

*Piotr Bogucki

Znaczenie zaburzeń układu autonomicznego w symptomatologii i patogenezie napadów padaczkowych

Consequence of autonomic nervous system disturbances in symptomatology and pathogenesis of the seizures

Klinika Neurologii i Epileptologii, Centrum Medycznego Kształcenia Podyplomowego,
Samodzielny Publiczny Szpital Kliniczny im. prof. W. Orłowskiego, Warszawa
Kierownik Kliniki: prof. dr hab. med. Urszula Fiszer

Streszczenie

Pacjenci chorujący na padaczkę stanowią grupę osób, u których zaobserwowano dziesięciokrotnie częstsze występowanie nagłych zgonów w porównaniu z populacją osób zdrowych.

Nieznane są mechanizmy patofizjologiczne związane z tym zjawiskiem. Postulowana jest rola zaburzeń układu krążenia i układu autonomicznego w etiopatogenezie zespołu nagłej śmierci na podstawie obserwacji klinicznej pacjentów, a także dzięki doświadczeniom przeprowadzonym na modelach zwierzęcych, u których stwierdzano poprzedzające zgon zaburzenia rytmu pracy serca lub objawy świadczące o obrzęku płuc. Zaburzenia układu autonomicznego mogą być objawami napadu padaczkowego częściowego lub stanowić jeden z elementów towarzyszących napadom padaczkowym, zwłaszcza uogólnionym tonicznym, toniczno-klonicznym, a także częściowym, których ognisko obejmuje struktury płata skroniowego.

Nieznany jest wpływ stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego na częstość występowania zaburzeń układu autonomicznego, układu sercowo-naczyniowego oraz nagłych zgonów u pacjentów chorujących na padaczkę (SUDEP).

Monitorowanie funkcji układu krążenia u pacjentów chorujących na padaczkę pozwala ocenić funkcję układu autonomicznego, a także oszacować ryzyko nagłego zgonu w tej grupie chorych.

Niezbędne są dalsze badania mające na celu wyjaśnienie mechanizmów nagłej śmierci u pacjentów z padaczką oraz ocenę wpływu stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego na częstość ich występowania.

Słowa kluczowe: napad padaczkowy, układ autonomiczny, objawy

Summary

Patients who suffer from epilepsy are group of people with ten times higher risk of sudden unexpected death to compare with healthy people.

Pathophysiological mechanisms related to this event are unknown. Disturbances of circulatory and autonomic systems are supposed to be responsible for SUDEP based on patients clinical observations and animal experimental data, where abnormalities of cardiac rhythm or signs confirming lungs edema were observed. Autonomic nervous system disturbances may be a symptoms of partial seizures or they can be an element which accompany seizures, especially generalised tonic, tonic-clonic ones and partial, which focus attached to temporal lobes structures, either.

It is unknown whether antiepileptic drugs influence on the presence of circulatory or autonomic system disturbances or sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP).

Observation of circulatory system in patients with epilepsy enable establish role of autonomic nervous system and also predict risk of SUDEP in this population.

Subsequent investigations are necessary to explain mechanism of SUDEP and influence of antiepileptic drugs on the frequency of SUDEP presence.

Key words: seizure, autonomic nervous system, symptoms and signs

WSTĘP

U pacjentów chorujących na padaczkę zwiększone jest ryzyko zgonu w porównaniu z populacją osób zdrowych. Nieznany jest mechanizm odpowiedzialny

za to zjawisko. Wiele danych wskazuje na zaburzenia aktywności układu wegetatywnego, a także na schorzenia układu krążenia, w tym głównie zaburzenia rytmu pracy serca, jako mechanizmu odpowiedzialnego

za zgony pacjentów chorujących na padaczkę. Niejasne jest również, czy zgony nie występują w przebiegu uszkodzenia części mózgu odpowiedzialnych za funkcje życiowe człowieka.

Układ autonomiczny człowieka składa się z dwóch zasadniczych części – układu współczulnego i przywspółczulnego. Układ autonomiczny unerwia narządy wewnętrzne człowieka, w tym także serce i naczynia krwionośne, pozostając pod kontrolą ośrodkowego układu nerwowego. Ośrodki odpowiedzialne za sterowanie układem współczulnym zlokalizowane są głównie w obrębie rdzenia przedłużonego oraz szyjnego, piersiowego i lędźwiowego odcinka rdzenia kręgowego. Natomiast ośrodki zawiadujące układem przywspółczulnym znajdują się w mózgowiu oraz odcinku krzyżowym rdzenia kręgowego. Wzajemne współdziałanie układu współczulnego i przywspółczulnego odpowiedzialne jest za regulację wszystkich czynności życiowych organizmu człowieka.

ZABURZENIA AUTONOMICZNE TOWARZYSZĄCE NAPADOM PADACZKOWYM

Napady padaczkowe uogólnione toniczne, toniczno-kloniczne, zawsze związane są z zaburzeniami aktywności układu autonomicznego pod postacią ślinienia, oddania moczu, zblednięcia, wydzielania potu, dolegliwości bólowych w nadbrzuchu. Napady padaczkowe częściowe wtórnie uogólnione oraz częściowe z okolicy płata skroniowego bardzo często również skojarzone są z objawami ze strony układu autonomicznego. Prawdopodobnym mechanizmem powodującym zaburzenia autonomiczne podczas napadów padaczkowych jest rozchodzenie się nieprawidłowych pobudzeń z kory mózgu i obejmowanie nimi ośrodków układu autonomicznego. Inną grupą zaburzeń autonomicznych występujących u pacjentów z padaczką jest występowanie napadów częściowych dotyczących jedynie układu autonomicznego, co zdarza się rzadko. Występują wówczas objawy dotyczące narządów wewnętrznych. Do najczęstszych należą: bóle głowy, bóle brzucha, wymioty, nudności, zaburzenia miesiączkowania, tachykardia, bradykardia, wzrost lub spadek ciśnienia tętniczego, zblednięcie, zaczerwienienie, zaburzenia potliwości (tab. 1) (1). Objawy te są najczęściej niespecyficzne i dotyczą praktycznie każdego narządu. Co więcej, schorzenia związane z zaburzeniami metabolizmu, choroby zapalne, nowotwory, choroby układu wydzielania wewnętrznego, inne schorzenia układu nerwowego (niż padaczka) mogą implikować zaburzenia układu autonomicznego i układu krążenia (tab. 2) (1).

SUDEP

Wśród osób chorujących na padaczkę występuje dwudziestokrotnie większe ryzyko nagłej śmierci w porównaniu z populacją ogólną (2, 3). Zjawisko to określane jest akronimem SUDEP (ang. *sudden unexpected death in epilepsy*). SUDEP jest przyczyną ok. 7,5-17% zgonów

Tabela 1. Objawy kliniczne napadów częściowych prostych autonomicznych (1).

Dyskomfort w jamie brzusznej
Bezdech
Arytmie/wolny rytm pracy serca
Ból w klatce piersiowej
Sinica
Zaczerwienienie
Nagły rumień twarzy
Objawy z narządów płciowych/orgazm
Hiperwentylacja
Łzawienie
Zwężenie źrenicy/rozszerzenie źrenicy/drżenie źrenicy
Drżenia
Pocenie się
Reakcja pilomotoryczna
Tachykardia
Parcie naglące na pęcherz moczowy/niemożność powstrzymania moczu
Wymioty

Tabela 2. Diagnostyka różnicowa napadów padaczkowych autonomicznych (1).

Choroby endokrynologiczne:
– srebrzak
– guz chromochłonny
– hipoglikemia
Choroby organiczne przewodu pokarmowego
Atak paniki
Napadowe dysfunkcje autonomiczne

osób cierpiących z powodu padaczki (4). W większości przypadków nagłe zgony występują bez świadków, w godzinach nocnych. Większość przypadków SUDEP, do których dochodzi w obecności osób drugich, są związane z wystąpieniem napadu padaczkowego uogólnionego toniczno-klonicznego. Tym niemniej występują również przypadki nagłych zgonów niezwiązane z napadami padaczkowymi.

Nieznane są przyczyny występowania SUDEP. Przypuszczalnie zjawisko to nie stanowi przyczyny zgonu *per se*, lecz jest raczej określeniem opisującym brak uchwytnych przyczyn prowadzących do zgonu wśród pacjentów chorujących na padaczkę. Proponowane są następujące definicje związane z nagłym zgonem wśród osób chorujących na padaczkę:

1. SUDEP – nagły, niespodziewany zgon w obecności lub bez udziału świadków, który nie jest skutkiem urazu ani utonięcia, w okolicznościach niemających wpływu na jego wystąpienie u osoby chorującej na padaczkę w przebiegu napadu padaczkowego lub bez jego wystąpienia, bez udokumentowanego stanu padaczkowego (napadu padaczkowego przedłużającego się ponad 30 min lub bez odzyskania przytomności pomiędzy napadami), bez zmian w badaniu autopsyjnym, mogących odpowiadać za zgon pacjenta (3).
2. Prawdopodobny SUDEP – te same kryteria co w SUDEP, lecz bez badania pośmiertnego.
3. SUDEP plus – współwystępowanie innego schorzenia u osoby z padaczką, które mogło być również możliwą przyczyną zgonu.

4. Możliwy SUDEP – wszystkie przypadki nagłego zgonu u pacjentów z padaczką, w których okoliczności śmierci są niejasne, a SUDEP nie może zostać jednoznacznie wykluczony (5).

Na podstawie dotychczas przeprowadzonych obserwacji opisano następujące czynniki ryzyka występowania SUDEP: potencjalnie modyfikowalne – stałe występowanie napadów padaczkowych, w tym obecność napadów w ciągu ostatniego roku, brak pięcioletniego okresu bez napadów, zwiększenie częstości występowania napadów, zwłaszcza uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, występowanie napadów padaczkowych w godzinach nocnych; potencjalnie niemodyfikowalne – zaburzenia poznawcze, początek zachorowania na padaczkę w młodym wieku, dłuższy okres trwania padaczki, otępienie, brak zmian naczyniopochodnych w mózgu, astma, a także urazy.

Wydaje się, że zwłaszcza urazy budzą największą wątpliwość, jako że ich występowanie może być związane z przebiegiem napadu padaczkowego.

Młody wiek zachorowania, brak skutecznej kontroli napadów padaczkowych sugerują zwiększanie ryzyka wystąpienia SUDEP wraz z występowaniem każdego kolejnego napadu padaczkowego.

Zgony zakwalifikowane jako SUDEP u pacjentów, u których występowały napady uogólnione toniczno-kloniczne, w 86,4% występują bez obecności świadków, a w 58,4% mają miejsce w trakcie snu nocnego (6). Napady uogólnione toniczno-kloniczne w ciągu doby najczęściej występują między północą a godziną 3 nad ranem oraz rano pomiędzy godziną 6 a 9 (4).

Nieznany jest, jak dotąd, patomechanizm występowania SUDEP. Postulowane są czynniki genetyczne np. związane z zespołem long QT, zaburzenia neuronów serotonergicznym w pniu mózgu odpowiedzialnych za kontrolę oddychania, zaburzenia układu autonomicznego kontrolującego pracę serca, napady padaczkowe z przedłużonym okresem supresji aktywności elektrycznej mózgu, zaburzenia oddychania (2). Opisy pacjentów, których zgon został określony jako SUDEP, sugerują zaburzenia oddychania, centralny bezdech oraz hipowentylację, obrzęk płuc (4) jako prawdopodobną przyczynę zgonu, a także obecność zaburzeń rytmu pracy serca w niektórych przypadkach.

KLINICZNE PREDYKTORY SUDEP

Zmienność rytmu pracy serca (ang. *heart rate variability* – HRV) może służyć jako wskaźnik wpływu układu autonomicznego na pracę serca. Indeksy wysokiej (HF) i niskiej częstotliwości (LF) zależą od aktywności układu przywspółczulnego (nerwu błędnego) i układu współczulnego. U pacjentów z padaczką obserwuje się statystycznie niższe wartości HF w okresach międzynaapadowych w porównaniu z grupą kontrolną, co sugeruje mniejszą aktywność nerwu błędnego, co z kolei prowadzi do większego ryzyka występowania ryzyka sercowo-naczyniowego, w tym także zaburzeń rytmu pracy serca. Nie zauważono statystycznych różnic dotyczących parametru LF. Zażywanie leków

przeciwpadaczkowych nie wpływa na wartości HF i LF w porównaniu z pacjentami chorującymi na padaczkę nieotrzymującymi leczenia. Zależności te są uwarunkowane wiekiem i płcią pacjentów (7).

Niższe wartości HF u osób z padaczką mogą wynikać ze strukturalnych zmian w ośrodkach układu autonomicznego, które są stale pobudzane lub hamowane przez powtarzające się napady padaczkowe (8). Sugerowane jest uszkodzenie m.in. jądra pasma samotnego (9).

WPŁYW LECZENIA PRZECIWPADACZKOWEGO NA RYZYKO WYSTĄPIENIA SUDEP

Ze względu na nieliczne publikacje dotyczące wpływu stosowanego leczenia przeciwpadaczkowego na zaburzenia układu autonomicznego i sercowo-naczyniowego, w obecnej chwili nie można sformułować ostatecznych wniosków. **Zauważyć można jednak pewne tendencje mówiące o tym, że politerapia, a także więcej niż dwie zmiany leków przeciwpadaczkowych w ciągu roku stanowią czynnik ryzyka występowania SUDEP.** Nie wiadomo jednak, czy jest to wynikiem działania samych leków, czy jest to skutkiem zaburzeń związanych z napadami padaczkowymi, które z jednej strony nie poddają się leczeniu, a z drugiej zwiększają ryzyko występowania SUDEP (1, 3). Brak leczenia przeciwpadaczkowego lub stosowanie leków w dawkach subterapeutycznych przyczynia się do zwiększenia ryzyka wystąpienia SUDEP (2, 4, 5). Sugerowane jest zwiększone ryzyko występowania SUDEP wśród pacjentów zażywających lamotryginę (2, 10), poprzez hamowanie jonowych kanałów potasowych, co zwiększa ryzyko wydłużenia zespołu QT, zaburzeń rytmu pracy serca i nagłej śmierci (8). Doniesienia te podważane są w innych badaniach (11).

Podobnie niejednoznaczne są doniesienia dotyczące wpływu karbamazepiny na częstość występowania SUDEP. Sugerowane jest występowanie zaburzeń układu przewodzącego serca poprzez blokowanie kanałów sodowych, a także obserwowano zmniejszenie zmienności rytmu pracy serca wśród pacjentów leczonych za pomocą karbamazepiny (8, 12, 13).

WNIOSKI

Dotychczasowe obserwacje wskazują na obecność zaburzeń rytmu pracy serca u osób chorujących na padaczkę. Nieznany jest patomechanizm prowadzący do występowania tego zjawiska. Prowadzenie monitorowania funkcji układu sercowo-naczyniowego, zwłaszcza z zastosowaniem metod holterowskich (Holter EKG, Holter RR), stanowi potencjalne narzędzie w przewidywaniu występowania zaburzeń rytmu pracy serca, a także funkcji układu autonomicznego u pacjentów chorujących na padaczkę.

Doniesienia na temat wpływu zastosowanego leczenia przeciwpadaczkowego na występowanie zaburzeń układu autonomicznego i sercowo-naczyniowego u pacjentów z padaczką są niejednoznaczne. Oznacza to konieczność przeprowadzenia dalszych badań mających na celu ocenę tych zależności.

PIŚMIENNICTWO

1. Engel J Jr, Pedley TA (eds.): *Epilepsy: A comprehensive Textbook*. Lippincott-Raven Publishers, Philadelphia 1997: 554-550.
2. Hesdorffer DC, Torbjorn T: Sudden unexpected death in epilepsy potential role of antiepileptic drugs. *CNS Drugs* DOI 10.1007/s40263-012-0006-1.
3. Nashef L, So E, Ryvlin P et al.: Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53(2): 227-233.
4. Terra VC, Cysneiros R, Cavalheiro EA et al.: Sudden unexpected death in epilepsy: From the lab to the clinic setting. *Epilepsy and Behav* 2013; 26: 415-420.
5. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P: Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurology* 2008; 7: 1021-1031.
6. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A et al.: Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012; 53(2): 253-257.
7. Lotufo PA, Valiengo L, Bensenor IM et al.: A systematic review and meta-analysis of heart rate variability in epilepsy and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 2012; 53(2): 272-282.
8. Wasterlain CG, Fujikawa DG, Penix L et al.: Pathophysiological mechanisms of brain damage from status epilepticus. *Epilepsia* 1993; 34 (suppl. 1): 37-53.
9. Tolstykh GP, Cavazos JE: Potential mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy and Behav* 2013; 26: 410-414.
10. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al.: Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012; 53(2): 249-252.
11. Tomson T, Hirsch LJ, Frioedman D et al.: Sudden unexpected death in epilepsy in lamotrigine randomized-controlled trials. *Epilepsia* 2013; 54(1): 135-140.
12. Persson H, Ericson M, Tomson T: Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Res* 2003; 57(1): 69-75.
13. Tomson T, Kenneback G: Arrhythmia, heart rate variability and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl. 11): 48-51.
14. Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L et al.: Effects of the antiepileptics drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005; 63(1): 17-25.

otrzymano/received: 17.07.2013
zaakceptowano/accepted: 04.09.2013

Adres/address:
*Piotr Bogucki
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP SPSK
ul. Czerniakowska 231, 00-416 Warszawa
tel.: +48 (22) 584-11-28
e-mail: kl.neurologii@szpital-orlowskiego.pl