

Iktální bradykardie a asystolie u pacientů s fokální epilepsií – retrospektivní studie

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.^{1,2}, MUDr. Nikola Vojvodic, Ph.D.³, MUDr. Ivana Tyrlíková²,
prof. MUDr. Milan Brázdil, Ph.D.^{1,2}, prof. MUDr. Ivan Rektor, CSc.^{1,2}

¹Výzkumná skupina pro behaviorální a sociální neurovědy, Středoevropský technologický institut (CEITEC), Masarykova univerzita, Brno

²Centrum pro epilepsie Brno, 1. neurologická klinika LF MU a FN u sv. Anny, Brno

³Institute of Neurology, CCS Belgrade, Srbsko

Retrospektivně jsme analyzovali data všech pacientů s fokální epilepsií, kteří podstoupili video-EEG vyšetření v Centru pro epilepsie Brno v období 2 let (od 2/2008 do 2/2010). Celkem jsme analyzovali 193 pacientů a 894 záchvatů. Hodnotili jsme EKG 1 minutu před záchvatem, v průběhu záchvatu a 3 minut postiktálně. Iktální bradykardii nebo asystolii jsme zjistili u 3 pacientů (1,5 %) a 8 záchvatů (0,9 %). U 1 pacienta (2 záchvaty) se jednalo o iktální bradykardii a u 2 pacientů (6 záchvatů) o iktální asystolii.

Klíčová slova: fokální epilepsie, bradykardie, asystolie.

Ictal bradycardia and asystole in patients with focal epilepsy – a retrospective study

We retrospectively analyzed the data of all patients with focal epilepsy who underwent a video EEG test at the Brno Epilepsy Centre during a period of two years (from 2/2008 to 2/2010). A total of 193 patients and 894 seizures were analyzed. We evaluated the ECG 1 minute prior to the seizure, during the seizure and 3 minutes post-seizure. Ictal bradycardia or asystole was found in three patients (1,5 %) and eight seizures (0,9 %). One patient (2 seizures) had ictal bradycardia and two patients (6 seizures) had ictal asystole.

Key words: focal epilepsy, bradycardia, asystole.

Neurol. praxi 2011; 12(2): 138–141

Seznam zkratk

CRE – pericentrální epilepsie

CT – počítačová tomografie

EEG – elektroencefalografie

EKG – elektrokardiogram

FDG-PET – fluoro-deoxy-glukózová pozitronová emisní tomografie

FLE – epilepsie frontálního laloku

IB/IA – iktální bradykardie nebo iktální asystolie

MR – magnetická rezonance

OINZ – operkulo-inzulární epilepsie

P-OLE – epilepsie parietálního nebo okcipitálního laloku

SISCOM – subtrakce iktálního a interiktálního SPECT koregistrovaná s magnetickou rezonancí

SPECT – jednofotonová emisní počítačová tomografie

SUDEP – sudden unexplained death in epilepsy

TLE – epilepsie temporálního laloku

et al., 2002; Rugg-Gunn et al., 2004; Schuele et al., 2007). Tato práce byla provedena za účelem zjištění frekvence IB/IA u pacientů s fokální epilepsií vyšetřených na video-EEG monitorovací jednotce.

Metodika

Retrospektivně jsme analyzovali data všech pacientů s fokální epilepsií, kteří podstoupili video-EEG vyšetření v Centru pro epilepsie Brno v období 2 let (od 2/2008 do 2/2010). Topická diagnostika byla provedena u všech pacientů na základě iktální semiologie, interiktálního a iktálního EEG a magnetické rezonance (MR) mozku. U pacientů, kteří byli řešeni v rámci epileptochirurgického programu, byla provedena i další vyšetření (FDG-PET, SISCOM a další). Celkem

j jsme analyzovali 193 pacientů a 894 záchvatů. Tabulka 1 ukazuje počty pacientů a záchvatů z hlediska topiky počátku záchvatů.

Hodnotili jsme EKG 1 minutu před záchvatem, v průběhu záchvatu a 3 minut postiktálně. IB byla definována jako pokles srdeční frekvence o minimálně 20 % při srovnání s „předzáchvatovou“ srdeční frekvencí, IA jako prodloužení RR intervalu nad 3 sekundy.

Výsledky

IB/IA jsme zjistili u 3 pacientů (1,5 %) a 8 záchvatů (0,9 %). U 1 pacienta (2 záchvaty) se jednalo o IB a u 2 pacientů (6 záchvatů) o IA. Pacienti s IA měli epilepsii temporálního laloku, pacient s IB epilepsií s pravděpodobným počátkem v operkulo-inzulární oblasti.

Tabulka 1. Počty analyzovaných pacientů dle lokalizace počátku záchvatů

Lokalizace	Počet pacientů	Procento z celku	Počet záchvatů	Procento z celku
FLE	29	15,0	131	14,6
TLE	115	59,7	470	52,6
P-OLE	18	9,3	65	7,3
CRE	6	3,1	43	4,8
OINZ	13	6,7	131	14,6
Nelokalizovatelné	12	6,2	54	6,1
Celkem	193	100,0	894	100,0
TLE – epilepsie temporálního laloku; FLE – epilepsie frontálního laloku; P-OLE – epilepsie parietálního nebo okcipitálního laloku; CRE – pericentrální epilepsie; OINZ – operkulo-inzulární epilepsie				

Úvod

Iktální bradykardie nebo iktální asystolie (IB/IA) u pacientů s epilepsií je potencionálně život ohrožující událost s možným, nicméně nejasným vztahem k SUDEP (sudden unexplained death in epilepsy) (Reeves et al., 1996; Leung et al., 2006). Literární data týkající se frekvence tohoto iktálního symptomu udávají až řádově odlišné výsledky (např. Nashef et al., 1996; Rocamora

Kazuistiky pacientů s IB/IA

Kazuistika 1 (žena, 38 let)

Pacientka byla vyšetřována v rámci epilepto-chirurgického programu pro farmakorezistentní epilepsii, klinicky se projevující aurou charakteru pocitu stažení v oblasti krku, s následnou úzkostí, poruchou vědomí a rozvojem orolimentárních a končetinových automatizmů. MR prokázala bilaterální periventrikulární nodulární heteropie (obrázek 1). Vzhledem k iktální semiologii jsme případ hodnotili jako záchvaty se symptomatogenní zónou v oblasti operkulo-inzulární oblasti a temporálně vpravo (dle iktálního EEG). Při neinvazivní video-EEG monitoraci jsme zachytili 2 záchvaty, v obou jsme zaznamenali IB (frekvence 35/minutu v délce trvání 15 a 18 sekund). IB byla v obou záchvatech zaznamenána 10–15 sekund po začátku fokálního epileptického záchvatu. V době monitorace pacientka brala dvojkombinaci antiepileptik (pregabalin a levetiracetam). Vzhledem k farmakorezistenci byl pacientce v roce 2009 implantován stimulátor nervus vagus. Jeden rok od zahájení stimulace byla pacientka hodnocena jako respondér (> 50% redukce záchvatů).

Kazuistika 2 (muž, 56 let)

Pacient s anamnézou chirurgické náhrady aortální chlopně a pravděpodobně po kardio-embolizační cévní mozkové příhodě v povodí

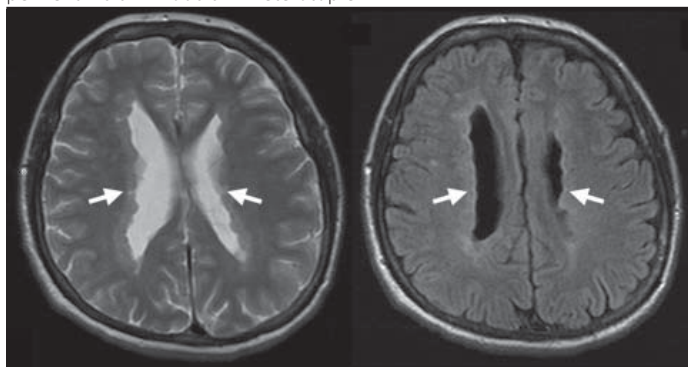
levé arteria cerebri media, byl vyšetřován pro recidivující poruchy vědomí charakteru krátké epigastrické aury, následované poruchy vědomí s diskrétními automatizmy končetin, pádem a myoklonickými záškuby končetin. Délka anamnézy byla 2 roky. Po záchvatech docházelo vždy ke spontánnímu návratu vědomí. Pacient byl kardiologicky vyšetřen (TK a EKG Holter, echo srdce, koronarografie), vyšetření neshledala patologii, byla konstatována správná funkce aortální chlopně. Provedené CT mozku prokázalo hypodenzity v levém temporálním laloku, pravděpodobně postischemické, jako následek prodělané cévní mozkové příhody. Při neinvazivním video-EEG vyšetření jsme zachytili 2 paroxysmální stavy, pro pacienta typické semiologie. V obou případech jsme zaznamenali rozvoj rytmické alfa-theta aktivity anterotemporálně vlevo s následnou IA v délce trvání 20 a 21 sekund. IA byla zaznamenána 14 a 18 sekund po začátku fokálního epileptického záchvatu. Případ jsme hodnotili jako epilepsii temporálního laloku vlevo s IA postischemické (post-stroke) etiologie. Z důvodu délky trvání asystolie a klinického průběhu záchvatů (pády, poranění) jsme se mimo antiepileptické léčby rozhodli spolu s kardiologem pro implantaci kardiostimulátoru (VVI – on-demand, komorová stimulace). Pacient je aktuálně na monoterapii lamotriginem a je zcela bez záchvatů.

Kazuistika 3 (žena, 45 let)

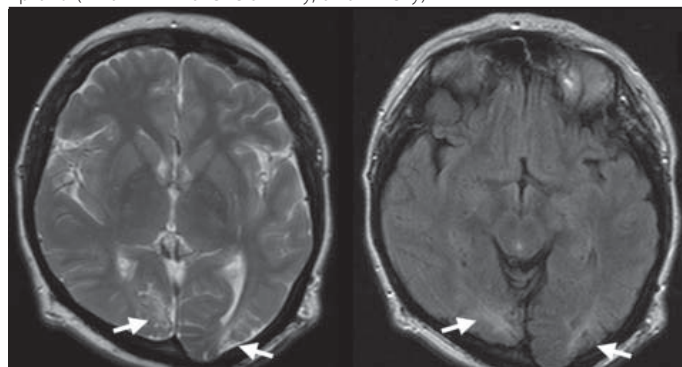
Pacientka s farmakorezistentní fokální epilepsií byla komplexně vyšetřována jako kandidát chirurgické terapie epilepsie. Počátek záchvatů byl v 17 letech věku, délka trvání epilepsie 28 let. Klinicky se jednalo o záchvaty s epigastrickou aurou a následnou semiologií odpovídající epilepsii temporálního laloku. V anamnéze jsme zaznamenali opakované pády s poraněním. Na MR mozku jsme zjistili oboustranné okcipitální léze nejasného původu s akcentací vpravo (obrázek 2). Pacientka měla v anamnéze kleštový porod, nebyly přítomny jiné inzulty. Při neinvazivním video-EEG jsme zachytili 4 záchvaty s počátkem iktální aktivity anterotemporálně vpravo. Ve všech záchvatech byla přítomna IA s délkou trvání od 17 do 29 sekund. IA se rozvinula 15–23 sekund po začátku fokálního epileptického záchvatu. Mimo typické iktální semiologie odpovídající TLE jsme ve 3 záchvatech s IA zaznamenali pokles svalového tonu s pádem ze sedu, který se vyskytl okolo 20 sekund trvání asystolie. V době vyšetření brala pacientka karbamazepin a levetiracetam. Provedený EKG Holter byl negativní, bez nálezu bradykardie. Velmi pravděpodobně se jednalo o synkopu způsobenou iktální asystolií, eventuelní vliv karbamazepinu na genezi arytmie jsme považovali za nepravděpodobný.

Na FDG-PET mozku byl přítomen hypometabolismus oboustranně okcipitálně a vpravo temporálně. Provedený iktální SPECT a SISCOM

Obrázek 1. Kazuistika 1 – MR (T2 a FLAIR vážené axiální řezy): bilaterální periventrikulární nodulární heterotopie



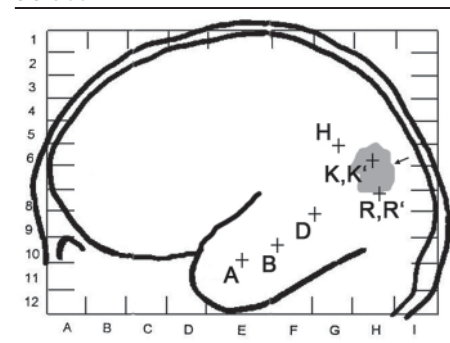
Obrázek 2. Kazuistika 3 – MR pacientky: oboustranné okcipitální léze výraznější vpravo (T2 a FLAIR vážené snímky, axiální řezy)



Obrázek 3. Kazuistika 3 – SISCOM s nálezem hyperperfuze vpravo temporálně a okcipitálně



Obrázek 4. Kazuistika 3 – plán intracerebrálních elektrod



prokazoval ložiskovou hyperperfuzi vpravo temporálně a okcipitálně (obrázek 3). Z důvodu nejasné lokalizace zóny počátku záchvatů podstoupila pacientka invazivní video-EEG vyšetření s elektrodami zavedenými oboustranně okcipitálně a vpravo temporálně (obrázek 4). *(Invazivní EEG bylo provedeno v 5/2010, zachycené záchvaty nejsou započítány do celkových výsledků.)* Zachytili jsme celkem 4 spontánní záchvaty s počátkem v pravém hipokampu. Ve všech případech byla přítomna IA se zpožděním 20–29 sekund od počátku iktální aktivity v pravém hipokampu (délka trvání IA 16–28 sekund). V době rozvoje IA byla iktální aktivita přítomna v pravé amygdale, hipokampu a v laterálním kortexu temporálně vpravo (levý temporální lalok nebyl vyšetřen) (obrázek 5). Habituální záchvat s IA byl následně provokován stimulací hipokampu vpravo. Nepotvrdili jsme epileptogenicitu okcipitálních lézí, jejichž etiologie je i nadále nejasná, nelze vyloučit perinatální etiologii nálezů na MR. Další možností je, že opakované asystolie v průběhu

záchvatů vedly k ischemickému poškození v distálních úsecích arteria cerebri posterior oboustranně. Případ jsme hodnotili jako pravostrannou epilepsii temporálního laloku. Pacientka podstoupila antero-mediální temporální resekci vpravo a aktuálně je půl roku bez záchvatů. Histopatologické vyšetření temporálního pólu a hipokampu bylo negativní.

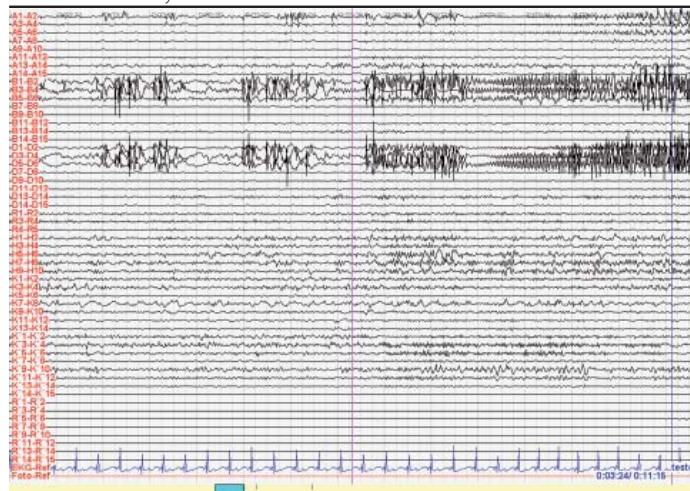
Diskuze

IA u pacientů, kteří podstoupili video-EEG monitorování, byla zaznamenána v poměrně malém procentu. Schuele, et al. zjistili IA u 10 z 6,825 monitorovaných pacientů s epilepsií (0,27 %). Z těchto 10 pacientů 8 mělo TLE a 2 extratemporální epilepsii (Schuele et al., 2007). Podobná rozsáhlá studie v jiném epileptochirurgickém centru zjistila IA u 5 z 1 244 monitorovaných pacientů (0,4 %) (Rocamora et al., 2003). Z těchto výsledků se tedy zdá, že se jedná o velmi vzácný iktální fenomén. Naše výsledky potvrzují relativně nízkou inci-

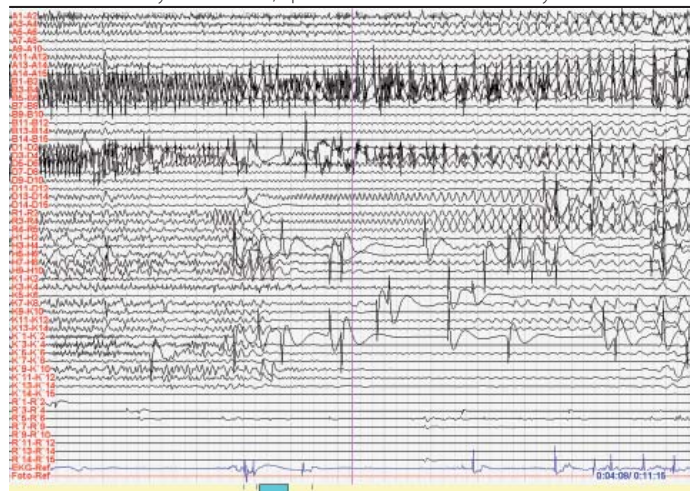
denci IA/IB u monitorovaných pacientů s fokální epilepsií. Zaznamenali jsme ji u 1,5 % pacientů a 0,9 % záchvatů při retrospektivní analýze v délce 2 roky.

Je ale nutno odlišovat iktální bradykardii a iktální asystolii. Nicméně existují studie, které ukazují vyšší procento pacientů s IB/IA. Starší práce Nashefa, et al. zjistila tento fenomén u 4 ze 17 pacientů (23,5 %) a Rugg-Gunna, et al. u 7 z 19 pacientů (36,8 %), z nichž 3 měli i IA (16 %) (Nashef et al., 1996; Rugg-Gunn et al., 2004). Rozdíl mezi posledními citovanými studiemi a předchozími daty na tisících pacientů je tak 40–60 násobný. Poslední studie používala k analýze EKG implantabilní nahrávač EKG, čímž lze jednoznačně zvýšit zachyt arytmií, podobně jako u kardiologických pacientů. Na druhé straně implantace nahrávače je přece jen invazivní výkon a tak pacienti, kteří byli tímto způsobem vyšetřeni, museli mít určité podezření např. na kombinaci synkopy a epilepsie. Tímto způsobem tak mohlo dojít k „selekčnímu bias“. Recentní práce provedená na 69 pacientech

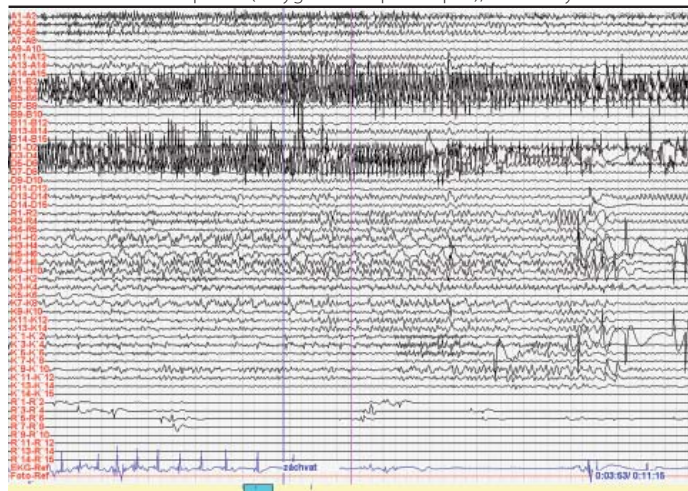
Obrázek 5 a. Rozvoj iktální hrotové aktivity v pravostranném hipokampu, v EKG mírná tachykardie



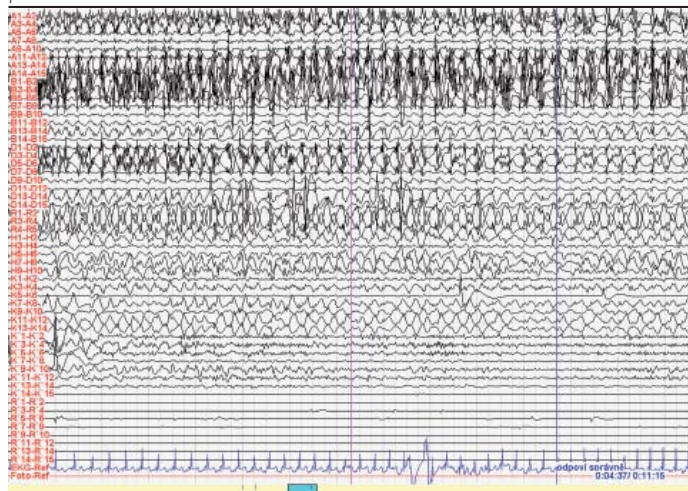
Obrázek 5 c. Asystolie v EKG, spontánní návrat srdečního rytmu



Obrázek 5 b. Epileptická iktální aktivita nadále lokalizována v meziotemporálních strukturách vpravo (amygdala a hipokampus), v EKG asystolie



Obrázek 5 d. Mírná tachykardie v EKG, epileptická aktivita rozšířena v celém pravostranném T laloku



zjistila IB u 1,9% záchvatů a u 7,2% pacientů (Odier et al., 2009).

Která struktura centrálního nervového systému je zodpovědná za IB/IA u pacientů s epilepsií není známo. Literární data poukazují na možnost provokovat IA při stimulaci celé řady struktur temporálně (mediální a bazální kortex) i extratemporálně (inzula, přední cingulum, orbito-frontální kortex) (Leung et al., 2006).

Provedené studie neshledaly jednoznačnou asociaci IB/IA s určitou specifickou cerebrální strukturou. Nicméně literatura se shoduje v tom, že tento fenomén je častější u pacientů s TLE, respektive u pacientů s počátkem záchvatů v oblasti limbického systému (Tinuper et al., 2001; Leung et al. 2006; Sevcencu and Struijk 2010). IB/IA nemá lateralizační hodnotu, vyskytuje se jak u levostranných, tak i pravostranných epilepsií (Sevcencu and Struijk, 2010). Některé práce provedené na malém počtu pacientů s IB/IA prokazují, že ke zpomalení srdeční frekvence dochází tehdy, když je iktální aktivita přítomna bilaterálně (v obou hemisférách) (Britton et al., 2006). V našem souboru pacientů s fokální epilepsií jsme IB/IA zjistili u 2 pacientů s TLE a jednoho s pravděpodobným počátkem záchvatů v oblasti operkulo-inzulární s následným rychlým šířením temporálně. U lokalizačně jiných typů epilepsie jsme IB/IA nezaznamenali.

IB/IA je tedy pravděpodobně relativně vzácným symptomem u pacientů s epilepsií a je častěji přítomen u pacientů s TLE. Jedná se o příhodu, která je klinicky velmi dramatická a potencionálně život ohrožující. Z toho důvodu, je považována za potencionální příčinu SUDEP. Nicméně je třeba zdůraznit, že přímý důkaz o IB/IA a kauzálního stavu k SUDEP stále neexistuje (Leung et al., 2006).

S touto problematikou souvisí také otázka, zda implantovat pacientům s IB/IA kardiostimulátor. Názory jsou nejednoznačné, obvyklou hranicí v rozhodování je délka asystolie a to, zda je asystolie symptomatická nebo není. Některí autoři považují IB/IA asystolii delší než 5–10 sekund a všechny asystolie s klinikou synkopy za indikace k permanentní kardiostimulaci (So and Sterling, 2007). Jsou publikovány kazuistiky pacientů, u nichž vedla implantace permanentního kardiostimulátoru k prevenci závažných poranění a pádů při IB/IA, aniž by došlo k ovlivnění epilepsie (Rugg-Gunn et al., 2004; Strzelczyk et al., 2008; Schuele et al., 2008). IB/IA je jednoznačnou indikací k velmi podrobnému kardiologickému vyšetření. Pokud není nalezena jiná patologie nebo závažná brady nebo tachyarytmie mimo vlastní epileptické záchvaty, je třeba

se snažit o plnou kompenzaci vlastní epilepsie buď medikamentózně nebo chirurgicky.

Schuele, et al. provedli velmi zajímavou studii, když srovnávali vzorec změn tepové frekvence u pacientů s IB/IA a kontrol – pacientů s neurokardiogenní synkopou (NKS), u kterých byla asystolie vyvolána při HUT test (head-up-rigth tilt table testu) (Schuele et al., 2008). Zjistili u obou skupin velmi podobný průběh: tendenci k tachykardii předcházející vlastní bradykardii s následnou asystolií, s následným spontánním obnovením srdečního rytmu a následnou tachykardií. Podobnost vzorce změn tepové frekvence v souvislosti s asystolií vede k hypotéze o podobném patogenetickém mechanismu u IB/IA a asystolie u NKS, tedy tranzitnímu zvýšení tonu parasimpatiku, který vede k asystolii. Zároveň u obou dochází ke spontánnímu obnovení srdečního rytmu (vlivem kompenzačních mechanismů), bez nutnosti resuscitace kardiálních funkcí. Tato skutečnost vede k úvaze o relativní „benignosti“ IB/IA u pacientů s epilepsií.

Stejná skupina v jiné práci prokázala další zajímavý fenomén, který u pacientů s IA v klinické praxi pozorujeme. Srovnávali délku záchvatů s a bez IA u stejných pacientů. Zjistili, že pokud je přítomna asystolie s následným rozvojem bilaterálního synchronního zpomalení (typický korelát difúzní cerebrální hypoperfuze), je délka záchvatů signifikantně kratší (Schuele et al., 2010). Lze tedy spekulovat, že cerebrální hypoperfuze vyvolaná IA je vlastně „autoregulačním“ mechanismem, který vede k ukončení epileptického záchvatu. Hypoperfuze vede k depresi synaptické aktivity a posílení aktivace adenosinového systému (anti-konvulzivního), což může být vlastním mechanismem ukončení záchvatů při IA (During and Spencer 1992; Lado and Moshe, 2008).

Mechanismus, jakým vzniká IB/IA u pacientů s epilepsií, není znám. Velmi zjednodušenou hypotézou je to, že epileptická aktivace kortikálních struktur (zejména těch, které souvisejí s limbickým systémem) vede k ovlivnění subkortikálních struktur, zejména hypotalamu. Prostřednictvím descendních drah dochází k ovlivnění kmenových (zejména oblongátových) „kardiovaskulárních center“ (Sevcencu and Struijk, 2010).

Závěr

IB/IA je u pacientů s fokální epilepsií sice relativně vzácný, nicméně potencionálně závažný, iktální fenomén. U pacientů monitorovaných na video-EEG jednotkách se vyskytuje v relativně širokém rozmezí od 0,3 do 7% pacientů. Naše výsledky podrobné retrospektivní analýzy se přiklánějí spíše k nižším procentům. Výsledky jiných studií, které

používají implantabilní nahrávače EKG však ukazují, že tento iktální fenomén může být poddiagnostikován. IB/IA je indikací k podrobnému kardiologickému vyšetření včetně EKG. Z dalších paraklinických vyšetření většinou indikujeme echokardiografické vyšetření, HUT test a 24-hodinový EKG-Holter. Další terapeutický přístup k pacientům je potom individuální (jak ukazují i naše kazuistiky).

Literatura

1. Britton JW, Ghearing GH, Benarroch EE, Cascino GD. The ictal bradycardia syndrome: localization and lateralization. *Epilepsia* 2006; 47: 737–744.
2. During MJ, Spencer DD. Adenosine: a potential mediator of seizure arrest and postictal refractoriness. *Ann Neurol* 1992; 32: 618–624.
3. Lado FA, Moshe SL. How do seizure stop? *Epilepsia* 2008; 49: 1651–1664.
4. Leung H, Kwan P, Elger CE. Fading the missing link between ictal bradyarrhythmia, ictal asystole, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2006; 9: 19–30.
5. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 1996; 60: 297–300.
6. Odier C, Nguyen DK, Bouthillier A, Giard N, Saint-Hilaire JM, Cossette P. Potential life-threatening ictal bradycardia in intractable epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2009; 36: 32–35.
7. Reeves AL, Noll KE, Klass DW, Sharbrough FW, So EL. The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia* 1996; 37: 983–987.
8. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von OJ, Elger CE. Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44: 179–185.
9. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, Holdright DR, Duncan JS. Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004; 364: 2212–2219.
10. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 725–737.
11. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Locatelli ER, Burgess RC, Dinner DS, Foldvary-Schaefer N. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007; 69: 434–441.
12. Schuele SU, Bermeo AC, Locatelli E, Burgess RC, Lüders HO. Ictal asystole: A benign condition? *Epilepsia* 2008; 49: 168–171.
13. Schuele SU, Bermeo AC, Alexopoulos AV, Burgess RC. Anoxia-ischemia: A mechanism of seizure termination in ictal asystole. *Epilepsia* 2010; 170–173.
14. So NK, Sperling MR. Ictal asystole and SUDEP. *Neurology* 2007; 69: 423–424.
15. Strzelczyk A, Bauer S, Knake S, Oertel WH, Hamer HM, Rosenow F. Ictal asystole in temporal lobe epilepsy before and after pacemaker implantation. *Epileptic Disord* 2008; 10: 39–44.
16. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Carcangiu R, Marini C, Pierangeli G, Cortelli P. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: Autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 2001; 124: 2361–2371.

Článek doručen redakci: 16. 12. 2010

Článek přijat k publikaci: 15. 2. 2011

doc. MUDr. Robert Kuba, Ph.D.

Centrum pro epilepsii,
1. neurologická klinika,
LF MU a FN u sv. Anny
Pekařská 53, 656 91 Brno
robert.kuba@fnusa.cz

