

ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΗΣ ΚΑΡΔΙΑΚΗΣ ΛΕΙΤΟΥΡΓΙΑΣ ΣΕ ΑΣΘΕΝΕΙΣ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ - ΑΝΑΣΚΟΠΗΣΗ ΤΗΣ ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑΣ

Γώγου Μ., Γιαννόπουλος Α.

Β' Παιδιατρική Κλινική Α.Π.Θ., Π.Γ.Ν.Θ. ΑΧΕΠΑ

Περίληψη

Η αλληλεπίδραση μεταξύ καρδιακής λειτουργίας και επιληψίας αφορά τόσο την παθοφυσιολογία της νόσου όσο και φαρμακευτικές αλληλεπιδράσεις. Κατά τη διάρκεια μιας κρίσης μπορεί να εμφανιστούν διαταραχές του καρδιακού ρυθμού που περιλαμβάνουν ταχυκαρδία, βραδυκαρδία-ασυστολία και διαταραχές αγωγιμότητας. Παράλληλα, στα μεσοκρίτικα διαστήματα η επιληπτόμορφη εγκεφαλική δραστηριότητα έχει συνδυαστεί με διαταραχές στη λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος και με επιδράσεις στη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. Από την άλλη, η κοινή γονιδιακή βάση ορισμένων επιληπτικών συνδρόμων και γνωστών αρρυθμιών (σύνδρομο long QT, σύνδρομο Brugada) οδηγεί στη συχνή συνύπαρξη των δύο αυτών καταστάσεων, η οποία μπορεί να προκαλέσει διαγνωστική σύγχυση. Δεν πρέπει, επίσης, να παραβλέπεται και το γεγονός ότι αρκετά αντιεπιληπτικά φάρμακα ευνοούν ή καταστέλλουν την εμφάνιση αρρυθμιών. Οι προαναφερθείσες αλληλεπιδράσεις αποτελούν δυνητικούς μηχανισμούς πρόκλησης αιφνίδιου απρόσμενου θανάτου μεταξύ ασθενών με επιληψία. Για όλους τους παραπάνω λόγους ο τακτικός έλεγχος της καρδιακής λειτουργίας είναι επιβεβλημένος στους ασθενείς με επιληψία.

Λέξεις ευρετηρίου: Επιληψία, αρρυθμίες, long QT, καρδιακή λειτουργία, αυτόνομο νευρικό σύστημα

DISORDERS OF CARDIAC FUNCTION IN PATIENTS WITH EPILEPSY - A LITERATURE REVIEW

Gogou M., Giannopoulos A.

2nd Pediatric Department, Aristotle University of Thessaloniki, University General Hospital of Thessaloniki AHEPA

Abstract

There are many links between cardiac function and epilepsy, including both pathophysiology of the disease and pharmacological interactions. Heart rhythm disorders consist frequent ictal manifestations and include ictal tachycardia, ictal bradycardia-asystole and conduction disorders. Besides, interictal epileptiform activity seems to be related with autonomic nervous system dysfunction and has several effects on heart rate variability. On the other hand, many epileptic syndromes and arrhythmias (long QT syndrome, Brugada syndrome) share common genetic patterns. This common genetic basis explain the frequent co-existence of these two disorders and diagnostic dilemmas often arise. Apart from that, several antiepileptic drugs can present either antiarrhythmic or arrhythmogenic effects. The above interactions between cardiac function and epilepsy consist putative mechanisms of sudden unexpected death in children with epilepsy. For all these reasons, a regular evaluation of heart function is necessary in children with epilepsy.

Key words: Epilepsy, arrhythmias, long QT, cardiac function, autonomic nervous system

1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ

Μεταξύ καρδιαγγειακού και νευρικού συστήματος υπάρχει μια αμφίδρομη σχέση, η οποία επιβεβαιώνεται και στην περίπτωση των ασθενών με επιληψία. Στη διεθνή βιβλιογραφία απαντώνται παρουσιάσεις

ασθενών με επιληψία και ταυτόχρονες εκδηλώσεις από το καρδιαγγειακό σύστημα αλλά και ασθενών στους οποίους η διάκριση της επιληψίας από παθήσεις της καρδιάς δεν ήταν εύκολη. Παράλληλα, πληθαίνουν οι μελέτες τόσο σε ασθενείς όσο και σε πειραματό-

ζωα με επιληψία που αναδεικνύουν μεταβολές στη λειτουργία της καρδιάς (1).

Σκοπός της παρούσας ανασκόπησης είναι να παρουσιάσει βιβλιογραφικά δεδομένα σχετικά με τις διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας σε ασθενείς με επιληψία. Ειδικότερα, επιχειρούμε να παρουσιάσουμε τις κυριότερες μορφές των διαταραχών αυτών, να αναλύσουμε το παθοφυσιολογικό τους υπόβαθρο και να επισημάνουμε την κλινική τους σημασία.

2. ΜΕΘΟΔΟΣ

Ως μηχανή αναζήτησης χρησιμοποιήθηκε το Pubmed. Περιορισμός γλώσσας ή χρονολογίας δεν τέθηκε στην αναζήτηση. Οι λέξεις-κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν στην αναζήτηση ήταν οι εξής: "epilepsy", "heart", "cardiac disorders", "arrhythmias", "heart rate variability", "autonomic function", "long QT syndrome", "Brugada", "Wolff-Parkinson-White", "channelopathies", "sudden unexpected death". Συνολικά αξιοποιήθηκαν 69 άρθρα που εμπίπτουν στο συγκεκριμένο θέμα και περιελάμβαναν 34 ερευνητικές εργασίες (18 μελέτες σε ασθενείς, 16 μελέτες σε πειραματόζωα), 13 βιβλιογραφικές ανασκοπήσεις και 22 παρουσιάσεις περιστατικών. Συνολικά 5 άρθρα αφορούσαν τη μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo, 26 άρθρα τις διαταραχές του καρδιακού ρυθμού, 14 άρθρα τη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, 8 άρθρα σχετίζονταν με τις επιδράσεις φαρμάκων και 16 άρθρα με το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου.

3. ΑΥΤΟΝΟΜΟ ΝΕΥΡΙΚΟ ΣΥΣΤΗΜΑ

3.A. Αυτόνομο νευρικό σύστημα και καρδιά

Η καρδιά δέχεται νεύρωση τόσο από το συμπαθητικό όσο και από το παρασυμπαθητικό σκέλος του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Πιο συγκεκριμένα, είναι γνωστό ότι η επίδραση του παρασυμπαθητικού συστήματος στην καρδιά διαμεσολαβείται μέσω του πνευμονογαστρικού νεύρου, το οποίο εκφύεται από το ραχιαίο κινητικό πυρήνα (τονική επίδραση στην καρδιά) και το μικτό πυρήνα του πνευμονογαστρικού (φασική επίδραση στην καρδιά, π.χ. αναπνευστική αρρυθμία) και συνίσταται σε μείωση του βασικού καρδιακού ρυθμού, της κοιλποκοιλιακής αγωγιμότητας και της διεγερσιμότητας των κοιλιών). (1,3) Αντίθετα, η επίδραση του συμπαθητικού συστήματος διαμεσολαβείται από νευρώνες της πηλαγοκοιλιακής μοίρας του προμήκους μυελού και συνίσταται σε αύξηση του αυτοματισμού του φλεβόκομβου, της κοιλποκοιλιακής αγωγιμότητας και της συσταλτικότητας των κοιλιών. Παράλληλα, ανώτερα φλοιικά κέντρα επεμβαίνουν και τροποποιούν την επίδραση του αυτόνομου νευρικού συστήματος στην καρδιά με βασικότερα τις αμυγδαλές, τις προμετωπιαίες χώρες, τον υποθάλαμο και την έλικα του προσαγωγίου. Ειδικότερα, η διέγερση της δεξιάς

αμυγδαλής ενισχύει την απάντηση της καρδιάς, ενώ η διέγερση της αριστερής την καταστέλλει (πληγίωση των ημισφαιρίων). (3,4)

Η δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος μπορεί να εκτιμηθεί τόσο με απλές κλινικές δοκιμασίες (καρδιακός ρυθμός κατά την ηρεμία, διακυμάνσεις του καρδιακού ρυθμού κατά τις αναπνευστικές κινήσεις, μεταβολή του καρδιακού ρυθμού κατά τη δοκιμασία Valsava, μεταβολή της αρτηριακής πίεσης από την ύπτια στην όρθια θέση) όσο και με τον προσδιορισμό της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού (heart rate variability). Η παράμετρος αυτή εκφράζει τη διακύμανση του μήκους των διαστημάτων μεταξύ των καρδιακών παλμών και αποτελεί μέτρο της αλληλεπίδρασης μεταξύ συμπαθητικής και παρασυμπαθητικής νεύρωσης της καρδιάς. Ο προσδιορισμός της γίνεται με καταγραφή Holter: ο παράγοντας SDNN-standard deviation of N-N intervals (normal RR intervals) in msec εκφράζει τη συνολική λειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, ενώ οι παράγοντες rMSSD-root mean square of successive differences between NN intervals και PNN50- percentage of differences between successive NN intervals over 24 hours that are greater than 50 msec αφορούν κυρίως το παρασυμπαθητικό σκέλος (5,6).

3.B. Μεταβολές σε ασθενείς με επιληψία

Σε ασθενείς με επιληψία παρατηρείται δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος, η οποία εμφανίζεται τόσο κατά τη διάρκεια των κρίσεων όσο και μεσοκρίσιμα.

Ειδικότερα, κατά τη διάρκεια των κρίσεων σε ορισμένους ασθενείς έχει καταγραφεί σημαντική ελάττωση της λειτουργικότητας του καρδιακού μυός, όπως αυτή αποτυπώνεται στην εξέταση SPECT με βάση την πρόσληψη ραδιοφαρμάκου. Η ελάττωση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί στη μειωμένη μεταγαγγλιακή απελευθέρωση κατεχολαμινών στα πλάισια διαταραχής της ισορροπίας μεταξύ συμπαθητικής-παρασυμπαθητικής νεύρωσης που προκαλείται από τις παθολογικές εκφορτίσεις (7).

Παράλληλα, έρευνες που έχουν διεξαχθεί σε ενήλικες ασθενείς με επιληψία δείχνουν ότι η μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού είναι σημαντικά ελαττωμένη σε σύγκριση με υγιείς μάρτυρες και αυτό είναι ένδειξη δυσλειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Και εδώ ένας μηχανισμός που θα μπορούσε να ερμηνεύσει την παραπάνω συσχέτιση είναι η εξάπλωση της ανώμαλης ηλεκτρικής εγκεφαλικής δραστηριότητας σε περιοχές του εγκεφάλου που σχετίζονται με τον έλεγχο του αυτόνομου νευρικού συστήματος. Σημαντικό ρόλο φαίνεται να παίζει και η χρονιότητα της επιληπτικής νόσου, καθώς σημαντική ελάττωση της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού δεν έχει διαπιστωθεί σε ασθενείς με νεοδιαγνωσθείσα επιληψία. (8, 9) Κατά τον Drushky (2001) η απώλεια

νευρώνων και η εμφάνιση γλιόωσης, και τα δύο ως συνέπεια της συνεχούς νευρωνικής υπερδιεγερσιμότητας, θα μπορούσαν να αποτελούν υποκείμενους μηχανισμούς. (10) Το γεγονός, μάλιστα, ότι μειωμένο εύρος της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού προδιαθέτει στην εμφάνιση αρρυθμιών θα μπορούσε να ερμηνεύσει και τη συχνή εμφάνιση διαταραχών του καρδιακού ρυθμού στους ασθενείς με επιληψία όπως αναφέρεται στη συνέχεια. (5) Επίσης, σε έρευνα κοόρτης μεταξύ ασθενών με κροταφική επιληψία διαπιστώθηκε ότι ο ανεπαρκής έλεγχος των κρίσεων αποτελεί επιπρόσθετο παράγοντα κινδύνου για μειωμένη μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού. (11) Παρόμοιες μελέτες έχουν διεξαχθεί και σε παιδιατρικούς ασθενείς με επιληψία και τα αποτελέσματα δείχνουν ότι η ελλειπτική μεταβλητότητα του καρδιακού ρυθμού απαντάται συχνά και σε αυτήν την ηλικιακή ομάδα. (12) Μάλιστα, οι Kolsal και συν. (2014) προτείνουν ότι οι διαταραχές της μεταβλητότητας του καρδιακού ρυθμού θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για να προβλέψουν τον κίνδυνο για υποτροπή στο προσεχές διάστημα σε παιδιά με επιληψία. (13) Αξίζει να αναφερθεί ότι και στην περίπτωση των παιδιών σημαντικό ρόλο παίζει ο βαθμός ελέγχου των κρίσεων. Ωστόσο, στην παιδική επιληψία φαίνεται πως επηρεάζεται περισσότερο το παρασυμπαθητικό σκέλος της αυτόνομης νεύρωσης. (14)

4. ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΚΑΡΔΙΑΚΟΥ ΡΥΘΜΟΥ

4.Α. Διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια της κρίσης

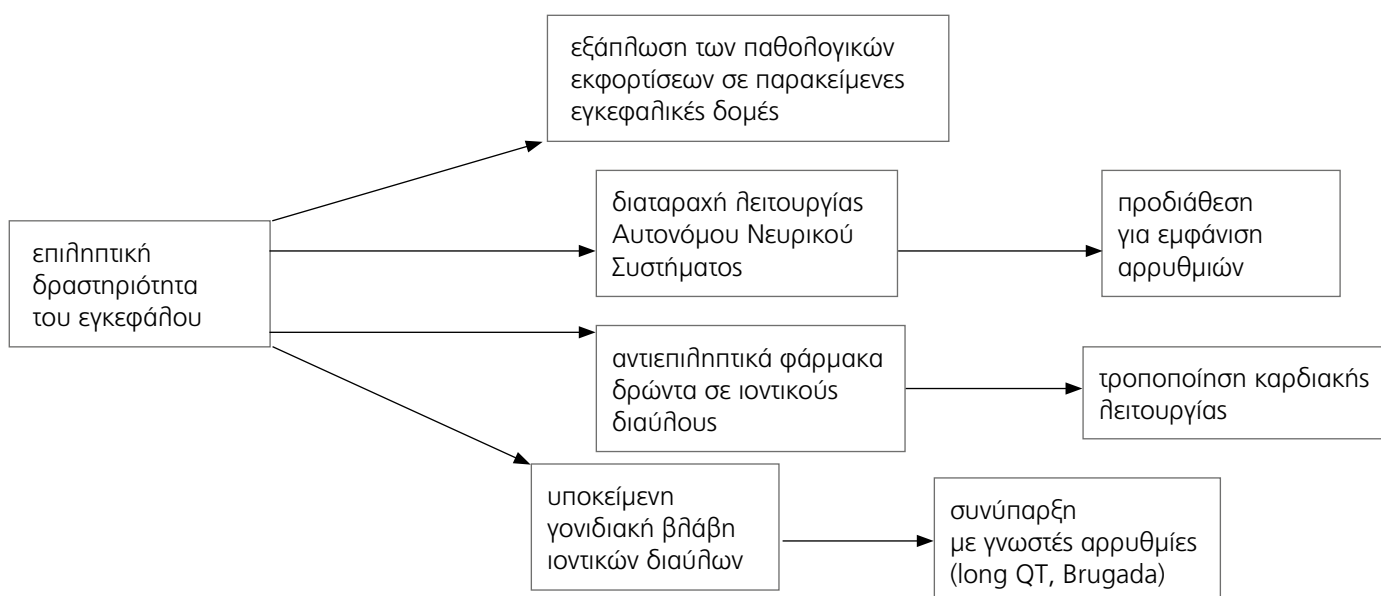
Οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια μιας κρίσης έχουν μελετηθεί εκτενώς στους

ασθενείς με επιληψία. (Σχήμα 1) Ο υποκείμενος παθοφυσιολογικός μηχανισμός περιλαμβάνει την εξάπλωση της παθολογικής εγκεφαλικής δραστηριότητας σε παρακείμενες εγκεφαλικές δομές που ελέγχουν τη συμπαθητική και παρασυμπαθητική νεύρωση της καρδιάς, όπως αναφέρθηκε στο προηγούμενο κεφάλαιο. (5)

Σύμφωνα με τη μελέτη των Zare και συν. (2013) μεταξύ ασθενών με ανθεκτική επιληψία έχουν ανιχνευθεί σημαντικές διαφορές στην καρδιακή συχνότητα κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης σε σύγκριση με την αντίστοιχη συχνότητα αμέσως πριν και λίγο μετά την κρίση. (15) Όσον αφορά το είδος των διαταραχών, η συχνότερη είναι η ταχυκαρδία και μάλιστα αποτελεί την επικρατούσα διαταραχή ρυθμού μεταξύ των παιδιών με επιληψία. (16) Σύμφωνα με έρευνα των Chen και συν. (2014), στην οποία αναλύθηκαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα κατά τη διάρκεια επεισοδίων σπασμών από 81 ασθενείς με επιληψία, ταχυκαρδία στη διάρκεια της κρίσης εμφάνισε το 83,9% των ασθενών. Παράγοντες που προδιαθέτουν στην εμφάνιση ταχυκαρδίας είναι η δεξιά εντόπιση της επιληπτογόνου εστίας, η εμπλοκή του κροταφικού λοβού και ειδικότερα της ηλικίας του προσαγωγίου στη γένεση της επιληπτικής δραστηριότητας, η εμφάνιση των κρίσεων στη διάρκεια του ύπνου, καθώς και το είδος των κρίσεων (σύνθετες εστιακές με δευτεροπαθή γενίκευση). (17)

Αντίθετα, η βραδυκαρδία και η ασυστολία (είτε ως επακόλουθο της βραδυκαρδίας είτε ως de novo φαινόμενο στη διάρκεια μιας κρίσης) απαντώνται λιγότερα συχνά κατά τη διάρκεια μιας κρίσης και φαίνεται ότι η εντόπιση της επιληπτογόνου ζώνης στον αριστερό κροταφικό λοβό ευνοεί την εμφάνιση αυτών των φαινομένων. Πράγματι, σε πειραματικά μοντέλα έχει βρεθεί ότι

Σχήμα 1: Μηχανισμοί με τους οποίους η επιληπτική δραστηριότητα μπορεί να διαταράξει την καρδιακή λειτουργία



η ηλεκτρική διέγερση του φλοιού της αριστερής έλικας του προσαγωγίου και της αριστερής αμυγδαλής επάγει την εμφάνιση βραδυκαρδίας. (1,18) Παρομοίως, σε έρευνα των Singh και συν. (2013) μεταξύ 26 παιδιών με επιληψία διαπιστώθηκε ότι η εμφάνιση βραδυκαρδίας σχετιζόταν περισσότερο με την εμπλοκή του κροταφικού λοβού παρά του μετωπιαίου. Επιπρόσθετοι παράγοντες κινδύνου ήταν το άρρεν φύλο, η μακρά διάρκεια της κρίσης και ο βαθμός αποκορεσμού. (19) Εξαιρέση στα παραπάνω αποτελεί η μελέτη κοόρτης των Moseley και συν. (2010) μεταξύ παιδιών με επιληψία στην οποία η επεισόδια βραδυκαρδίας κατά τη διάρκεια κρίσεων παρατηρήθηκαν μόνο σε παιδιά με επιληψία εξωκροταφικής προέλευσης. (20)

Άλλου είδους διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια επιληπτικών κρίσεων είναι λιγότερο συχνές, παρατηρούνται κυρίως σε γενικευμένες τονικοκλονικές κρίσεις (πρωτοπαθώς ή δευτεροπαθώς γενικευμένες) και περιλαμβάνουν επεισόδια κοιλιακού πτερυγισμού, υπερκοιλιακής ταχυκαρδίας και διαταραχές επαναπόλωσης (αναστροφή κυμάτων T, κατασπάσεις διαστήματος ST). (1,21) Ενδιαφέρον παρουσιάζει, επίσης, το εύρημα των Isik και συν. (2012) που μελέτησαν ηλεκτροκαρδιογραφήματα παιδιών με επιληψία με σύγχρονη καταγραφή της εγκεφαλικής δραστηριότητας ότι το διάστημα QT_c εμφανίζει σημαντικά μεγαλύτερη παράταση κατά τη διάρκεια της κρίσης συγκριτικά με την περίοδο λίγο πριν και λίγο μετά από αυτήν. (22)

4.B. Συσχέτιση με γνωστά σύνδρομα αρρυθμιών

Αξιοσημείωτη είναι, επίσης, η συσχέτιση της επιληψίας με γνωστές αρρυθμίες, όπως το σύνδρομο long QT, το σύνδρομο Brugada και το σύνδρομο Wolff-Parkinson-White.

Η συσχέτιση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί σε μια κοινή παθογενετική βάση. Πράγματι, πολλά επιληπτικά σύνδρομα οφείλονται σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν διαύλους ιόντων, ενώ διαταραχές στη λειτουργία ιοντικών διαύλων έχουν ενοχοποιηθεί και για την εμφάνιση αρρυθμιών. Σε πολλές περιπτώσεις συνύπαρξης επιληψίας και αρρυθμιών έχουν ανευρεθεί μεταλλάξεις σε συγκεκριμένα γονίδια ιοντικών διαύλων. Τέτοια παραδείγματα αποτελούν το γονίδιο SCN5A που κωδικοποιεί την α υπομονάδα του διαύλου νατρίου και μεταλλάξεις του έχουν περιγραφεί σε περιπτώσεις ασθενών με επιληψία και σύνδρομο Brugada, ενώ μεταλλάξεις στο γονίδιο KCNQ1, που κωδικοποιεί καθμία από τις 4 υπομονάδες του εξαρτώμενου από τη διαφορά δυναμικού διαύλου ιόντων καλίου KvLQT1, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με επιληψία και long QT σύνδρομο. (23-25) Ένα άλλο γονίδιο του οποίου μεταλλάξεις έχουν ανευρεθεί σε περιπτώσεις συνύπαρξης επιληψίας και long QT συνδρόμου είναι το KCNH2 που κωδικοποιεί την α υπο-

μονάδα του εξαρτώμενου από τη διαφορά δυναμικού διαύλου ιόντων καλίου Kv11.1. (26,27) Με βάση τα παραπάνω θα μπορούσε να ειπωθεί ότι η επιληψία και οι αρρυθμίες αποτελούν δύο διαφορετικές εκδηλώσεις της ίδιας διαυλοπάθειας. (Σχήμα 2)

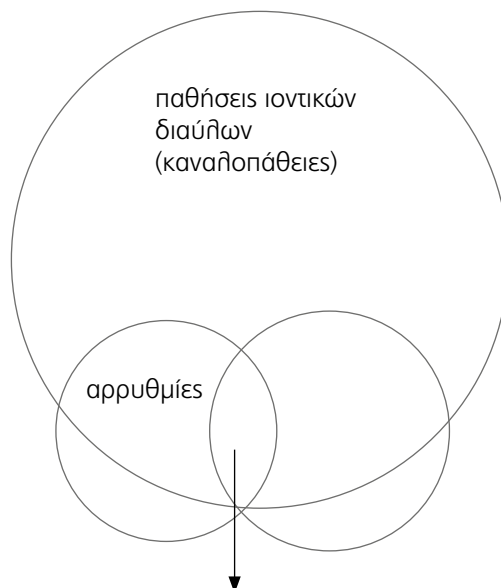
Από την άλλη, στη μελέτη των Powell και συν. (2014) σε πειραματικά μοντέλα κροταφικής επιληψίας (αρουραίοι) διαπιστώθηκαν ελαττωμένα επίπεδα mRNA και πεπτιδίων των διαύλων HCN (hyperpolarization-activated cyclic nucleotide-gated channels) σε σύγκριση με τα αντίστοιχα επίπεδα πριν από την επαγωγή της επιληπτικής δραστηριότητας. Οι συγκεκριμένοι διαύλοι είναι υπεύθυνοι για τη γένεση της βηματοδοτικής δραστηριότητας του μυοκαρδίου και παράλληλα με τη μείωση της έκφρασής τους διαπιστώθηκε ελάττωση του βασικού καρδιακού ρυθμού, βράχυνση των συμπλεγμάτων QRS και παράταση του διαστήματος QT_c. (28) Η παραπάνω μελέτη εισάγει την ιδέα ότι οι διαταραχές της λειτουργίας των ιοντικών διαύλων και η επακόλουθη καρδιακή δυσλειτουργία είναι δυνατό να προκύπτουν και δευτερογενώς στα πλαίσια μιας χρόνιας επιληψίας λόγω της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας του εγκεφάλου που αυτή συνεπάγεται.

Στη βιβλιογραφία περιγράφονται συχνά περιπτώσεις συνύπαρξης διάφορων μορφών επιληψίας με τις αρρυθμίες αυτές τόσο σε μεμονωμένους ασθενείς όσο και σε οικογένειες. Το ηλικιακό φάσμα των ασθενών αυτών εκτείνεται από τη νεογνική περίοδο έως και την ενήλικη ζωή. (29-31) Σε πολλές, μάλιστα, περιπτώσεις δημιουργείται διαγνωστική σύγχυση, καθώς επεισόδια απώλειας συνείδησης-συγκοπτικά επεισόδια εκλαμβάνονται ως κρίσεις επιληψίας, ενώ και η ίδια η αρρυθμία μπορεί να οδηγήσει σε υποξία του εγκεφάλου και σε μείωση του ουδού για την εμφάνιση επιληπτικών κρίσεων. Ιδιαίτερο ενδιαφέρον παρουσιάζουν περιπτώσεις ασθενών που επί έτη αντιμετωνίζονταν εσφαλμένα ως ασθενείς με ανθεκτική επιληψία ή ως καρδιολογικοί ασθενείς. Σε ασθενείς της πρώτης κατηγορίας, μάλιστα, η σωστή διάγνωση συνήθως απαιτεί τη διενέργεια ενός απλού ΗΚΓ. (32-39) Παράλληλα, έχει διαπιστωθεί ότι ασθενείς με long QT παρουσιάζουν ηλεκτροεγκεφαλογραφικές διαταραχές σε μεγαλύτερη συχνότητα σε σύγκριση με υγιείς εθελόντες. Ωστόσο, οι διαταραχές αυτές περιλαμβάνουν επιληπτόμορφη δραστηριότητα, αιχμηρόμορφα κύματα, δ και θ δραστηριότητα αλλήλ όχι τα χαρακτηριστικά συμπλέγματα αιχμής-κύματος. (40,41)

4.Γ. Επιδράσεις αντιεπιληπτικών φαρμάκων

Πέρα από την έμμεση ευεργετική επίδραση των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στο καρδιαγγειακό σύστημα μέσω καταστολής της επιληπτικής δραστηριότητας έχουν επίσης μελετηθεί οι άμεσες επιδράσεις τους στην καρδιακή λειτουργία. Ο παθοφυσιολογικός μηχανισμός αυτής της επίδρασης ανάγεται στους μοριακούς

Σχήμα 2: Η συχνή συνύπαρξη επιληπτικών συνδρόμων και αρρυθμιών θα μπορούσε να αποδοθεί στην κοινή παθογενετική τους βάση, δηλαδή σε μεταλλάξεις γονιδίων που κωδικοποιούν ιοντικούς διαύλους. Η κοινή αυτή γονιδιακή βάση μπορεί να ερμηνεύσει και την αλληλοεπικάλυψη των κλινικών εκδηλώσεων.



1. κοινές μεταλλάξεις

2. κοινή κλινική εικόνα-διαγνωστική σύγχυση

στόχους των αντιεπιληπτικών φαρμάκων. Ειδικότερα, τα περισσότερα αντιεπιληπτικά φάρμακα δρουν τροποποιώντας τη λειτουργία υποδοχέων νευροδιαβιβαστών και ιοντικών διαύλων, γεγονός που σημαίνει ότι έχουν κοινά σημεία δράσης με τα αντιαρρυθμικά φάρμακα. Με τον τρόπο αυτό δικαιολογείται η δυνητική επίδρασή τους στην καρδιακή λειτουργία, η οποία μπορεί να είναι τόσο θετική όσο και αρνητική. (42) (Σχήμα 1)

Ειδικότερα, έχουν καταγραφεί περιπτώσεις όπου αντιεπιληπτικά φάρμακα που δρουν ως αναστολείς των διαύλων νατρίου είχαν αρρυθμιογόνο δράση. Η φαινυτοΐνη έχει βρεθεί ότι μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό και παράταση του QT, κυρίως κατά την ταχεία ενδοφλέβια έγχυσή της. (42-44) Από την άλλη, η χρόνια χρήση φαινυτοΐνης σε πειραματικά μοντέλα συνδρόμου Rett κατέστειλε τα επεισόδια αρρυθμιών και βελτίωνε σημαντικά το μήκος του διαστήματος QT. (45) Επίσης, η έναρξη θεραπείας με καρβαμαζεπίνη διαταράσσει την ισορροπία συμπαθητικού και παρασυμπαθητικού συστήματος οδηγώντας σε επικράτηση του συμπαθητικού σκέλους με αποτέλεσμα να επιβραδύνεται η κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα και να εμφανίζεται κοιλιοκοιλιακός αποκλεισμός. (46-48) Παράλληλα, έχει βρεθεί ότι η κοιλιοκοιλιακή αγωγιμότητα επιβραδύνεται και μέσω της επίδρασης της λαμοτριγίνης στους διαύλους ιόντων καλίου. (49)

5. ΑΙΦΝΙΔΙΟΣ ΑΠΡΟΣΜΕΝΟΣ ΘΑΝΑΤΟΣ ΜΕΤΑΞΥ ΑΣΘΕΝΩΝ ΜΕ ΕΠΙΛΗΨΙΑ

Αιφνίδιος απρόσμενος θάνατος στην επιληψία (sudden unexpected death in epilepsy: sudep) είναι η περίπτωση θανάτου ατόμου που πάσχει από επιληψία, χωρίς να ανευρίσκεται αιτιολογικός παράγοντας πρόκλησης του θανάτου και εξ ορισμού αποκλείονται οι περιπτώσεις θανάτου από status epilepticus, τραυματισμό ή πνιγμό. (50) Η συνολική του επίπτωση υπολογίζεται σε 0,09-2,31/1000 ασθενείς-έτη, στην παιδική ηλικία η αντίστοιχη συχνότητα υπολογίζεται σε 1,1- 4,3/10,000 ασθενείς-έτη, ενώ στα παιδιά με επιληψία ιδιοπαθούς αιτιολογίας η συνολική επίπτωση δε διαφέρει σημαντικά σε σύγκριση με το γενικό πληθυσμό. (51,52) Επιδημιολογικές έρευνες αναφέρουν ως προδιαθετικούς παράγοντες σε όλες τις ηλικίες τις γενικευμένες επιληπτικές κρίσεις, τον ανεπαρκή έλεγχο της νόσου (αυξημένος αριθμός επιληπτικών κρίσεων), τις κρίσεις κατά τη διάρκεια της νύχτας και την κακή συμμόρφωση στην αντιεπιληπτική αγωγή. (53)

Η ακριβής αιτία δεν είναι γνωστή, ωστόσο οι αιτιολογικοί μηχανισμοί που εμπλέκονται με την πρόκληση sudep φαίνεται να είναι κατά βάση αναπνευστικοί και καρδιογενείς. (50) Όσον αφορά τους αναπνευστικούς μηχανισμούς, είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με επιληψία έχουν μεγαλύτερη προδιάθεση για άπνοιες κατά τον

ύπνο, ιδιαίτερα στις περιπτώσεις εκείνες που υπάρχει ταυτόχρονη επιληψία και των δύο ημισφαιρίων (γενικευμένες ή δευτεροπαθώς γενικευμένες κρίσεις). (54)

Στους καρδιογενείς μηχανισμούς εντάσσονται οι διαταραχές του καρδιακού ρυθμού κατά τη διάρκεια μιας επιληπτικής κρίσης και ειδικότερα ταχυαρρυθμίες που μπορεί να εξελιχθούν σε κοιλιακή ταχυκαρδία και ινιδισμό, βραδυαρρυθμίες που μπορεί να οδηγήσουν σε ασυστολία της καρδιάς και διαταραχές επαναπόλωσης. (54-57) Ιδιαίτερη αναφορά πρέπει να γίνει στη συχνή επιληψία της ανώμαλης ηλεκτρικής δραστηριότητας του φλοιού της αμυγδαλής στην πρόκληση αρρυθμιών. (59) Επιπλέον, σε πειραματόζωα έχει βρεθεί ότι η ηλεκτρική διέγερση του εγκεφαλικού φλοιού, όταν συγχρονίζεται με το κύμα T στο ηλεκτροκαρδιογράφημα, μπορεί να οδηγήσει σε κοιλιοκοιλιακό αποκλεισμό και ασυστολία. (60) Τα παραπάνω φαινόμενα θα μπορούσαν να αποδοθούν στο δυναμικό συγχρονισμό των εκφορτίσεων του αυτόνομου νευρικού συστήματος προς την καρδιά με την επιληπτική δραστηριότητα. Επίσης, η υποξία και η οξείωση που παρατηρούνται συχνά στα πλαίσια σπασμών μπορούν να προκαλέσουν μεταβολές στην ιοντική ισορροπία και να προδιαθέσουν στην εμφάνιση αρρυθμιών δυναμικά θανατηφόρων. (61)

Παράλληλα, θα πρέπει να αναφερθεί και η πιθανή συμμετοχή των διαταραχών της αγωγιμότητας του μυοκαρδίου κατά τη διάρκεια της μεσοκρικής περιόδου, που όπως έχει αναφερθεί σε προηγούμενο σημείο, μπορούν να αποδοθούν στη δυσλειτουργία του αυτόνομου νευρικού συστήματος. (42-44) Όπως έχει ήδη αναφερθεί, μελέτες έχουν αναδείξει ως παράγοντες κινδύνου για πρόκληση suder τον ανεπαρκή έλεγχο των κρίσεων και την πολυφαρμακία. (53) Το εύρημα αυτό σε συνδυασμό με τη συσχέτιση μεταξύ επιληπτικής δραστηριότητας και λειτουργίας του αυτόνομου νευρικού συστήματος και με τις επιδράσεις των αντιεπιληπτικών φαρμάκων στη λειτουργία της καρδιάς ενισχύει ακόμη περισσότερο τη συμβολή του καρδιολογικού σκέλους στην πρόκληση suder.

Σημαντικός φαίνεται πως είναι και ο ρόλος του μήκους του διαστήματος QT στην πρόκληση suder. Σύμφωνα με έρευνα των Brotherstone και συν. (2010) διαπιστώθηκε σημαντική επιμήκυνση του διαστήματος του διορθωμένου QT κατά τη διάρκεια διάφορων μορφών επιληπτικών κρίσεων σε σύγκριση με τις αντίστοιχες τιμές πριν τα επεισόδια. (62) Ταυτόχρονα, η αφύπνιση που ακολουθεί συχνά επεισόδια νυχτερινών σπασμών οδηγεί σε διέγερση του συμπαθητικού συστήματος και αύξηση της καρδιακής συχνότητας και αυτή ακριβώς η ταχυκαρδία σε έδαφος παρατεταμένου QT διαστήματος προδιαθέτει στην εμφάνιση επικίνδυνων αρρυθμιών. (63)

Στο σημείο αυτό θα πρέπει να αναφερθούμε και στη σημασία ως προς την πρόκληση suder που φαίνεται ότι έχουν οι μεταλλάξεις στους 5-HT νευρώνες (δηλαδή στους παράγοντες σεροτονίνη νευρώνες) του

ανιόντος δικτυωτού σχηματισμού. Οι συγκεκριμένοι νευρώνες εμφανίζουν σταθερό ρυθμό εκφόρτισης κατά την εγρήγορση και δυσλειτουργία τους μπορεί να οδηγήσει σε διαταραχή του ουδού της αφύπνισης με αποτέλεσμα την άμβλυση της απάντησης του οργανισμού σε ερεθίσματα όπως η υποξαιμία-υπερκαπνία (ως αποτέλεσμα των απνοιών ή των καρδιακών διαταραχών). Με τον τρόπο αυτό αυξάνεται η πιθανότητα για πρόκληση suder. (64) Εδώ πρέπει να προστεθεί και η σημασία των νευρώνων αυτών στην αναπνευστική λειτουργία, καθώς ενισχύουν την αναπνευστική ώση, προάγουν την πλαστικότητα του αναπνευστικού δικτύου και δρουν ως περιφερικοί χημειοϋποδοχείς. (65) Σύμφωνα, λοιπόν, με τα παραπάνω η ύπαρξη καρδιακών διαταραχών σε ασθενείς με επιληψία, οι οποίοι τυχαίνει να παρουσιάζουν και το αντίστοιχο υπόστρωμα δυσλειτουργίας των 5-HT νευρώνων, αυξάνει ακόμη τον κίνδυνο για αυτήν την επιληψία.

6. ΜΥΟΚΑΡΔΙΟΠΑΘΕΙΑ

Τέλος, η μυοκαρδιοπάθεια Takotsubo συνιστά μια παροδική και αναστρέψιμη δυσλειτουργία της αριστερής κοιλίας, η οποία έχει παρατηρηθεί στα πλαίσια παθήσεων του Κ.Ν.Σ. Ο παθοφυσιολογικός της μηχανισμός περιλαμβάνει την αθρόα έκκριση κατεχολαμινών κατά τη διάρκεια συνθηκών stress ή και σε ενδεχόμενο αγγειόσπασμο στα πλαίσια επεισοδίου παρατεταμένων σπασμών. Ηλεκτροκαρδιογραφικά εκδηλώνεται κυρίως με διαταραχές επαναπόλωσης. (66) Η πραγματική της επίπτωση μεταξύ των ασθενών με επιληψία δεν είναι γνωστή, ενώ στη διεθνή βιβλιογραφία ανευρίσκονται μόλις μερικές δεκάδες δημοσιευμένες περιπτώσεις μυοκαρδιοπάθειας Takotsubo στα πλαίσια επιληπτικών σπασμών. Οι περισσότερες αφορούν γυναίκες μεγάλης ηλικίας και παρατηρείται συχνά σε επιληπτικές κρίσεις κροταφικής προέλευσης, ενώ περιπτώσεις της συγκεκριμένης μυοκαρδιοπάθειας δεν έχουν περιγραφεί στον παιδικό πληθυσμό. (67,68) Ωστόσο, αρκετοί συγγραφείς θεωρούν ότι η συχνότητά της είναι μάλιστα υποεκτιμημένη και συνδέουν τη συγκεκριμένη καρδιολογική επιπλοκή με το σύνδρομο αιφνίδιου θανάτου που παρατηρείται σε ορισμένους ασθενείς με επιληψία. (69)

ΣΥΜΠΕΡΑΣΜΑΤΑ

Η επιληψία σχετίζεται με οξείες και χρόνιες διαταραχές της καρδιακής λειτουργίας και κυρίως με διαταραχές του καρδιακού ρυθμού. Η σχέση αυτή θα μπορούσε να αποδοθεί τόσο στη δυσλειτουργία του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος που απαντάται συχνά μεταξύ ασθενών με επιληψία όσο και στην κοινή γονιδιακή βάση πολλών επιληπτικών συνδρόμων και αρρυθμιών (μεταλλάξεις σε γονίδια ιοντικών διαύλων). Η περαιτέρω διαλεύκανση αυτής της σχέσης αναμένεται να ρίξει περισσότερο φως στους παθογενετικούς

μηχανισμούς της επιληψίας αλλά και στην παθογένεια του συνδρόμου αιφνίδιου θανάτου που περιγράφεται στους ασθενείς αυτούς.

Σε κλινικό επίπεδο οι ασθενείς με επιληψία πρέπει να ελέγχονται καρδιολογικά κατά τη διάγνωση, πριν από την έναρξη αντιεπιληπτικής αγωγής αλλά και σε τακτά χρονικά διαστήματα και ο έλεγχος αυτός πρέπει να περιλαμβάνει δοκιμασίες ελέγχου του Αυτόνομου Νευρικού Συστήματος. Επίσης, δεδομένης της γενετικής βάσης αυτών των νοσημάτων, θα πρέπει να διερευνάται το ατομικό και οικογενειακό ιστορικό των ασθενών αυτών για τυχόν ύπαρξη πολλαπλών επεισοδίων απώλειας συνείδησης, ενδεικτικών για ύπαρξη συνδρόμων αρρυθμίας. Από την άλλη οι ασθενείς με γνωστές αρρυθμίες πρέπει να παρακολουθούνται για πιθανή εμφάνιση νευρολογικών επιπλοκών. Παράλληλα, απαιτείται αυξημένη κλινική επαγρύπνηση, καθώς συχνά η κλινική εικόνα των αρρυθμιών μπορεί να εκληφθεί ως επεισόδιο σπασμών οδηγώντας σε διαγνωστικά σφάλματα με επιπτώσεις στην υγεία των ασθενών.

ΒΙΒΛΙΟΓΡΑΦΙΑ

- Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010, 19:455-60
- Afif A, Bouvier R, Buenerd A, Trouillas J, Mertens P. Development of the human fetal insular cortex: study of the gyration from 13 to 28 gestational weeks. *Brain Structure & Function* 2007, 212:335-46
- Ostrowsky K, Maglin M, Ryvlin P, Isnard J, Guenot M, Mauguire F. Representation of pain and somatic sensation in the human insula: a study of responses to direct electrical cortical stimulation. *Cerebral Cortex* 2002, 12:376-85
- Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clinic Proceedings* 1993, 68:988-1001
- El-Sayed HL, Kotby AA, Tomoum HY, El-Hadidi ES, El Behery SE, El-Ganzory AM. Non-invasive assessment of cardioregulatory autonomic functions in children with epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2007, 115:377-84
- Cygankiewicz I, Zareba W. Heart rate variability. *Handb Clin Neurol* 2013, 117:379-93
- Kerling F, Dütsch M, Linke R, Kuwert T, Stefan H, Hilz MJ. Relation between ictal asystole and cardiac sympathetic dysfunction shown by MIBG-SPECT. *Acta Neurol Scand* 2009, 120:123-9
- Persson H, Ericson M, Tomson T. Heart rate variability in patients with untreated epilepsy. *Seizure* 2007, 16:504-8
- Tomson T, Ericson M, Ihrman C, Lindblad LE. Heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Research* 1998, 30:77-83
- Druschky A, Hilz MJ, Hopp P, Platsch G, Radespiel-Tröger M, Druschky K, et al. Interictal cardiac autonomic dysfunction in temporal lobe epilepsy demonstrated by [(123)I] metaiodobenzylguanidine-SPECT. *Brain* 2001, 124:2372-82
- Suorsa E, Korpelainen JT, Ansakorpi H, Huikuri HV, Suorsa V, Myllylä VV, et al. Heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy-A long-term follow-up study. *Epilepsy Res* 2011, 93:80-3
- El-Rashidy OF, Shatla RH, Ibrahim Youssef O, Samir E. Cardiac autonomic balance in children with epilepsy: value of antiepileptic drugs. *Pediatr Neurol* 2015, 52:419-23
- Kolsal E, Serdaroglu A, Cilsal E, Kula S, Soysal AS, Kurt AN, et al. Can heart rate variability in children with epilepsy be used to predict seizures? *Seizure* 2014 23:357-62
- Raju KN, Choudhary N, Gulati S, Kabra M, Jaryal AK, Deepak KK, et al. Comparison of heart rate variability among children with well controlled versus refractory epilepsy: a cross-sectional study. *Epilepsy Res* 2012, 101:88-91
- Zare M, Salari M, Tajmiriahi M, Saadatnia M, Norouzi R. Electrocardiographic changes in patients with refractory epilepsy. *J Res Med Sci* 2013, 18:S32-4
- Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: the head-heart connection. *Seizure* 2014, 23:496-505
- Chen W, Guo CL, Zhang PS, Liu C, Qiao H, Zhang JG, et al. Heart rate changes in partial seizures: analysis of influencing factors among refractory patients. *BMC Neurol* 2014, 14:135
- Kohn R, Abe H, Akamatsu N, Oginosawa Y, Tamura M, Takeuchi M, et al. Syncope and ictal asystole caused by temporal lobe epilepsy. *Circ J* 2011, 75:2508-10
- Singh K, Katz ES, Zarowski M, Loddenkemper T, Llewellyn N, Manganaro S, et al. Cardiopulmonary complications during pediatric seizures: a prelude to understanding SUDEP. *Epilepsia* 2013, 54:1083-91
- Moseley BD, Nickels K, Britton J, Wirrell E. How common is ictal hypoxemia and bradycardia in children with partial complex and generalized convulsive seizures? *Epilepsia* 2010, 51:1219-24
- Nei M, Ho RT, Sperling R. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000, 41:542-8
- İşik U, Ayabakan C, Tokel K, Ozek MM. Ictal electrocardiographic changes in children presenting with seizures. *Pediatr Int* 2012, 54:27-31
- Parisi P, Oliva A, Coll Vidal M, Partemi S, Campuzano O, Iglesias A, et al. Coexistence of epilepsy and Brugada syndrome in a family with SCN5A mutation. *Epilepsy Res* 2013, 105:415-8
- de Llano CT, Campuzano O, Pérez-Serra A, Mademont I, Coll M, Allegue C, et al. Further evi-

- dence of the association between LQT syndrome and epilepsy in a family with KCNQ1 pathogenic variant. *Seizure* 2015, 25:65-7
25. Johnson JN, Hofman N, Haglund CM, Cascino GD, Wilde AA, Ackerman MJ. Identification of a possible pathogenic link between congenital long QT syndrome and epilepsy. *Neurology* 2009, 72:224-31
 26. Zamorano-León JJ, Yañez R, Jaime G, Rodriguez-Sierra P, Calatrava-Ledrado L, Alvarez-Granada RR, et al. KCNH2 gene mutation: a potential link between epilepsy and long QT-2 syndrome. *J Neurogenet* 2012, 26:382-6
 27. Partemi S, Cestèle S, Pezzella M, Campuzano O, Paravidino R, Pascali VL, et al. Loss-of-function KCNH2 mutation in a family with long QT syndrome, epilepsy, and sudden death. *Epilepsia* 2013, 54:112-6
 28. Powell KL1, Jones NC, Kennard JT, Ng C, Urmaliya V, Lau S, et al. HCN channelopathy and cardiac electrophysiologic dysfunction in genetic and acquired rat epilepsy models. *Epilepsia* 2014, 55:609-20
 29. Sandorfi G, Clemens B, Csanadi Z. Electrical storm in the brain and in the heart: epilepsy and Brugada syndrome. *Mayo Clin Proc* 2013, 88:1167-73
 30. Anderson JH, Bos JM, Meyer FB, Cascino GD, Ackerman MJ. Concealed long QT syndrome and intractable partial epilepsy: a case report. *Mayo Clin Proc* 2012, 87:1128-31
 31. Girard S, Cadena A, Acharya Y. Woman with Brugada syndrome and epilepsy: a unifying diagnosis? *South Med J* 2008, 101:1150-3
 32. Chuang WY, Chuang YT, Ueng KC. Fourteen-year follow-up in a teenager with congenital long QT syndrome masquerading as idiopathic generalized epilepsy. *J Am Board Fam Med* 2009, 22:331-4
 33. S RJ, S PC, Thomas JM, G S. Congenital Long QT Syndrome presenting as epilepsy. *Indian Pediatr* 2003, 40:1201-3
 34. Lee YS, Kwon BS, Kim GB, Oh SI, Bae EJ, Park SS, et al. Long QT syndrome: a Korean single center study. *J Korean Med Sci* 2013, 28:1454-60
 35. Poretti A, Balmer C. Wolff-Parkinson-White syndrome in a child with recurrent seizures. *Cardiol Young* 2010, 20:78-9
 36. Skinner JR, Chung SK, Nel CA, Shelling AN, Crawford JR, McKenzie N, et al. Brugada syndrome masquerading as febrile seizures. *Pediatrics* 2007, 119:1206-11
 37. Medford BA, Bos JM, Ackerman MJ. Epilepsy misdiagnosed as long QT syndrome: it can go both ways. *Congenit Heart Dis* 2014, 9:135-9
 38. Huang CC, Chen TW, Lin FC, Huang MH. Status epilepticus as an initial presentation of Brugada syndrome: a case report. *Kaohsiung J Med Sci* 2005, 21:387-91
 39. Hunt DP1, Tang K. Long QT syndrome presenting as epileptic seizures in an adult. *Emerg Med J* 2005, 22:600-1
 40. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014, 11:53-7
 41. Haugaa KH, Vestervik TT, Andersson S, Amlie JP, Jørum E, Gjerstad L, et al. Abnormal electroencephalograms in patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2013, 10:1877-83
 42. Hallioglou O, Okuyaz C, Mert E, Makharoblidze K. Effects of antiepileptic drug therapy on heart rate variability in children with epilepsy. *Epilepsy Research* 2008, 79:49-54
 43. Mamalyga ML. Effect of anticonvulsant therapy for absence epilepsy on heart function. *Bull Exp Biol Med* 2014, 157:560-3
 44. Borowicz KK, Banach M. Antiarrhythmic drugs and epilepsy. *Pharmacol Rep* 2014, 66:545-51
 45. Herrera JA, Ward CS, Pitcher MR, Percy AK, Skinner S, Kaufmann WE, et al. Treatment of cardiac arrhythmias in Rett Syndrome with sodium channel blocking antiepileptic drugs. *Dis Model Mech* 2015, 20. pii: dmm.020131
 46. Mishra D, Juneja M. Ventricular ectopic beats in a child receiving carbamazepine. *Indian Pediatr* 2013, 50:612-3
 47. Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 2003, 57:69-75
 48. Lossius M, Erikssen JE, Mowinckel P, Gulbrandsen P, Gierstad L. Changes in autonomic cardiac control in patients with epilepsy after discontinuation of antiepileptic drugs: a randomized controlled withdrawal study. *European Journal of Neurology* 2007, 14:1022-8
 49. Danielsson BR, Landsdell K, Patmore L, Tomson T. Effects of antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate, and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005, 63:17-25
 50. Goldman AM. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2015, 28:166-74
 51. Donner EJ. Explaining the unexplained; expecting the unexpected: where are we with sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Curr* 2011, 11:45-9
 52. Milroy CM. Sudden unexpected death in epilepsy in childhood. *Forensic Sci Med Pathol* 2011, 7:336-40
 53. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epi-

- lepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014, 10:271-82
54. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, Kawasaki H, Oya H, Buzza C, et al. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *J Neurosci* 2015, 35:10281-9
 55. Velagapudi P, Turagam M, Laurence T, Kocheril A. Cardiac Arrhythmias. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *PACE* 2012, 35:363-71
 56. Bermeo-Ovalle AC, Kennedy JD, Schuele SU. Cardiac and autonomic mechanisms contributing to SUDEP. *J Clin Neurophysiol* 2015, 32:21-9
 57. Nei M, Ho R, Abou-Khalil BW, Drislane FW, Liporace J, Romeo A, Sperling M. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004, 45:338-45
 58. Schuele S, Bermeo A, Locatelli ER, Burgess RC, Lu ders HO. Ictal asystole: a benign condition? *Epilepsia* 2008, 49:168-71
 59. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992, 42:1727-32
 60. Bers D. Excitation-contraction coupling and cardiac contractile force. 2nd ed. Kluwer Academic Publishers 2001, ISBN 0-792-37158-5
 61. Feldman AE, Gidal BE. QTc prolongation by antiepileptic drugs and the risk of torsade de pointes in patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2013, 26:421-6
 62. Brotherstone R, Blackhall B, McLellan A. Lengthening of corrected QT during epileptic seizures. *Epilepsia* 2010, 51:221-32
 63. Harnod T, Yang CCH, Hsin YL, Shieh KR, Wang PJ, Kuo TB. Heart rate variability in children with refractory generalized epilepsy. *Seizure* 2008, 17:297-301
 64. Uteshev VV, Tupal S, Mhaskar Y, Faingold CL. Abnormal serotonin receptor expression in DBA/2 mice associated with susceptibility to sudden death due to respiratory arrest. *Epilepsy Res* 2010, 88:183-8
 65. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression, and SUDEP. *Epilepsia* 2011, 52:28-38
 66. Madias JE. Seizure-related Takotsubo syndrome: A need to upgrade its work-up and therapy. *Int J Cardiol* 2015, 181:46-7
 67. Dupuis M, van Rijckevorsel K, Evrard F, Dubuisson N, Dupuis F, Van Robays P. Takotsubo syndrome (TKS): a possible mechanism of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP). *Seizure* 2012, 21:51-4
 68. Veillet-Chowdhury M, Hassan SF, Stergiopoulos K. Takotsubo cardiomyopathy: a review. *Acute Card Care* 2014, 16:15-22
 69. Rocha J, Gonçalves E, Vieira C, Almeida F, Pereira J. Takotsubo cardiomyopathy: a rare, but serious, complication of epileptic seizures. *Arq Neuropsiquiatr* 2013 71:195-7.