými podjednotkami, což vysvětluje jejich rozdílné vlastnosti. V membránovém proteinovém komplexu se nachází napětový senzor (reguluje otvírání kanálků), každý kanálek dále obsahuje selektivní filtr určující typ iontu, který může projít.

Funkčnost napětově závislých iontových kanálů se dá ovlivnit léky. Ty působí jednak na samotnou fluiditu membrány, ale hlavně na schopnost otvírání a zavírání kanálků a mohou také ovlivnit práh pro jejich aktivaci.

Aktivita Na^+ kanálků je velmi důležitá pro vznik a udržování záchvatové aktivity. Blokování této aktivity pak má význam při snižování neuronových výbojů. Tímto způsobem působí řada antiepileptik (fenytoin, lamotrigin, valproát). Navázání těchto léčiv na Na^+ kanálek může předcházet neuronovým výbojům.

Zvýšená činnost K^+ kanálků je základem při zástavě záchvatové aktivity. K^+ napětově závislé kanálky na rozdíl od sodíkových jsou značně heterogenní, proto se některé otvírají při hyperpolarizaci a jiné při depolarizaci membrány. Proud K^+ iontů

způsobí repolarizaci a při jeho zvýšení dochází ke stabilizaci membrány, tzn. ke ztížení podmínek pro šíření vzruchové aktivity.

Aktivita Ca^{2+} a pomalý Na^+ průtok má význam při vzniku záchvatových výbojů a udržování neuronové excitability. Ca^{2+} kanály způsobují uvolňování mediátorů zvýšením intracelulární koncentrace Ca^{2+} .

Aktivita Cl^- kanálů má význam převážně v inhibičních neurotransmitterových procesech (GABA). Napomáhají při vzniku membránové hyperpolarizace a zabraňují epileptické aktivitě.

Kombinace zvýšeného excitačního účinku a sníženého inhibičního synaptického efektu s vytvořením lokálních rekurentních okruhů a dalším zapojením axonálních drah může zvýšit celkovou excitabilitu a způsobit tak „hyperexcitační stav“, který je základem epileptického záchvatu [16,18,20,21,22].

5. Epileptický neuron

Nervová buňka

Základní funkční jednotkou centrální nervové soustavy je nervová buňka- neuron. Jako kterákoli jiná buňka má typické buněčné organely, tj. jádro, mitochondrie, endoplasmatické retikulum atd. Od ostatních buněk se však liší některými specializovanými částmi. V anatomii neuronu rozlišujeme tělo, dendritický strom a axon. Díky svému specializovanému uspořádání jsou neurony schopny excitace (tvorby a vedení akčního potenciálu) resp. inhibice a jejich předání na jiné neurony. Jsou tedy schopny mezi sebou komunikovat.

Hlavní oblastí, na které samotná komunikace probíhá, je neuronální membrána. Skládá se z fosfolipidové dvojvrstvy, ve které jsou zabudované bílkovinné molekuly, které mají specializované funkce. Mimo jiné jsou to iontové kanály, které umožňují selektivní přestup iontů přes membránu, dále receptory, které umožňují rozeznání různých biologicky aktivních sloučenin (především transmiterů) a dále různé transportní systémy, které aktivně udržují stabilní koncentrace iontů uvnitř a vně neuronu a přestup metabolicky a funkčně důležitých látek.

Iontové kanály dělíme podle reaktivity na různé podněty, podle iontů, jejichž přestup umožňují, a také podle rychlosti iontových toků.

Rozeznáváme napěťově a chemicky řízené kanály, které ale mohou být různě metabolicky závislé na přítomnosti látek dalších. První typ kanálů se otvírá, když úroveň membránového potenciálu dosáhne určité hladiny. Jejich otevření nebo zavření je tedy řízeno napětím na membráně. Druhý typ kanálů se otvírá pouze v přítomnosti určitých chemických látek – transmiterů (mediátorů) a jsou tedy chemicky řízeny. Tento druhý typ je funkčně spojen s receptory buď přímo (GABA-A receptorový komplex s Cl^- kanálem) nebo prostřednictvím makroergních sloučenin (second messenger, cAMP, cGMP), které zprostředkují spojení receptorů a kanálů.

Napěťově řízené kanály ovlivňují vedení Na^+ , K^+ , Ca^{2+} . Tyto kanály se zúčastní především při vedení akčního potenciálu po membráně.

Chemicky řízené kanály ovlivňují vedení Na^+ , K^+ , Ca^{2+} a Cl^- , zúčastní se především při funkci synapsí, zprostředkují tedy vznik a převod excitace nebo inhibice mezi jednotlivými neurony.

Pokud v neuronální membráně převažují chemicky řízené iontové kanály, je membrána drážděna pouze chemicky nikoliv elektricky. Reaguje především na příslušný mediátor, je však schopna odpovídat i na jiné chemické podněty. Membrána se neřídí zákonem „vše nebo nic“, na dráždění neodpovídá vzruchovou aktivitou, ale

pomalou lokální změnou membránového potenciálu. Tato tzv. spojitá stupňovitá odpověď nastupuje s delší latencí, nemá refraktní fázi a prakticky se nešíří.

Odpověď membrány v oblasti s převahou chemicky řízených iontových kanálů může být dvojitá : buď depolarizace (tj.zvýšení propustnosti pro sodné a draselné ionty) nebo hyperpolarizace (tj.zvýšení permeability pro draselné a chloridové ionty). Na synapsích je depolarizace spojena se vznikem excitačního postsynaptického potenciálu (EPSP) a hyperpolarizace se vznikem inhibičního postsynaptického potenciálu (IPSP). Chemicky řízené iontové kanály ovlivňují vzrušivost neuronu (depolarizace = vznik vzruchu, hyperpolarizace = útlum).

Klidový membránový potenciál

Mezi povrchem a nitrem nervového vlákna je potenciálový rozdíl přibližně -50 až -90 mV. V klidu nese vnitřní povrch membrány záporný náboj a vnější povrch náboj kladný. Zdrojem potenciálu jsou náboje iontů – rozdíly koncentrací iontů vně a uvnitř nervového vlákna a specifická propustnost membrány pro jednotlivé druhy iontů. Zejména se uplatňují Na^+ , K^+ , Cl^- a fixní anionty bílkovin (A^-). Hlavním intracelulárním kationtem je K^+ , hlavními extracelulárními kationty jsou Na^+ a Ca^{2+} a hlavním extracelulárním aniontem je Cl^- .

K^+ ionty, které jsou aktivně kumulovány v buňkách, difundují dle svého koncentračního gradientu přes membránu z buňky ven. Proteinové anionty zůstávají uvnitř buněk a tím dochází ke vzniku malých potenciálových rozdílů. Za klidových podmínek je membrána jen omezeně propustná pro Na^+ ionty, proto nemůže být rozdíl potenciálu kompenzován přesunem těchto iontů do buňky. Pohyb Cl^- je omezen elektrickým gradientem (elektronegativita uvnitř buňky).

Hodnota klidového membránového potenciálu je značně odlišná u jednotlivých typů buněk, pohybuje se v rozmezí od -30 do -90 mV.

Permeabilita pro ionty je výrazně ovlivňována intracelulární koncentrací Ca^{2+} iontů, dále mají na klidový membránový potenciál vliv aktivní přenašečové systémy, hlavně Na^+/K^+ pumpa (přispívá ke stabilizaci rozložení iontů). Transportuje Na^+ mimo buňku a K^+ dovnitř.

Akční potenciál

Při depolarizaci membrány se otevírají napětově závislé kanály pro Na^+ . Tím se část sodných kationtů koncentračním spádem dostává do neuronu a dále ho depolarizuje. Porucha membránového potenciálu se rozšiřuje po membráně. S malým časovým zpožděním se otevírají napětově závislé kanály pro draslík, který koncentračním spádem putuje vně. Tím se část kladných iontů přesouvá ven z buňky, ustavuje se znovu membránový potenciál a elektrický děj se ukončuje. Předchozí iontové rovnováhy se dosáhne za pomoci následných transportních mechanismů. Šířící se změna membránového potenciálu se nazývá akční potenciál [8,22,23] .

Epileptický neuron

Epileptický neuron se od „zdravého“ odlišuje hlavně tím, že na aferentní vzruchy neodpovídá obvyklým způsobem (tj. vznikem excitačního postsynaptického potenciálu), ale tvorbou paroxysmálního depolarizačního posunu (paroxysmal depolarization shift – **PDS** = pokles potenciálového rozdílu na membráně mezi vnitřkem a vnějškem buňky). Paroxysmální depolarizace je vyvolávána aktivací Ca^{2+} -kanálů. Vtékající Ca^{2+} nejprve otevírá nespécifické kationtové kanály a způsobuje tím masivní depolarizaci. Ta je ukončena otevřením K^+ a Cl^- - kanálů, které jsou také aktivovány influxem Ca^{2+} .

Po vzniku akčních potenciálů se nevrací membránový potenciál zpět ke své původní úrovni, ale probíhá další depolarizace. Pokračující tvorba akčních potenciálů a depolarizace může dosáhnout až úrovně, kdy další tok iontů podle spádu není možný, vzniká katodový blok, akční potenciály nevznikají i když je membrána depolarizovaná. Návrat membránového potenciálu transportními aktivními mechanismy se pak děje přes opětovný vznik akčních potenciálů. Po ukončení PDS je membrána hyperpolarizována. Po návratu membránového potenciálu k normálu může spontánně dojít opět k depolarizaci. Vzniká tak pacemakerový typ činnosti, který je pro epileptický neuron typický. PDS lze někdy zaznamenat i za fyziologických podmínek – tento mechanismus slouží k zesílení biologických signálů.

Tímto typem aktivity dochází k synchronizaci neuronů (jedná se o produkci rytmických vzruchů ve větší populaci neuronů). Za stavu, kdy pak většina neuronů produkuje synchronizovaně tento typ aktivity, vzniká epileptický záchvat. Při záchvatu lze zaznamenat řadu průvodních změn iontových koncentrací tak jak to odpovídá podstatě neuronálních pochodů. PDS může být vyvolán jak synaptickými (potlačení inhibičních synapsí pomocí blokády GABA receptorů, chloridových kanálů), tak i nesynaptickými (porušením vnějšího iontového prostředí – snížením Mg^{2+} , Cl^- extracelulárně) mechanismy. Podstatou děje jsou právě poruchy iontových toků na membráně ať jsou vyvolány jakkoliv.

Na vznik epileptického výboje má vliv i změna metabolismu neuronů, kterou doprovází velká spotřeba energie. Svědčí o tom zvýšený průtok krve, zvýšená spotřeba kyslíku a glukózy, zvýšená produkce kyseliny mléčné, zvýšená hladina adenosindifosfátů a snížená hladina ATP, glykogenu a kreatinfosfátu a pokles pH krve v mozku.

Epileptické neurony se nacházejí v epileptickém ložisku, které je obklopeno tzv. přechodnou zónou. Ta obsahuje patologicky změněné neurony – jejich těla jsou zbaveny některých synaptických kontaktů. V této oblasti zanikají astrocytární glie a jsou nahrazeny gliemi fibrózními, které nejsou schopny plnit normální metabolickou funkci. Redukuje se dendritické větvení a zanikají synapse. Porušuje se poměr mezi excitačními a inhibičními synapsemi. Zvětšuje se extracelulární prostor. Takto postižená tkáň je pak zdrojem hyperaktivity. Pro autonomní aktivitu epileptického neuronu je charakteristická perzistující dendritická depolarizace vytvářející potenciálový spád, který směřuje k depolarizovanému místu. To vlastně udržuje neurony v stavu stále částečné depolarizace – mají snížený práh dráždivosti. Pokud se překročí tato prahová hodnota, dochází k výboji o vysoké frekvenci, což se projeví typickými elektrofyziologickými změnami. Akční potenciál na epileptickém neuronu může vzniknout i na dendritické části membrány, to se za normálních podmínek nestává.

Ukončení epileptického záchvatu je zřejmě dané vyčerpáním energetických rezerv neuronu, které už pak nejsou dále schopny generovat akční potenciály [1,20,21,22] .

6. Úvaha o aplikaci patofyziologie pro možná léčebná doporučení

Pro zabránění vzniku epileptického záchvatu u zdravého mozku a následně epilepsie jako takové je velmi důležitá prevence (výjimku tvoří genetické dispozice). U poškozeného mozku se jedná již o profylaxi a u manifestní choroby o cílenou terapii. Epileptogeneze je totiž proces jdoucí od působení inzultu přes latenci až k vlastní manifestaci choroby.

Na počátku je tedy biologicky zdravý mozek („**nulté**“**stádium**), klinická a sociální manifestace se nevyskytuje. Ale může se jednat o člověka s vysokým rizikem poranění hlavy (boxer, sportovec atd.), proto by měl preventivně dostávat např. nootropika (*léky zlepšující činnost mozku a jeho metabolismus, účinkují proti kyslíkovým radikálům. Používají se po akutních poruchách vědomí, po úrazech hlavy*), dále vitaminy (skup. B a E) a magneziové preparáty.

Stádium 1. představuje stav po působení inzultu kdy je v mozku již léze - jedno jaké etiologie (trauma, asfyxie, infekce atd.). Laboratorními metodami lze již zjistit fokální poškození mozku (EEG, CT, NMR). Léčba by měla obsahovat antioxidanty (E a C vitaminy, selen), proteiny, směsi aminokyselin, vitamin B₁₂ a kyselinu listovou. Vše je podáváno za účelem podpořit metabolismus a proteosyntézu neuronů. Ale i přesto často v mozku začíná startovat epileptogenní proces.

Stádium 2. je období latence, kdy se člověk cítí dobře, nemá žádné subjektivní ani objektivní potíže, ale v mozku se zcela inaparentně vytváří 1. epileptické ložisko. Léčba by se měla skládat z předchozích léků a měl by se začít dodržovat i antiepileptický režim. Je možné přidat i další vazoaktivní látky - např. nikotinovou kyselinu a její deriváty, adenosintrifosforečnou kyselinu a další nukleosidy, vitaminy skupiny B (zajišťují glukozový energetický metabolismus), dále magnézium (jako fyziologické antidotum kalcia a kalciového iontového kanálu). Je doporučováno i podávání imunopresiv, která by měla blokovat šíření epileptické aktivity.

Stádium 3. je pokračující latence, kdy je ložisko již vytvořeno a výrazně ovlivňuje okolí. Objevují se i sekundární zrcadlová ložiska, případně i terciární, která jsou obvykle v limbickém systému (hippokampus, amygdala, gyrus cinguli), kde je velmi nízký záchvatový práh. Epileptické ložisko má vliv i na thalamus, který působí generalizaci, synchronizaci a divergenci vzruchů fyziologických i patologických. V tomto stádiu se mohou vyskytovat některé subjektivní potíže jako např. bolesti hlavy, poruchy spánku, slabost, úzkost, vegetativní a emoční labilita. Léčba má pokračovat z předešlých stádií. Navíc se mohou podávat látky na zkvalitnění REM spánku, jehož množství ubývá.

Stádium 4. je poslední období latence. Vliv epileptického ložiska roste. I přesto se však neobjevují žádné závažné obtíže a člověk může vést osobně i pracovně normální život. I přesto však k léčbě, která je stejná jako u předešlých stádií, je nutná i správná životospráva. Měl by se dodržovat určitý životní režim, který spočívá v pravidelnosti : v určitou dobu chodit spát a v určitou dobu vstávat (+/- 1hodina), během dne již nespát, je dobrá neustálá mentální činnost a vyhýbání se nicnedělání.

Stádium 5. je manifestace epileptických záchvatů. V tomto stádiu má být léčba jak nespecifická tak i specifická (antiepileptika) [2,11].

Farmakoterapie je a pravděpodobně vždy bude nejčastějším způsobem léčby epilepsií. Přibližně 80% pacientů je léčbou antiepileptik kompenzováno, zbývajících 20% je farmakorezistentních. Cílem farmakoterapie epilepsie je plná kompenzace, což znamená vymizení záchvatů s ukončením léčby nebo jejich trvalá kompenzace při zachování minimální terapie.

Léčba antiepileptiky je symptomatická, u jednotlivých pacientů se liší podle druhu záchvatů. Přičemž se neléčí přímo epileptické ložisko, ale zabraňuje se vzniku abnormálních výbojů nervových buněk v mozku.

Z patofyziologie víme, že epileptický záchvat vzniká při narušení rovnováhy mezi excitačními a inhibičními mediátorovými systémy mozku. U epilepsie se předpokládá zvýšená aktivita excitačního mediátoru a jeho vazba na příslušné receptory (NMDA, AMPA), membrána se stane propustnější pro ionty sodíku, které mohou vstupovat do

neuronu a vyvolat tak depolarizaci membrány. Na základě toho by tedy vhodná antiepileptika měla tlumit zvýšenou excitaci neuronu.

Na druhou stranu blokace nebo snížená aktivita inhibičního mediátoru může opět vést ke vzniku epileptického záchvatu. V tomto případě by naopak měla léčba vést k posílení aktivity inhibičního mediátoru [1,2,3,7,25,26,35,36].

V současné době je k dispozici poměrně velké množství antiepileptik, které rozdělujeme do tří generací.

První generace antiepileptik

- **Fenobarbital** – barbiturátové antikonvulzivum a hypnotikum s dlouhodobým účinkem tlumící především ascendentní retikulární aktivační systém (ARAS). Posiluje synaptickou inhibici zprostředkovanou GABA, prodlužuje dobu otevření Cl⁻ kanálů a tím i hyperpolarizaci. Používá se např. u generalizovaných tonicko-klonických a u jednoduchých parciálních záchvatů.
- **Fenytoin** – širokospektré antiepileptikum s blokačním účinkem především na natriové kanály, brání šíření paroxysmální aktivity – modulací přestupu iontů přes membránu, prodlužuje repolarizační fázi. Je doporučován na všechny parciální a sekundárně i primárně generalizované tonicko-klonické záchvaty.
- **Etosuximid** – je založen na ovlivnění T-typu kalciových kanálů, zvyšuje práh pro jejich otevření. Je indikován hlavně u syndromu dětských absencí.

Druhá generace antiepileptik

- **Karbamazepin** – blokuje napětově závislé natriové kanály s následnou inhibicí repetitivních výbojů. Je lékem první volby pro parciální záchvaty (komplexní i jednoduché)
- **Kyselina valproová** – hlavní mechanismus účinku spočívá v potenciaci GABAergní inhibice (valproát zvyšuje synaptickou koncentraci GABA tím, že brzdí aktivitu enzymů, které ji rozkládají). Je lékem první volby u absencí a primárně generalizovaných tonicko-klonických záchvatů.
- **Benzodiazepiny** – posilují inhibici zprostředkovanou GABAergním systémem, dále mají vliv na zvyšování frekvence otevírání Cl⁻ kanálů a snížení aktivity Na⁺ kanálů. Diazepam je lékem první volby v urgentní léčbě záchvatů a status epilepticus. Jejich nevýhodou je, že nejsou vhodné pro dlouhodobou léčbu (mají velmi krátký poločas a rychle se na ně vyvíjí tolerance)

Třetí generace antiepileptik

- **Lamotrigin** – jeho protikřečový účinek je založen na inhibici uvolňování excitačních neurotransmiterů (stabilizuje sodné kanály, tím sníží uvolňování glutamátu a aspartátu). Je lékem první volby u myoklonických záchvatů a lékem druhé volby u atypických absencí a u primárně generalizovaných záchvatů.
- **Vigabatrin** – jedná se o ireverzibilní inhibitor GABA aminotransferázy (enzym který ji odbourává), hlavní mechanismus účinku tedy spočívá ve zvyšování GABA nabídky na synapsích a tím dochází k posílení inhibice. Hlavní indikací jsou parciální záchvaty s komplexní symptomatologií.
- **Topiramát** – jeho účinek je založen jednak na stabilizaci natriových kanálů, dále ovlivňuje GABA receptory a pravděpodobně působí i jako antagonist kainátových receptorů. Uplatňuje se především při léčbě parciálních záchvatů bez sekundární generalizace.
- **Felbamát** – jeho mechanismus účinku je založený nejspíš na působení na

glycinové místo NMDA receptoru, předpokládá se nejen antikonvulzivní ale i neuroprotektivní účinek. Zejména je používán k léčbě Lennox-Gastautova syndromu (LGS) [1,2,3,6,24,25,35,36,38] .

Pokud vystřídáme nejméně tři různá antiepileptika (po dobu 2-4 týdnů) můžeme z monoterapie přejít na polyterapii (nejprve zkusíme kombinaci dvou, při neúspěchu tří léků), jestliže ani v tomto případě léčba není účinná, jedná se pak o tzv. farmakorezistentní epilepsii. Tento typ lze vyléčit pouze epileptochirurgickým zákrokem. Cílem chirurgické léčby je odstranit jen tu část mozkové tkáně, která je odpovědná za záchvaty. Vzhledem k pokroku ve vyšetřovacích a operačních technikách je v dnešní době tato léčba považována za bezpečnou a účinnou. Přitom resekční operace jako jediná nabízí možnost „vyléčení“, a nikoli pouhého potlačování příznaků jako antiepileptika. V závislosti na typu epileptického syndromu a výsledku předoperačních vyšetření může být po operaci bez záchvatu 30–85 % pacientů.

Mimo resekčních zákroků se v dnešní době k vyléčení epilepsie používá několik dalších chirurgických zákroků.

Chirurgické zákroky

- *Stereotaktická chirurgie* - Jedná se o minimálně invazivní způsob, kdy je patologické, za záchvaty odpovědné, ložisko v mozku zničeno tenkou elektrodou, zavedenou do mozku jen z drobného návrtnu. Výkon trvající asi hodinu probíhá jen v lehké anestézii. Technika vychází z možnosti přesného zaměření ložiska na magnetické resonanci, tedy postupu, který využívá také Leksellův gama nůž. Při této metodě je využito 201 přesně zaměřených tenkých gama paprsků, které v jednom místě, kde se sbíhají, dokáží zničit malé ložisko v mozku, aniž by poškodily okolní tkáň. Takto mohou být ošetřena některá onemocnění mozku (cévní malformace, drobné nádory), která se projevují záchvaty. Po ozáření mohou tyto cizorodé tkáně vymizet.
- *Stimulace nervus vagus* - Novou možností operační léčby je stimulace nervus vagus (bloudivého nervu). Pacientovi je voperován přístroj podobný kardiostimulátoru: je vložen podkožně pod levou klíční kost a dvě elektrody jsou též podkožně vedeny na levou stranu krku, kde stimulují nerv. Operace tedy není složitá, trvá maximálně dvě hodiny a není při ní otevírána lebka. Stimulátor zapojuje a programuje lékař speciálním zařízením, které přikládá na hrudní stěnu. Na rozdíl od operace tato metoda epilepsii nedokáže vyléčit, pouze tlumí záchvaty. Jen málo pacientů (pod 10 %) je díky této léčbě zcela bez záchvatů.
- *Mnohočetná subpiální transekce*- Mnohočetná subpiální transekce je chirurgický výkon prováděný v případě, kdy epileptogenní ložisko leží v neodstranitelné mozkové oblasti (motorické, řečové). Vychází z předpokladu, že pro vstup a výstup je uspořádání kůry vertikální (kolumnární), zatímco epileptická aktivita se šíří horizontálně. Po identifikování ložiska je speciálním instrumentem provedena paralelní řada řezů pravoúhle na dlouhou osu závitů, tak jsou od sebe izolovány malé ostrůvky tkáně, aniž by byly přerušeny jejich vertikálním spoje. Tento výkon lze i kombinovat s resekčním výkonem [2,3,4,5,39] .

7. Použitá literatura

- 1) Komárek V.: Epileptické záchvaty a syndromy. Galén, Praha, 1997
- 2) Faber J.: Epilepsie a epileptózy. Maxdorf-Jessenius, Praha, 1995
- 3) Moráň M.: Praktická epileptologie. Triton, Praha, 2003
- 4) Brázdil M., Hadač J., Marusič P. et al.: Farmakorezistentní epilepsie. Triton, Praha, 2004
- 5) http://www.homolka.cz/cz/centrum_pro_epilepsie_na_homolce/?p=1368
- 6) <http://www.zdravcentra.cz/cps/rde/xchg/zc/xsl/8514.html>
- 7) <http://www.pfizer.cz/showdoc.do?docid=31>
- 8) <http://en.wikipedia.org/wiki/Epilepsy> ; /Neuron
- 9) <http://nemoci.abecedazdravi.cz/epilepsie>
- 10) <http://www.ordinace.cz/clanek/epilepsie/>
- 11) http://www.mzcr.cz/data/c1100/lib/educ_prace/dubska/epilepsie.htm#obsah
- 12) Bušek P.: Vzájemný vztah epilepsie a endokrinních funkcí. Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie, 65, 2002, s. 63-68
- 13) Procházka T.: Geneticky podmíněné epilepsie a epileptické syndromy. Neurologie pro praxi, 4, 2003, s.176-180
- 14) Kalina M.: Status epilepticus. Neurologie pro praxi, 2, 2002, s.87-93
- 15) Ticháčková A., Pidrman V.: Epilepsie z pohledu psychiatra. Psychiatrie pro praxi, 5, 2004, s. 239-244
- 16) Donáth V.: Patofyziológia epilepsie. Neurologie pro praxi, 2, 2002, s.64-67
- 17) Caddick S.J., Hosford D.A.: The role of GABA_A mechanisms in animal models of absence seizures. Molecular Neurobiology, 13, 1996, s. 23-32
- 18) Snead O.C.: Basic mechanisms of generalized absence seizures. Annals of Neurology, 37, 1995, s. 146-157
- 19) Velíšková J., Velíšek L., Nunes M.L., Moshé S.L.: Developmental regulation of regional functionality of substantia nigra GABA_A receptors involved in seizures. European Journal of Pharmacology, 309, 1996, s. 167-173
- 20) Hulín I.: Patofyziológia. SAP, Bratislava, 2002, s.1224-1232
- 21) Silbernagl S., Lang F.: Atlas patofyziologie člověka. Grada Publishing, Praha, 2001, s.338-339
- 22) Velíšek L. et al.: Moderní neurofyziologie a epileptologie. UK-Praha, 1992, s.60-70
- 23) Schreiber M. et al.: Funkční somatologie. H&H, Praha, 1998, s.315-335
- 24) Zárubová J.: Epilepsie – současné možnosti farmakoterapie. Remedia, 9, 1999, s. 280-291
- 25) Komárek V.: Diagnostika a léčba epilepsie na prahu nového tisíciletí. Forum

- Medicinae, 1999, č.5-6
- 26) Komárek V.: Diagnostické a léčebné strategie v dětské epileptologii. Neurologie pro praxi, 4, 2003, s.172-175
 - 27) Dolanský J.: Současná epileptologie. Triton, Praha, 2000
 - 28) <http://referaty-seminarky.cz/epilepsie/>
 - 29) Komárek V., Zumrová A.: Dětská neurologie-Vybrané kapitoly. Galén a Karolinum, Praha, 2000
 - 30) www.desitin.cz/index.php/article/detail/142
 - 31) www.epilepsie.cz/verejna/verejna_cast.php?id=18
 - 32) Vojtěch Z.: Epilepsie-základní informace. Elitera, 1997
 - 33) Rydlová-Kultová M.: Srovnávání plazmatických hladin valproátu sodného (Convulex® u dětí a dospívajících). Diplomová práce, Univerzita Pardubice – fakulta chemicko-technologická, 2002
 - 34) Faber J.: Epilepsie – psychóza, stále nejasný vztah?. Psychiatrie pro praxi, 1, 2002, s.15-19
 - 35) Hovorka J., Herman E.: Epilepsie a základy antiepileptické léčby – část 1. Diagnostika a léčba. Psychiatrie pro praxi, 3, 2004, s.123-130
 - 36) Hovorka J., Herman E.: Epilepsie a základy antiepileptické léčby – část 2. Diagnostika a léčba – aspekty psychiatrické. Psychiatrie pro praxi, 4, 2004, s.191-195
 - 37) Kršek P., Tichý M., Hájek M. et al.: Pokroky v diagnostice dětských epileptochirurgických kandidátů. Neurologie pro praxi, 4, 2003, s.187-192
 - 38) Rektor I.: Stará a nová antiepileptika u dospělých. Neurologie pro praxi, 2, 2002, s.76-81
 - 39) Novák Z., Kuba R., Brázdil M. et al.: Stimulace nervus vagus v terapii farmakorezistentní epilepsie. Neurologie pro praxi, 2, 2004, s.63-66
 - 40) Marusič P., Tomášek M., Belšan T.:Zobrazovací a funkčně-zobrazovací metody v epileptologii. Neurologie pro praxi, 2, 2002, s.73-75
 - 41) Hadač J.: Korové dysgeneze a epilepsie. Neurologie pro praxi, 4, 2003, s.182-187
 - 42) Rektor I.: Úvod k hlavnímu tématu : Epilepsie. Neurologie pro praxi, 2, 2002, s.63
 - 43) http://tomcat.bf.jcu.cz/sima/analyticka_chemie/separb.htm
 - 44) <http://www.upce.cz/priloha/kalch-anal3-gc>

8. Příloha (Metody stanovení antiepileptik v biologickém materiálu – stručný přehled)

V dětském věku se vyšetření hladiny antiepileptik provádí zejména v důsledku značných interindividuálních rozdílů v metabolismu a trvalého rozvoje organismu. Uplatňuje se hlavně k vyloučení vzniku toxických hladin. V dospělosti se antiepileptická medikace řídí především klinickým průběhem. U nových antiepileptik se většinou vyšetření hladiny nedoporučuje – pokud nebyly stanoveny statisticky ověřené hodnoty.

Vyšetření je indikováno v následujících případech :

- při nasazování antiepileptické léčby
- jednou až dvakrát za rok k ověření compliance
- při každé změně režimu antiepileptické léčby
- při klinických projevech toxicity
- při špatné kompenzaci s podezřením na špatnou complianci
- při poruše metabolismu (jaterní a ledvinové onemocnění)
- při polyterapii a jejích změnách
- při podezření, že metabolit antiepileptika hraje významnou roli v klinickém stavu

Pro vlastní stanovení hladiny antiepileptik v biologickém materiálu se nejčastěji využívají chromatografické metody. Jedná se o vysoce účinné separační techniky, sloužící k oddělení analyzovaných složek ze směsi a zároveň k jejich kvalitativní i kvantitativní analýze. Principem všech chromatografických metod je ustanovení rovnováhy částeczek analyzované směsi mezi dvě vzájemně nemísitelné fáze. Stacionární fáze různou měrou zadržuje jednotlivé součásti analyzované směsi dle jejich fyzikálně-chemických vlastností. Mobilní fáze pak vymývá jednotlivé součásti směsi z nepohyblivé fáze na základě afinity k ní a donáší je ve směru toku různou rychlostí, čímž dojde k jejich oddělení (separaci).

Plynová chromatografie

Pro stanovení hladiny antiepileptik je nejdůležitější a nejpoužívanější metodou plynová chromatografie (GC). Od ostatních metod se liší v tom, že mobilní fází je inertní plyn (helium, argon, dusík), ten se však dělicího procesu nezúčastňuje. Jeho jediná funkce spočívá pouze v přenosu vzorku dle charakteru separačního děje. Touto metodou je možné stanovit nejen plyny, ale i látky kapalné a pevné, které je možné bez rozkladu převést do plynného stavu.

Plynovou chromatografii rozdělujeme dle separačního děje na adsorpční a rozdělovací. Adsorpční plynová chromatografie pracuje v systému plyn-pevná látka (gas-solid chromatography, GSC), kde se látky dělí na základě různé adsorpce z mobilní fáze na povrch adsorbentu. Rozdělovací plynová chromatografie pracuje v systému plyn-kapalina (gas-liquid chromatography, GLC), kde se látky dělí na základě různých rozdělovacích koeficientů v systému stacionární a mobilní fáze.

Princip separace látek

Roztok vzorku s dělenými látkami se vstříkne do vyhřívaného prostoru dávkovače, kde se hned odpaří a je unášen proudem nosného plynu do chromatografické kolony, umístěné v termostatu. Dělené látky se na počátku kolony sorbují ve stacionární fázi, tj.

rozpouštějí se v zakotvené fázi (GLC) a nebo se adsorbují na pevný sorbent (GCS), pak následuje desorpce čistým nosným plynem. Po tomto procesu, který probíhá mnohonásobně, unáší nosný plyn dělené látky ven z kolony, kdy vystupuje jedna látka za druhou dle poměru svých sorpčních sil. Látky, které se sorbují málo, vystupují z kolony nejdříve (mají nejkratší eluční časy) a látky silně sorbované vystupují z kolony později. Z kolony jdou látky do detektoru, kde se registruje signál odpovídající změnám koncentrace látky v nosném plynu vystupujícím z kolony. Nejpoužívanějším je tepelně vodivostní, dále pak plamenově-ionizační detektor.

Kvalitativní analýza

V kvalitativní analýze jsou důležitá retenční data : *retenční čas* – doba od nástřiku po maximum daného píku, *retenční objem* nebo *retenční index* – charakterizují chování látky.

Při identifikaci složky se pak nejčastěji porovnávají tyto retenční charakteristiky se standardy.

Kvantitativní analýza

V kvantitativní analýze lze ke zjištění koncentrace stanovované složky u symetrických píků využít způsob přímého srovnávání výšek (píků) standardu a stanovované složky. Kvantitativní zastoupení za určitých podmínek je dáno i plochou pod píkem [33,43,44] .