

Sylwia Janiak, Monika Kołodziejska

Received: 06.03.2012

Accepted: 20.03.2012

Published: 30.04.2012

Nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce

Sudden unexpected death in epilepsy

Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi

Adres do korespondencji: Klinika Neurologii i Epileptologii II Katedry Chorób Układu Nerwowego Uniwersytetu Medycznego w Łodzi,

USK nr 2 im. WAM, ul. Żeromskiego 113, 90-549 Łódź, tel./faks: 42 639 35 91

Praca finansowana ze środków własnych

Streszczenie

Padaczka jest jednym z najczęstszych i najstarszych schorzeń neurologicznych. Choć większość osób z padaczką prowadzi normalny tryb życia, szacuje się, że żyją od 2 do 10 lat krócej (w zależności od rodzaju padaczki) niż osoby z populacji ogólnej. Umieralność w populacji chorych na padaczkę jest dwukrotnie wyższa niż u ludzi zdrowych. Niekiedy u chorych dochodzi do nagłego zgonu z niewyjaśnionych przyczyn (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). W przeważającej mierze SUDEP dotyczy osób w wieku 20-40 lat. Do najczęstszych przyczyn śmierci chorych dorosłych z padaczką należą: choroba niedokrwienna serca i choroby naczyniowe mózgu, nowotwory, infekcje dróg oddechowych, urazy i samobójstwa. Odpowiadają one za około 80% wszystkich zgonów. Chorzy często umierają z przyczyn, które doprowadziły do wystąpienia napadów padaczkowych. Śmiertelność wśród dzieci z padaczką może być nawet 90 razy większa niż śmiertelność ich rówieśników niechorujących na padaczkę. Znaczenie danych epidemiologicznych dotyczących SUDEP zawęża się w związku z niedostatecznym zgłaszaniem przypadków tego rodzaju zgonów, jak również ograniczoną liczbą przeprowadzonych badań pośmiertnych. Wobec stosunkowo dużej liczby pacjentów chorujących na padaczkę stanowi to istotny problem medyczny. Dane wzbudziły szczególne zainteresowanie epileptologów i zachęciły do badań poszukujących przyczyny, potencjalnych czynników ryzyka śmierci i możliwości zapobiegania tym zdarzeniom. Poniższy artykuł ma na celu przybliżenie obrazu SUDEP, prawdopodobnych czynników ryzyka, związanych z nim patomechanizmów oraz możliwych działań prewencyjnych.

Słowa kluczowe: padaczka, nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce, kryteria kliniczne, czynniki ryzyka, badanie sekcyjne

Summary

Epilepsy is one of the most frequent and oldest-known neurological disorders. While most people with epilepsy lead a normal life, their expected lifespan is 2-10 years shorter than that of their peers in general population, depending on epilepsy type. Mortality rate among persons with epilepsy is twice as high as in healthy people. Sometimes, they suffer sudden death from unclear reasons (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). In most cases, SUDEP affects people aged 20-40. Most common causes of death in adults with epilepsy include: ischaemic heart disease, cerebral vascular disease, malignancy, respiratory tract infections, trauma and suicide. They account for nearly 80% of all deaths. Patients often die from causes which have led to the development of their epilepsy. Mortality rate in children with epilepsy may be even 90-fold higher than in their non-epileptic peers. Reliability of epidemiologic data concerning SUDEP is limited due to poor reporting of such cases and small number of post-mortem exams performed in these patients. In view of the relatively large population of patients with epilepsy, SUDEP becomes an important medical problem. Data have raised much interest among epileptologists and encouraged studies searching for causes, potential risk factors and possible preventive measures. This paper reviews the SUDEP phenomenon, possible risk factors, pathomechanisms associated therewith and available preventive strategies.

Key words: epilepsy, sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP), clinical criteria, risk factors, post-mortem exam

Padaczka, czyli epilepsja (historycznie: choroba świętego Walentego), to jedna z najczęstszych chorób neurologicznych. Jest również jednym z najstarszych schorzeń, którego historia sięga około 4 tysięcy lat. Przez całe stulecia dominował pogląd, że padaczka jest zjawiskiem nadprzyrodzonym. Hipokrates jako pierwszy w sposób racjonalny określił ją jako chorobę mózgu. Przyjmuje się, że wskaźnik rozpowszechnienia w populacji wynosi około 1%. Na świecie liczbę chorych na padaczkę określa się szacunkowo na 40-50 mln, w Europie na 6 mln, natomiast w Polsce choruje około 400 tys. osób. Na epilepsję może zachorować każdy i w każdym wieku, choć wyróżnia się dwa szczyty zachorowalności – we wczesnym dzieciństwie, zwłaszcza w pierwszym roku życia, oraz powyżej 60. roku życia. Nieco większą zachorowalność notuje się u płci męskiej⁽¹⁾. Umieralność w populacji chorych na padaczkę jest dwukrotnie wyższa niż u ludzi zdrowych. Śmiertelność wśród dzieci z padaczką może być nawet 90 razy większa niż wśród ich rówieśników niechorujących na padaczkę. Do najczęstszych przyczyn śmierci osób dorosłych z padaczką należą: choroba niedokrwienna serca i choroby naczyń mózgu, nowotwory, infekcje dróg oddechowych, urazy i samobójstwa. Odpowiadają one za około 80% wszystkich zgonów. Chorzy często umierają z przyczyn, które doprowadziły do wystąpienia napadów padaczkowych⁽²⁻⁵⁾.

Zgony związane z napadem stanowią około 18% i dzielą się na dwie kategorie: śmierć mająca związek ze stanem padaczkowym i napadami (łącznie około 14%) oraz nagłą niespodziewaną śmierć u osób z padaczką (*sudden unexpected death in epilepsy*, SUDEP). Śmiertelność w stanie padaczkowym mimo współczesnych metod leczenia jest wysoka i wynosi około 1-5%. Jest ona wyższa w przypadku chorych z padaczką objawową. Ocenia się, że około 6-12% chorych umiera z powodu tzw. nagłej niespodziewanej śmierci u osób z padaczką⁽²⁾.

Już od końca dziewiętnastego wieku zwracano uwagę na SUDEP. W ostatnim czasie nagła niespodziewana śmierć w padaczce budzi duże zainteresowanie zarówno w środowisku medycznym, jak i wśród samych pacjentów. Biorąc pod uwagę powszechność samej choroby w populacji ogólnej, zjawisko SUDEP nie jest takie rzadkie. Pojęcie SUDEP definiuje się jako nagłą, niespodziewaną, niezwiązaną z urazem śmierć u osoby chorującej na padaczkę, u której sekcja zwłok nie wykazała organicznych ani toksykologicznych przyczyn śmierci⁽⁶⁾. Kryteria SUDEP zaproponowane w 1993 roku przez US Food and Drug Administration (FDA) i Burroughs Wellcome⁽⁷⁾ są przyjęte przez większość badaczy i przedstawiają się następująco:

- pacjent chorował na padaczkę i miał nieprovokowane napady padaczkowe;
- pacjent zmarł niespodziewanie, był w dobrym stanie zdrowia;
- śmierć nastąpiła nagle (tzn. w ciągu kilku minut);
- nie udało się ustalić medycznej przyczyny śmierci podczas sekcji zwłok;
- śmierć nie była bezpośrednim wynikiem napadów padaczkowych ani stanu padaczkowego, utonięcia czy urazu.

Uwzględniając powyższe kryteria oraz przeprowadzenie sekcji zwłok (bądź odstępnie od niej), przyjęto poniższą klasyfikację:

- zdecydowany SUDEP – spełnione są wszystkie powyższe kryteria, wykonano sekcję zwłok;
- prawdopodobny SUDEP – spełnione są wszystkie kryteria, ale brak danych z sekcji zwłok;
- możliwy SUDEP – nie można wykluczyć SUDEP, ale nie ma wystarczających danych dotyczących okoliczności śmierci i nie przeprowadzono sekcji zwłok;
- wykluczony SUDEP – wyraźnie określona jest inna przyczyna śmierci.

Szacuje się, że SUDEP może być przyczyną śmierci 1-2 na 1000 pacjentów z przewlekłą padaczką na rok. Badania epidemiologiczne wskazują na wyższe wskaźniki umieralności w grupie osób z padaczką lekooporną w porównaniu z pozostałymi chorymi na padaczkę (3-9/1000 pacjentów z padaczką na rok). Potwierdzeniem tego jest fakt, że wśród pacjentów oczekujących na leczenie operacyjne SUDEP może występować nawet z częstością 1 na 100 chorych na rok. Z badań epidemiologicznych wynika również, że wyższe ryzyko nagłej nieoczekiwanej śmierci dotyczy osób z napadami toniczno-klonicznymi. W metaanalizie przeprowadzonej przez grupę roboczą MLPP stwierdzono, że co najmniej 3 napady uogólnione toniczno-kloniczne w roku w połączeniu z politerapią zwiększają ryzyko SUDEP 12,8 razy u pacjentów z początkiem choroby po 16. roku życia i aż do 37,4 razy u chorych z początkiem padaczki przed 16. rokiem życia^(6,8).

Nagła nieoczekiwana śmierć najczęściej dotyczy osób w wieku 20-40 lat, w nieco większym stopniu mężczyzn. Wydaje się, że największym ryzykiem obarczeni są pacjenci młodszy. Znaczenie danych epidemiologicznych dotyczących SUDEP wiąże się z niedostatecznym zgłaszaniem przypadków tego rodzaju zgonów, a także ograniczoną liczbą przeprowadzanych badań pośmiertnych.

Wobec stosunkowo dużej liczby pacjentów chorujących na padaczkę SUDEP stanowi istotny problem medyczny. Powyższe dane wzbudziły duże zainteresowanie wśród epileptologów i zachęciły do badań poszukujących przyczyny, potencjalnych czynników ryzyka śmierci i możliwości zapobiegania tym zdarzeniom.

Jednym z powodów nieoczekiwanej śmierci u osób potencjalnie zdrowych mogą być zaburzenia układu wegetatywnego związane z napadem padaczkowym, przebiegające z zaburzeniami rytmu serca i nagłym zatrzymaniem krążenia⁽⁹⁾. Ponieważ zgon w przebiegu SUDEP następuje zazwyczaj podczas snu (w około 50% przypadków), często nie ma bezpośrednich świadków zdarzenia. Zaledwie w 10-20% przypadków do zgonu dochodzi w obecności innych osób. Utrudnia to potwierdzenie, czy bezpośrednio przed zgonem występowały napady padaczkowe, czy też nie.

Przedstawione w piśmiennictwie wyniki analiz przyczyn śmierci u chorych z padaczką wskazują, że ryzyko to zwiększa się, kiedy u pacjenta stwierdzono dużą częstotliwość napadów, uszkodzenie mózgu, a niekiedy upośledzenie umysłowe, gdy stosowana jest politerapia i występują wahania w stężeniu leków. Jednym z najsilniejszych czynników ryzyka śmierci jest nieużywanie pięcioletniej remisji napadów. Etiologia objawowa padaczki jest również związana z większym ryzykiem zgonu^(10,11).

Do czynników ryzyka SUDEP należą:

- częste napady toniczno-kloniczne;
- aktywna padaczka definiowana jako niemożność uzyskania pięcioletniej remisji napadów;
- stosowanie łącznie co najmniej 3 leków przeciwpadaczkowych (politerapia);
- długi czas choroby, >10 lat;
- wczesny wiek zachorowania, <16. roku życia;
- młody wiek osoby, tj. 25-35 lat;
- płeć męska (mężczyźni:kobiety 7:4);
- nadużywanie alkoholu, zażywanie narkotyków;
- obniżona sprawność intelektualna, IQ<70 pkt.

Pacjenci z dobrze kontrolowanymi napadami i idiopatyczną etiologią charakteryzują się znacznie mniejszym ryzykiem śmierci. Stosunkowo rzadko SUDEP dotyczy osób z nowo rozpoznaną padaczką oraz pacjentów będących w długotrwałej remisji^(5,6). Za czynniki prewencyjne można uznać unikanie stresu, aktywność fizyczną, nadzór nad chorym w nocy, znajomość zasad udzielania pierwszej pomocy w sytuacjach wystąpienia niewydolności krążeniowo-oddechowej, suplementację kwasami omega-3⁽¹²⁾.

Czynniki prewencyjne:

- dobrze kontrolowane napady;
- idiopatyczna etiologia padaczki;
- nowo rozpoznana padaczka;
- długotrwała remisja;
- aktywność fizyczna;
- prowadzenie nadzoru nad chorym w nocy;
- zapoznanie członków rodziny z zasadami udzielania pierwszej pomocy w sytuacjach wystąpienia niewydolności krążeniowo-oddechowej.

Według badaczy mało prawdopodobne jest, by za wystąpienie SUDEP odpowiadał tylko jeden patomechanizm. Zakłada się wystąpienie kilku czynników ryzyka jednocześnie.

Sekcja zwłok nie ujawnia przyczyny śmierci, niemniej jednak w kilku przypadkach stwierdzono obecność zmian w organach u pacjentów, u których nastąpił SUDEP. Tylko w 16% sekcji nie wykazano istotnych zmian patologicznych w mózgu. W większości przypadków odnotowano obrzęk mózgu zarówno u dzieci, jak i dorosłych. W kilku przypadkach ujawniono objawy niedotlenienia w obszarze hipokampa. Płuca były większe niż spodziewane u pozostałych pacjentów – waga płuca stanowiła 110-190% normy. Zaobserwowano obrzęk płuc i krwawienie pęcherzykowe. W sercu stwierdzono zwłóknienie w obrębie układu bódźoprzewodzącego serca u 33% pacjentów. W większości przypadków udokumentowano zwiększenie masy wątroby i zatorowość żylną, wskazującą na prawostronną niewydolność serca^(13,14).

Ryzyko wystąpienia nagłej śmierci u osób z padaczką jest dwudziestokrotnie wyższe niż u osób bez padaczki. Nagły zgon w populacji ogólnej jest często spowodowany zaburzeniami rytmu serca. W trakcie napadów padaczkowych obserwuje się tachykardię zatokową, rzadziej bradykardię i asystolię. Wrodzony zespół długiego QT (LQTS) to kanałopatia charakteryzująca się opóźnioną repolaryzacją mięśnia sercowego, w której występuje wydłużenie odstępu QT, wzrost ryzyka omdleń, napadów i nagłej śmierci sercowej. Zespół ten dotyczy mutacji około

12 genów. Najczęstszym jest *KCNQ1* – gen kodujący, zależny od napięć kanałów potasowych KvLQT1. Wyniki prac doświadczalnych sugerują, że mutacja pojedynczego kanału jonowego może być wspólną przyczyną padaczki i zaburzeń rytmu serca, a tym samym predysponować do nagłej śmierci^(7,15-17).

W patogenezie SUDEP podejrzewa się również dysfunkcję autonomicznego układu nerwowego, zwłaszcza upośledzenie aktywności przywspółczulnej i/lub zwiększenie aktywności współczulnej. Nieprawidłowości te mogą skutkować wtórnie zaburzeniami rytmu serca (nagłym zatrzymaniem krążenia, komorowymi zaburzeniami rytmu serca, niedokrwieniem mięśnia sercowego), zaburzeniami oddechowymi (bezdechem ośrodkowym lub obturacyjnym, hipowentylacją, neurogennym obrzękiem płuc, brakiem prawidłowych odruchów pniowych w przypadku hipoksji) lub zaburzeniami przepływu mózgowego⁽⁷⁾.

W mechanizmach SUDEP rozważana jest również koncepcja zakładająca nieprawidłową odpowiedź na bodźce aktywujące układ serotonergiczny w pniu mózgu. Układ ten ma wpływ na regulację rytmu oddechowego, kontrolę wartości ciśnienia tętniczego krwi oraz temperaturę ciała. Jest również zaangażowany w patogenezę nagłej śmierci noworodków (SIDS). Do SUDEP i SIDS dochodzi w nocy, w pozycji leżącej na wznak⁽¹⁸⁾. Zespół bezdechu sennego charakteryzuje się zaprzestaniem spontanicznego oddechu podczas snu. Epizodom bezdechu trwającego 10-63 sekund towarzyszy znaczny spadek saturacji tlenem. Ponadto zatrzymanie akcji serca może prowadzić wtórnie do zatrzymania krążenia i oddychania. Te dwa mechanizmy mogą znacząco przyczynić się do patofizjologii SUDEP. Pozycja leżąca może mieć wpływ na wentylację poprzez utrudnianie wentylacji górnych dróg oddechowych, jak również zwiększenie szans aspiracji.

Warto podkreślić, że przyczyną może być szkodliwe działanie leków, nagle ich odstawienie. Dostępne dowody oparte na pośmiertnym badaniu poziomu leków przeciwpadaczkowych we krwi sugerują, że istotnym czynnikiem wiodącym do SUDEP bywa niestosowanie się pacjenta do zaleceń lekarskich^(4,19).

Wiele osób cierpiących na padaczkę i ich rodzin obawia się śmierci z powodu padaczki, zwłaszcza w trakcie napadu, dlatego ważna jest rozmowa z pacjentem na ten temat. Warto choremu zwrócić uwagę na możliwość zmiany prowadzonego trybu życia, która miałaby znaczenie prewencyjne (na przykład unikanie spożywania alkoholu, narkotyków, higieniczny tryb życia, właściwe przyjmowanie leków, spanie w pozycji na boku). Nasuwa się jednak pytanie, czy należy informować wszystkich pacjentów o SUDEP, czy wiadomość ta nie zwiększy wśród nich uczucia lęku, niepewności i stałego zagrożenia (co zdecydowanie obniży ich jakość życia). Z drugiej strony dzięki rzetelnej informacji pacjent otrzymuje szansę zmniejszenia ryzyka SUDEP poprzez stosowanie się do zaleceń lekarskich. Chory wie, że w wyniku zmiany swoich złych nawyków ma wpływ na modyfikowalne czynniki ryzyka wystąpienia tego zdarzenia. Rozmowa na ten temat może również pogłębić zaufanie w relacjach pacjent – lekarz. Zgodnie z zaleceniami NICE należy pacjentowi przedstawić ryzyko SUDEP, jednak w podejściu do zagadnienia istnieje dowolność. Jak zawsze w takich sytuacjach wskazane są indywidualne traktowanie i reguła złotego środka^(4,10).

PODSUMOWANIE

Większość osób cierpiących na padaczkę prowadzi normalny tryb życia. Szacuje się, że chorzy, w zależności od rodzaju padaczki, żyją około 2 do 10 lat krócej niż osoby w populacji ogólnej. U pacjentów z epilepsją niekiedy dochodzi do nagłego zgonu z niewyjaśnionych przyczyn. Choć częstość występowania SUDEP zależy od badanej populacji, to i tak jest dość duża: średnio od 1 na 500 do 1 na 1000 osób z padaczką na rok. Poniższy artykuł miał na celu przybliżenie obrazu SUDEP, prawdopodobnych czynników ryzyka, związanych z nim patomechanizmów, jak również możliwych działań prewencyjnych. Najprawdopodobniej niemożliwe jest wskazanie jednego głównego mechanizmu w patofizjologii. Mimo że ryzyko wystąpienia SUDEP nie wiązało się z zastosowaniem konkretnego leku, wykazano jego związek z politerapią oraz częstą zmianą dawkowania. Zagrożenie tym zdarzeniem jest większe w przypadku padaczki lekoopornej. W zapobieganiu wystąpieniu SUDEP pożądane są działania skupiające się na przynoszącej oczekiwane efekty kontroli napadów z zastosowaniem monoterapii i w najniższych skutecznych dawkach. Równie ważne jest interdyscyplinarne podejście do problemu, zwłaszcza z dziedziny kardiologii, w celu zmniejszenia ryzyka tego zdarzenia. Prawidłowe postępowanie lekarzy może zapobiec przedwczesnej śmierci znacznej liczby pacjentów.

Pomimo dotychczasowych osiągnięć naukowych w zakresie epilepsji nagły nieoczekiwany zgon w padaczce nadal stanowi wyzwanie dla medycyny.

PIŚMIENNICTWO:

BIBLIOGRAPHY:

1. Fiszer U., Michałowska M.: Podstawy neurologii z opisami przypadków klinicznych. Termedia, Poznań 2010: 93-94.
2. Klenerman P., Sander J.W., Shorvon S.D.: Mortality in patients with epilepsy: a study of patients in long term residential care. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 1993; 56: 149-152.
3. Sillanpää M., Shinnar S.: Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2010; 363: 2522-2529.
4. Jędrzejczak J.: Padaczka – stare i nowe wyzwania. *Postępy Nauk Med.* 2012; 1: 45-50.
5. Nickels K., Wirrell E.: Epilepsy-related mortality is low in children: a 25-year population-based study in Rochester. 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society San Antonio (TX), December 2010.
6. Nashef L.: Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997; 38 (supl.): S6-S8.
7. Annegers J.F.: United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997; 38 (supl.): S9-S12.
8. Chang B.S., Lowenstein D.H.: Epilepsy. *N. Engl. J. Med.* 2003; 349: 1257-1266.
9. Devinsky O.: Effects of seizures on autonomic and cardiovascular function. *Epilepsy Curr.* 2004; 4: 43-46.
10. Jędrzejczak J.: Padaczka. Najtrudniejsze są odpowiedzi na proste pytania. Termedia, Poznań 2008: 1-7.
11. Nashef L., So E.L., Ryvlin P., Tomson T.: Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 227-233.
12. Scorza F.A., Arida R.M., Terra V.C., Cavalheiro E.A.: What can be done to reduce the risk of SUDEP? *Epilepsy Behav.* 2010; 18: 137-138.
13. Donner E.J.: Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Curr.* 2011; 11: 45-49.
14. Tomson T., Nashef L., Ryvlin P.: Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol.* 2008; 7: 1021.
15. Lu J.T., Kass R.S.: Recent progress in congenital QT syndrome. *Curr. Opin. Cardiol.* 2010; 25: 216-221.
16. Glasscock E., Yoo J.W., Chen T.T. i wsp.: Kv1.1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J. Neurosci.* 2010; 30: 5167-5175.
17. Singh N.A., Charlier C., Stauffer D. i wsp.: A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat. Genet.* 1998; 18: 25-29.
18. Richerson G.B., Buchanan G.F.: The serotonin axis: shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia* 2011; 52 supl. 1: 28-38.
19. Faught E., Duh M.S., Weiner J.R. i wsp.: Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. *Neurology* 2008; 71: 1572-1578.