



Padaczka a zaburzenia rytmu serca

Epilepsy and cardiac arrhythmia

IWONA MAŃKA¹, KRYSZYNA PIERZCHAŁA²

Z: 1. Oddziału Neurologii Szpitala Rejonowego w Zabrze
2. Kliniki Neurologii Śląskiej Akademii Medycznej w Zabrze

STRESZCZENIE. *Napad padaczkowy może wywołać zaburzenia rytmu serca poprzez wpływ na układ autonomiczny, również arytmia powodując zaburzenia hemodynamiczne w układzie krążenia może wywołać utratę przytomności z drgawkami wskutek przedłużającego się niedotlenienia mózgu. Nagła niespodziewana śmierć jest częstsza u osób chorujących na padaczkę niż w populacji ogólnej. Ryzyko jej jest w dużym stopniu związane z zaburzeniami rytmu serca, z których najbardziej niebezpieczna, choć nie najczęściej występująca, jest bradykardia. Przed nagłą niespodziewaną śmiercią najlepiej zabezpiecza wszczepienie stymulatora serca w połączeniu z farmakoterapią lekami przeciwpadaczkowymi. W rozpoznawaniu różnicowym padaczki i zaburzeń rytmu oraz ich wzajemnych relacji najbardziej przydatnym badaniem jest równoczesne 24-godzinne monitorowanie EKG i EEG oraz video EEG.*

SUMMARY. *Any epileptic seizure, through affecting the autonomous system, may result in cardiac arrhythmia. In turn, arrhythmia by producing hemodynamic disturbances in the cardiovascular system may lead to a loss of consciousness with convulsions due to a prolonged insufficient oxygen supply to the brain. Cases of sudden death are more frequent among those suffering from epilepsy than in the general population. The risk of sudden death is to a large extent due to cardiac arrhythmias, of which bradycardia is the most dangerous although not the most frequent variety. The best protection against sudden death is the heart pacemaker grafting, supported by pharmacotherapy with antiepileptic drugs. The most useful techniques in the differential diagnosis of epilepsy, cardiac arrhythmia and their interrelations, are simultaneous 24-hour ECG and EEG monitoring, as well as video EEG.*

Słowa kluczowe: padaczka / zaburzenia rytmu serca

Key words: epilepsy / cardiac arrhythmia

Związek między padaczką a zaburzeniami pracy serca był analizowany wielokrotnie przez wielu autorów, jednak do tej pory brak ostatecznych ustaleń. Nawracające zaburzenia czynności mózgu spowodowane patologicznymi wyładowaniami komórek nerwowych mają różne objawy kliniczne zależne od tego jaka struktura czynnościowo-anatomiczna bierze w nich udział. W powstawaniu napadów padaczkowych odgrywa rolę genetycznie uwarunkowane obniżenie progu pobudliwości drgawkowej związane z

zaburzeniem równowagi między układem neuroprzekaźników pobudzających (kwas glutaminowy i asparginowy) i hamujących (kwas gamma-aminomasłowy). Pewną rolę mogą też odgrywać mutacje genów kodujących białka kanałów jonowych, co powoduje zaburzenia przepuszczalności, a tym samym rozmieszczenia jonów sodowych, potasowych, wapniowych i chlorowych. Przypuszcza się, że „zaburzenia kanałowe” są przyczyną zarówno idiopatycznej padaczki, jak i nagłych zaburzeń sercowych.

Błona komórkowa neuronu posiada spoczynkowy potencjał ok. 70 mV, który jest wypadkową ujemnego potencjału wnętrza i dodatniego środowiska pozakomórkowego. W przenoszeniu impulsu nerwowego z jednej komórki na drugą pośredniczą wymienione neuroprzekaźniki. Pobudzenie prawidłowej komórki powoduje jej depolaryzację, a następnie odpowiedź w postaci krótkiej serii wyładowań, po której następuje przerwa. W komórce „padaczkorodnej” pojedynczy bodziec wywołuje serię wyładowań znacznie dłuższych, które są następstwem przedłużonej depolaryzacji wskutek niewystarczającej siły mechanizmów hamujących. Szerzenie się pobudzenia następuje drogą transsynaptyczną (przez jedną lub więcej synaps) oraz przez ciągłość.

Automatyzm węzła zatokowego w sercu, będąc pod ciągłym wpływem bodźców nerwowych i humoralnych, jest zjawiskiem autonomicznym. Bodźce nerwowe są zależne od napięcia układu współczulnego i przywspółczulnego, a te wpływają przeciwstronnie na otwarcie kanałów tła i kanałów wapniowych, a przez to na zwolnienie lub przyspieszenie rytmu zatokowego.

Zarówno napad padaczkowy, jak i zaburzenia rytmu serca mogą być wywołane przez czynniki zewnętrzne zaburzające pracę prawidłowych struktur – należą do nich: zaburzenia elektrolitowe (zmiany poziomu Na, K, Ca, P), niedotlenienie, znaczny wysiłek fizyczny lub psychiczny, pozbawienie snu, gorączka.

U pacjentów po utracie przytomności z drgawkami, u których jednocześnie stwierdzono zmiany w EKG często występują wątpliwości diagnostyczne. Z jednej strony napad padaczkowy może wywołać zaburzenia rytmu serca przez wpływ na układ autonomiczny, z drugiej arytmia powodując zaburzenia hemodynamiczne w układzie krążenia może wywołać utratę przytomności z drgawkami wskutek przedłużającego się niedotlenienia mózgu.

Uważa się, że zaburzenia czynności układu autonomicznego i następowe zaburzenia rytmu serca są spowodowane przez szerzenie się wyładowań padaczkowych na strukturę układu autonomicznego oraz częściowo przez efekt uboczny stosowanych leków przeciwpadaczkowych [33]. Występują one głównie w napadach częściowych złożonych z ogniskiem najczęściej w płacie skroniowym prawym. W tej okolicy istnieją bardzo liczne połączenia między korą, układem limbicznym i podwzgórzem, które są odpowiedzialne za wegetatywne przejawy nie tylko sercowe, ale także bezdech lub przyspieszenie oddechu, poty, zblednięcie powłok w czasie napadu [15, 27].

Hipokamp i ciało migdałowate generują padaczkowe pobudzenie z różnych struktur autonomicznych.

Wyniki badań oceniających funkcję układu autonomicznego u chorych z padaczką są podobne do wyników u osób zdrowych. Jedynie w próbie ortostatycznej stwierdzono znamienne przyspieszenie akcji serca i spadek ciśnienia tętniczego, szczególnie u leczonych karbamazepiną [8]. Następstwa wyładowań padaczkowych w ośrodkach autonomicznych mogą prowadzić do pomyłek diagnostycznych, powodując różne reakcje narządowe.

Do zmian w EKG występujących u chorych na padaczkę najczęściej należą: zatokowo-przedsionkowy blok I i II stopnia, pojedyncze skurcze dodatkowe nadkomorowe, nadkomorowa napadowa tachykardia, nadkomorowe wędrowanie rozrusznika [28].

Tachykardia występuje najczęściej w czasie napadu w padaczcze z napadami częściowymi złożonymi, z ogniskiem zlokalizowanym zarówno w prawej, jak i lewej półkuli mózgu. Obecność tachykardii przed napadem stwierdzono tylko u pacjentów z ogniskiem zlokalizowanym w prawej półkuli [27]. Na podstawie przeprowadzonych badań ustalono, że akcja serca wzrasta w stopniu, w jakim kolejne obszary mózgu są zaangażowane w czynność napadową. Nie jest

więc związana z czasem trwania napadu, a jedynie z ilością komórek zajętych przez pobudzenie padaczkowe [10].

Standaryzowany wskaźnik śmiertelności jest wyższy u osób chorujących na padaczkę w porównaniu do populacji ogólnej.

Zaburzenia pracy serca, bezdech centralny z hipowentylacją, neurogeny obrzęk płuc, stan padaczkowy oraz zachłyśnięcie – to główne przyczyny śmiertelności w padaczce obok urazów, jako konsekwencji napadu padaczkowego [16, 20, 26].

RYZIKO NAGŁEGO ZGONU

Nagła niespodziewana śmierć jest częstsza u osób chorujących na padaczkę niż w ogólnej populacji [21]. Tym terminem określa się niespodziewany zgon chorego na padaczkę, którego ogólny stan zdrowia był dobry, aktywność życiowa normalna i u którego nie znaleziono innej przyczyny chorobowej tego zdarzenia [1].

Ryzyko nagłej niespodziewanej śmierci w padaczce (*sudden unexpected death in epilepsy* - SUDEP) związane jest z liczbą napadów, typem napadów (większe w padaczce ogniskowej), przyjmowanymi lekami przeciwpadaczkowymi i ich częstą zmianą oraz niskim stężeniem we krwi lub nagłym odstawieniem, a także z politerapią [32]. Jest ono większe u młodych mężczyzn, nadużywających alkoholu, ze zmianami organicznymi w mózgu, często pod wpływem silnych przeżyć emocjonalnych [16].

Uważa się, że SUDEP jest najprawdopodobniej związana ze zmianami rytmu serca [2, 17] w wyniku zależnej od o.u.n. zmiany poziomu amin katecholowych [7] podczas napadu padaczkowego. Poczynione obserwacje wskazują na obecność tachykardii (średnio 140 uderzeń/min.) u 40% do 95% badanych. Rzadziej (od 0% do 17%) stwierdzano bradykardię zatokową, blok przedsionkowo-komorowy, zahamowanie zatokowe lub blok w przebiegu migotania przedsionków.

Obserwacje wskazują, iż nagła niespodziewana śmierć może wystąpić w trakcie drgawek z natychmiastową następczą arytmia lub zaburzeniami rytmu i oddechu, które pojawiają się w pewnym odstępie czasu od wystąpienia drgawek [9]. Obserwacje Mammeli nie wiążą tak jednoznacznie zmian rytmu serca z SUDEP, ponieważ w jego badaniach były one przejściowe i nie towarzyszyły im zaburzenia metaboliczne.

Garaizar uważa, że skurcz naczyń, aktywowany przez ośrodkowy układ nerwowy, prowadzi do niedokrwienia serca [12], które objawia się obniżeniem odcinka ST w czasie napadu padaczkowego [31]. W badaniach autopsyjnych serca przeprowadzonych u chorych na padaczkę, którzy zmarli z powodu SUDEP nie znaleziono dowodu na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. W tętnicach wieńcowych i układzie przewodzącym nie stwierdzono różnic w porównaniu do zmian stwierdzonych w grupie kontrolnej [22].

U chorych z padaczką opisano występowanie zespołu Brugada [5, 11]. Jest to dziedziczne schorzenie wywołane przez mutację genu SCN5A dla sercowych kanałów sodowych. Tego rodzaju mutacja powoduje nagłą śmierć sercową u na pozór zdrowych osób ze strukturalnie prawidłowym sercem. U chorych z tym zespołem występują charakterystyczne zmiany w EKG pod postacią bloku prawej odnogi pęczka Hissa i uniesienia odcinka ST w odprowadzeniach V1-V3. Powyższe zmiany są niezależne od zaburzeń ukrwienia mięśnia sercowego, zaburzeń elektrolitowych i anatomicznej budowy serca. W zespole tym występuje większe ryzyko migotania komór i nagłej śmierci [6].

Zastosowanie leków antyarytmicznych – beta-blokerów i amiodaronu zabezpiecza przed wystąpieniem incydentów zaburzeń rytmu. Pewnym zabezpieczeniem przed SUDEP jest jedynie wszczepienie defibrylatora [4, 11].

Zaobserwowano, że bradykardia u chorych na padaczkę jest najczęściej powiązana

z występującymi w EEG zmianami napadowymi z nad lewej okolicy skroniowej [25]. Manitiuss-Robeck i wsp. na podstawie badań SPECT u 3 pacjentów chorych na padaczkę (w tym 1 z dysplazją korową), u których doszło do nagłego zatrzymania serca, zaobserwowali całkowity brak unerwienia współczulnego, dominację przywspółczulną i zahamowanie zatokowe [19].

Trudności diagnostyczne u chorych z zaburzeniami świadomości i rytmu serca ilustruje historia choroby pacjenta opisana przez Iani i wsp. Chory był przyjęty do oddziału kardiologicznego z powodu utraty przytomności poprzedzonych uczuciem „gorąca” w nadbrzuszu, zblednięciem, potami, drżeniem mięśni, wyprężeniem ciała i przygryzieniem języka oraz zatrzymaniem akcji serca. Badanie kliniczne, pomiar ciśnienia tętniczego, EKG, UKG, i badania laboratoryjne wypadły prawidłowo. Podczas monitorowanego badania EKG i EEG u chorego wystąpił podobny napad, któremu w początkowej fazie towarzyszyło zwolnienie akcji serca i zahamowanie zatokowe do 9,5 s., następnie po kilku sekundach, kiedy wystąpiły drgawki zaobserwowano przyspieszenie akcji serca do 120/min. Po wszczęciu rozrusznika nie obserwowano drgawek, a jedynie zaburzenia „gastryczne” i automatyzmy. W badaniach neuroobrazujących stwierdzono guz płata skroniowego. Napady ustąpiły po leczeniu operacyjnym i farmakologicznym – karbamazepiną [14].

Bradykardia jest dość rzadkim zaburzeniem rytmu serca w padaczce, jednak łącznie z asystolią oraz bezdechem centralnym czy też obturacyjnym towarzyszącym padaczce - niebezpiecznym, o wysokim ryzyku wystąpienia SUDEP. Leczenie powinno być połączeniem wszczęcia stymulatora serca na żądanie i farmakoterapii lekami przeciwpadaczkowymi [15].

Znane są historie choroby pacjentów, u których utraty przytomności były pierwotnie rozpoznawane jako padaczka, jednak po dokładnych badaniach, dobowej rejestracji

EEG i EKG, rozpoznano idiopatyczną asystolię, a wszczęcie rozrusznika powodowało ustąpienie zaburzeń [34].

Asystolię pierwotnie sercową od towarzyszącej napadowi padaczkowemu można odróżnić przez wykonanie jednoczesowej oceny EEG i EKG oraz ocenę CPK. Stężenie kinazy kreatyninowej w surowicy rośnie w napadzie padaczkowym, lecz nie wzrasta w omdleniu kardiogenym.

Wydłużenie odstępu QT może być podłożem istotnych zaburzeń rytmu, zwłaszcza komorowych i wtórnie wywołać napad drgawkowy. Przydatność i konieczność badań elektrokardiograficznych podkreślana jest również w padaczce dziecięcej. Opisano przypadki drgawek toniczno-klonicznych, które występowały jako następstwa tachykardii komorowej lub bloków przedsionkowo-komorowych u dzieci [23, 29].

Szczególnie ważne jest, aby u pacjentów z napadami padaczkowymi opornymi na leczenie rozważyć przyczynę sercowo-naczyniową zaburzeń i ewentualnie zweryfikować pierwotne rozpoznanie padaczki [35].

WPLYW LEKÓW PRZECIWPADACZKOWYCH

Odrębne zagadnienie, to powiązanie padaczki i zaburzeń rytmu serca, które prowadzone są lekami przeciwpadaczkowymi. *Fenytoina* jest lekiem stosowanym zarówno w leczeniu napadów, jak i w zaburzeniach rytmu serca. Jej działanie przeciwpadaczkowe wiąże się z podwyższeniem progu drgawkowego przez ułatwienie transportu jonów sodu do komórki, natomiast przez swoje inotropowo ujemne działanie na mięsień sercowy znajduje zastosowanie jako lek antyarytmiczny w skurczach dodatkowych pochodzenia komorowego i nadkomorowego. Przeciwwskazaniem do stosowania fenytoiny u chorych na padaczkę jest blok przedsionkowo-komorowy.

Fenobarbital obecnie rzadko stosowany, podany w dużych dawkach powodował tachykardię.

Udowodniono, że *karbamazepina* wpływa na węzeł zatokowy oraz przewodnictwo przedsionkowo-komorowe, powodując wydłużenie odstępu PQ. Ujemne działanie chrono- i dromotropowe tego leku może u predysponowanych pacjentów indukować wtórnie objawy podobne do padaczkowych [30]. Zasadne zastosowanie karbamazepiny u kobiety chorej na padaczkę spowodowało ujawnienie choroby węzła zatokowego [13]. Prowadzone obserwacje wskazują, że blok przedsionkowo-komorowy oraz SUDEP częściej występuje u pacjentów leczonych tym lekiem.

Lamotrygina przy stężeniu leku we krwi większym niż 10 mg/l może powodować arytmie potwierdzoną badaniem EKG. Powyższe zmiany częściej występują u chorych leczonych równocześnie kwasem walproinowym [24].

Pozostałe leki przeciwpadaczkowe nie wykazują istotnego wpływu na układ sercowo-naczyniowy.

Prawdziwe ryzyko wpływu leków przeciwpadaczkowych na wystąpienie zaburzeń sercowych i na SUDEP jest nieznane, ale wydaje się być mniejsze niż ryzyko wynikające z niekontrolowanej padaczki. Do innych leków, które mogą indukować zarówno napady padaczkowe, jak i incydenty arytmii komorowej należą trójpierscieniowe leki przeciwdepresyjne.

Spoczynkowe badanie EKG ma stosunkowo niską wartość diagnostyczną i w niewielu przypadkach pozwala uchwycić nieprawidłowości pracy serca. Zmiany w EEG podczas omdlenia, niezależnie czy ich przyczyną jest arytmia, hipotensja wazo-wagalna czy padaczkowa wynikają z hipoperfuzji i powodują zwolnienie bioelektrycznej czynności podstawowej mózgu oraz pojawienie się wysokonapięciowych fal delta [3].

W rozpoznawaniu różnicowym padaczki i zaburzeń rytmu oraz ich wzajemnych rela-

cji najbardziej przydatnym badaniem jest równoczesne 24-godzinne monitorowanie EKG i EEG oraz video EEG.

PIŚMIENNICTWO

1. Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997; 38: 9-12.
2. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet* 1986; 1 (8489): 1051-6.
3. Brenner RP. Electroencephalography in syncope. *J Clin Neurophysiol* 1997; 14 (3): 197-209.
4. Brugada J, Brugada R, Brugada P. Right bundle-branch block and ST-segment elevation in leads V1 through V3: a marker for sudden death in patients without demonstrable structural heart disease. *Circulation* 1998; 10, 97: 457-60.
5. Brugada P, Brugada R, Brugada J. The Brugada syndrome. *Curr Cardiol Rep* 2000; 2 (6): 507-14.
6. Chen Q, Kirsch GE, Zhang D, Brugada R, Brugada J, Brugada P, Potenza D, Moya A, Borggrefe M, Breithard G, Ortiz-Lopez R, Wang Z, Antzelevitch C, O'Brien RE, Schulze-Bahr E, Keating MT, Towbin JA, Wang Q. Genetic basic and molecular mechanism for idiopathic ventricular fibrillation. *Nature* 1998; 19, 392: 293-6.
7. Davis AM, Natelson BH. Brain-heart interactions. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. *Tex Heart Inst J* 1993; 20 (3): 158-69.
8. Devinsky O, Perrine K, Theodore WH. Intercictal autonomic nervous system function in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35 (1): 199-204.
9. Earnest MP, Thomas GE, Eden RA, Hossack KF. The sudden unexpected death syndrome in epilepsy: dermatographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia* 1992; 33 (2): 310-6.
10. Epstein MA, Sperling MR, O'Connor MJ. Cardiac rhythm during temporal lobe seizures. *Neurology* 1992; 42 (1): 50-3.

11. Fauchier L, Babuty D, Consay P. Epilepsy, Brugada syndrome and the risk of sudden unexpected death. *J Neurol* 2000; 247: 643-4.
12. Garaizar C. Sudden unexpected and unexplained death in epilepsy. *Rev Neurol* 2000; 31 (5): 13-7.
13. Hewetson KA, Ritch AE, Watson RD. Sick sinus syndrome aggravated by carbamazepine therapy for epilepsy. *Postgrad Med J* 1986; 62 (728): 497-8.
14. Iani C, Attanasio A, Mattia D, Manfredi M. Cardiogenic syncope in temporal lobe epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1997; 63: 259-60.
15. Kowalik A, Bauer J, Elger CE. Asystolic seizures. *Nervenarzt* 1998; 69 (2): 151-7.
16. Leestma JE, Walczak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989; 26 (2): 195-203.
17. Li LM, Roche J, Sander JW. Ictal ECG changes in temporal lobe epilepsy. *Arq Neuropsiquiatr* 1995; 53 (3-B): 619-24.
18. Mammeli O. Discussion. *Epilepsia* 1997; 38: 358.
19. Manitius-Robeck S, Schuler P, Feistel H, Platsch G, Stefan H. Ictal syncope. Cardiac sympathetic innervation disorder as the etiology? *Nervenarzt* 1998; 69 (8): 712-6.
20. Nashef L, Sander JWAS, Shorvon SD. Mortality in epilepsy. W: Pedley TA, Meldrum BS. *Recent Advances in Epilepsy* 1995; 6: 271-87.
21. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353 (9156): 888-93.
22. Opeskin K, Thomas A, Berkovic SF. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Res* 2000; 40 (1): 17-24.
23. Pignata C, Farina V, Andria G, Del Giudice E, Striano S, Adinolfi L. Prolonged QT interval syndrome presenting as idiopathic epilepsy. *Neuropediatrics* 1983; 14 (4): 235-6.
24. Pricone MG, King CV, Drummer OH, Opeskin K, McIntyre IM. Postmortem investigation of lamotrigine concentrations. *J Forensic Sci* 2000; 45 (1): 11-5.
25. van Rijckevorsel K, Saussu F, de Barys T. Bradycardia, an epileptic ictal manifestation. *Seizure* 1995; 4 (3): 237-9.
26. Rufo-Campos M. Mortality in epilepsies. *Rev Neurol* 2000; 30: 110-4.
27. Saleh Y, Kirchner A, Pauli E, Hilz MJ, Neundorfer B, Stefan H. Temporal lobe epilepsy: effect of focus side on the autonomic regulation of heart rate? *Nervenarzt* 2000; 71 (6): 477-80.
28. Shprakh VV, Sin'kov AV, Sin'kova GM. Cerebrogenic disorders of cardiac rhythm and conductivity in epilepsy patients. *Zh Nervol Psikhiatr Im S S Korsakova* 2000; 100 (9): 16-20.
29. Steffensen IE, Nielsen HV, Laursen LC, Rannem T. Epilepsy/cardiac arrhythmia? Differential diagnostic problems. *Ugeskr Laeger* 1992; 23, 154: 870-1.
30. Takayangi K, Hisauchi I, Watanabe J, Maekawa Y, Fuito T, Sakai Y, Hoshi K, Kase M, Nishimura N, Inoue T, Hayashi T, Morooka S. Carbamazepine - induced sinus node dysfunction and atrioventricular block in elderly woman. *Jpn Heart* 1998; 39 (4): 469-79.
31. Tigan S, Rasmussen V, Dam M, Pedersen S, Hogenhaven H, Friberg B. ECG changes in epilepsy patients. *Acta Neurol Scand* 1997; 96 (2): 72-5.
32. Timmings PL. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated. *Seizure* 1998; 7 (4): 289-91.
33. Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 30 (1): 77-83.
34. Venkatarman V, Wheless JW, Willmore LJ, Motookal H. Idiopathic cardiac asystole presenting as intractable adult onset partial seizure disorder. *Seizure* 2001; 10 (5): 359-64.
35. Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36 (1): 181-4.