



Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

# Nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce – aktualne doniesienia i stan wiedzy

Elizabeth J. Donner, MD, FRCPC

The Hospital for Sick Children,  
Assistant Professor,  
Department of Pediatrics,  
Faculty of Medicine,  
University of Toronto,  
Kanada

Epilepsy Currents,  
Vol. 11, No. 2 (March/April) 2011  
pp. 45-49

Neurologia po Dyplomie 2011;  
6 (5): 37-43

**N**agła śmierć wśród pacjentów chorujących na padaczkę jest średnio 20-krotnie częstsza niż w populacji ogólnej. Dane dotyczące czynników ryzyka nagłej śmierci pozwalają zidentyfikować pacjentów obciążonych największym ryzykiem. Mimo postępów wiedzy dotyczącej czynników ryzyka nagłej śmierci w przebiegu padaczki jej dokładny mechanizm pozostaje niewyjaśniony. Jest raczej mało prawdopodobne, aby jeden patomechanizm był odpowiedzialny za wszystkie przypadki nagłej śmierci. W ostatnim czasie udało się jednak zidentyfikować kilka czynników, które wydają się kluczowe w patomechanizmie nagłej śmierci. Poniższy przegląd dotyczy najnowszych postępów w rozumieniu patomechanizmów nagłej śmierci w padaczce.

Śmierć jest ostatecznym powikłaniem padaczki. Ryzyko śmierci u osób z padaczką jest 2-3 razy większe niż w populacji ogólnej.<sup>1-3</sup> Śmiertelność wśród dzieci chorujących na padaczkę może być nawet 90-krotnie większa niż u dzieci bez padaczki.<sup>4</sup> Padaczka aktywna, definiowana jako niemożność uzyskania pięcioletniej remisji napadów padaczkowych, jest najsilniejszym długoterminowym czynnikiem ryzyka śmierci z jakiegokolwiek powodu chorych na padaczkę o początku w wieku dziecięcym.<sup>3</sup> Ryzyko śmierci silnie koreluje z etiologią napadów – padaczka objawowa związana jest z największym ryzykiem nagłego zgonu.<sup>1,3,5</sup> Kolejnym czynnikiem ponad trzykrotnie zwiększającym ryzyko nagłej śmierci w padaczce jest niewłaściwe przyjmowanie leków.<sup>6</sup>

Większość zgonów w padaczce może być związana z chorobą podstawową, jednak niektóre zgony nie są wywołane chorobą podstawową i ich etiologia pozostaje niewyjaśniona mimo badań pośmiertnych. Nagła śmierć jest około 24 razy bardziej prawdopodobna u chorych na padaczkę.<sup>7</sup> Nagła nieoczekiwana śmierć w padaczce (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP) jest definiowana jako nagły, nieoczekiwany zgon z towarzyszącymi napadami lub bez nich, niezwiązany z urazem czy utonięciem i niebędący konsekwencją potwierdzonego stanu padaczkowego. Badanie autopsyjne nie wykazuje organicznych, urazowych ani toksykologicznych przyczyn śmierci (tabela).<sup>8-10</sup> Określenie prawdopodobnego SUDEP dotyczy przypadków, które spełniają powyższe kryteria kliniczne, ale w których nie wykonano badania pośmiertnego.<sup>8</sup> Poniższa praca przedstawia najnowsze doniesienia dotyczące patomechanizmów SUDEP.

## Częstość występowania SUDEP

Częstość występowania SUDEP zależy od badanej populacji. W badaniach populacyjnych częstość występowania SUDEP szacowano od 0,9 do 2,3 na 1000 pacjentolat.<sup>11</sup> Znacznie większą częstość SUDEP (9,3 na 1000 pacjentolat) odnotowano u osób z padaczką lekooporną i wśród pacjentów kwalifikowanych do leczenia operacyjnego padaczki.<sup>12</sup> Fińskie badanie dotyczące śmiertelności chorych na padaczkę o początku w wieku dziecięcym wykazało średnio 7% ryzyko SUDEP w 40-letnim czasie obserwacji, a wśród osób bez 5-letniej remisji 12%.<sup>3</sup> Ryzyko nagłej śmierci u dzieci z padaczką jest mniejsze niż u dorosłych (do 0,43 na 1000 pacjentolat), ale i tak 10 razy większe w porównaniu z populacją dzieci zdrowych.<sup>5,13-16</sup> Nie wiadomo dlaczego ryzyko SUDEP zmienia się z wiekiem.<sup>11</sup>

Badania dotyczące SUDEP są ograniczone stosunkowo małą rozpoznawalnością tego powikłania padaczki. Wiedza dotycząca SUDEP u chorych na padaczkę jest niewystarczająca wśród koronerów i patologów w Wielkiej Brytanii, a częstość wykonywania badań pośmiertnych – mała.<sup>17</sup> W Stanach Zjednoczonych koronerzy i patolodzy za główny powód niewykonywania badania autopsyjnego u chorych na padaczkę wskazują koszt badania oraz brak zgody rodziny.<sup>18</sup> Nawet jeśli wywiad w kierunku padaczki był dodatni, a badanie pośmiertne nie pozwoliło ustalić przyczyny zgonu, ostateczne rozpoznanie SUDEP jest stawiane niechętnie przez patologów.<sup>18</sup> Rozpoznawanie może być również ograniczone z przyczyn tak prostych jak terminologia. Niektóre z autentycznych opisów przypadków wskazują, że rodziny zmarłych mają tendencję do unikania rozpoznania „padaczka”, a zastępowania ich określeniem „drgawek, konwulsji, ataków drgawek” przy podawaniu wywiadu medycznego do celów statystycznych, co może być przyczyną niedoszacowania rzeczywistej liczby zmarłych z padaczką.

**TABELA. KRYTERIA NAGLEJ NIESPODZIEWANEJ/ NIEWYJAŚNIONEJ ŚMIERCI W PADACZCE<sup>8-10</sup>**

Zmarły miał rozpoznaną padaczkę z nawracającymi nieprovokowanymi napadami
Śmierć nastąpiła nieoczekiwanie, gdy zmarły był w dobrym ogólnym stanie zdrowia
Śmierć wystąpiła nagle lub po skutecznej resuscytacji lub nagle w okresie późniejszym
Do zgonu doszło w obecności świadków lub bez nich
Udokumentowanie poprzedzającego śmierć napadu nie jest konieczne
Śmierć nastąpiła w czasie zwykłej aktywności
Śmierć nie była konsekwencją udokumentowanego stanu padaczkowego, utonięcia lub urazu
Badanie pośmiertne nie wykazało bezpośredniej przyczyny zgonu

## Okoliczności śmierci

Podczas badania miejsca zgonu w SUDEP zmarłego zazwyczaj znajduje się leżące w łóżku. W większości przypadków nie ma bezpośrednich świadków zgonu. W opublikowanych badaniach jedynie w 10-20% przypadków do zgonu doszło w obecności świadków, co znacznie utrudnia rozstrzygnięcie kwestii, czy bezpośrednio przed zgonem występowały napady padaczkowe.<sup>19-22</sup> W zgonach, do których doszło w obecności świadków, w 50-90% przypadków obserwowano drgawkowe napady padaczkowe tuż przed śmiercią.<sup>14,19-24</sup> Przypadki SUDEP i bliskie SUDEP zarejestrowane na oddziale monitorowania padaczki często potwierdzają wystąpienie napadów padaczkowych tuż przed śmiercią. Ta grupa pacjentów jest jednak szczególna i nie odzwierciedla pełnego spektrum przypadków SUDEP wśród chorych na padaczkę.<sup>25</sup> Wśród dzieci do SUDEP częściej dochodzi w obecności świadków. W badaniach własnych autorki w 10 z 27 przypadków SUDEP u dzieci byli świadkowie zgonu. W pięciu z tych przypadków tuż przed zgonem wystąpił napad padaczkowy, w pozostałych obserwowano nagłą niewydolność krążeniowo-oddechową bez ewidentnych napadów klonicznych.<sup>14</sup>

## W oczekiwaniu na nieoczekiwane: czynniki ryzyka SUDEP

Kilka kontrolowanych badań dostarczyło danych dotyczących czynników ryzyka SUDEP, wśród których dominuje przebieg kliniczny padaczki i właściwa kontrola napadów. Najlepiej zdefiniowanym czynnikiem ryzyka SUDEP są częste napady toniczno-kloniczne w przebiegu padaczki.<sup>26</sup> W jednym z badań wykazano, że w 20% ze 151 przypadków SUDEP nie występowały uogólnione napady toniczno-kloniczne. Nie wszystkie zatem przypadki SUDEP występują u pacjentów z częstymi uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.<sup>22</sup> Aktywna padaczka, definiowana jako niemożność uzyskania 5-letniej remisji napadów, jest czynnikiem ryzyka SUDEP, co wykazano w fińskim badaniu dotyczącym długoterminowej śmiertelności wśród osób z padaczką o początku w wieku dziecięcym.<sup>3</sup>

Politerapia, czyli łączne stosowanie co najmniej 3 leków przeciwpadaczkowych (LPP), zwiększa ośmiokrotnie ryzyko SUDEP w porównaniu z monoterapią nawet przy dobrej kontroli napadów padaczkowych.<sup>21</sup> Wcześniejszy wiek zachorowania i dłuższy czas choroby zwiększają ryzyko wystąpienia SUDEP u chorych na padaczkę.<sup>21,26,27</sup> Te dane mogą wyjaśnić względnie małą częstość występowania SUDEP u dzieci.<sup>14</sup>

Grupa robocza ds. epidemiologii Międzynarodowej Ligi Przeciwpadaczkowej (MLPP) podsumowała ostatnio

wyniki czterech badań dotyczących czynników ryzyka SUDEP:<sup>28</sup> jednego badania ze Stanów Zjednoczonych oraz 3 badań europejskich, w których łącznie opisano 289 przypadków pewnego lub prawdopodobnego SUDEP i 958 żyjących pacjentów z grupy kontrolnej.<sup>21,22,26,27</sup> Ponieważ wystąpienie pierwszych objawów padaczki przed 16 rokiem życia zostało wcześniej uznane za czynnik ryzyka, pacjenci zostali podzieleni na grupy o początku choroby przed 16 rokiem życia i po 16 r.ż., aby określić wpływ innych czynników determinujących ryzyko nagłej śmierci. Metaanaliza potwierdziła niektóre wcześniej opisywane zależności. Zarówno częste występowanie uogólnionych napadów toniczno-klonicznych, jak i politerapia były istotnymi czynnikami ryzyka nagłej śmierci, zwłaszcza gdy występowały łącznie. Co najmniej 3 uogólnione napady toniczno-kloniczne w roku w połączeniu z politerapią zwiększają ryzyko SUDEP 12,8 razy u osób z początkiem choroby po 16 roku życia i o 37,4 razy u osób, u których pierwsze objawy padaczki wystąpiły przed 16 rokiem życia. Padaczka idiopatyczna zmniejszała ryzyko SUDEP w analizowanej grupie chorych, jakkolwiek nagła śmierć występowała również w tej grupie chorych. Innymi czynnikami ryzyka zwiększającymi prawdopodobieństwo nagłej śmierci były: młodszy wiek zachorowania, czas trwania choroby, płeć męska i trudności w nauce.<sup>28</sup>

Jak dotąd nie wykazano jednoznacznie, czy stosowanie któregośkolwiek z leków przeciwpadaczkowych jest bezpośrednio związane z ryzykiem wystąpienia nagłej śmierci. Podejrzuje się jednak, że zarówno stosowanie karbamazepiny, jak i lamotryginy może zwiększać ryzyko nieoczekiwanego zgonu.<sup>22,29-31</sup> Ryzyko to może być związane z wpływem tych leków na czynność serca.<sup>11</sup> Karbamazepina zmniejszała zmienność rytmu serca u 15 chorych w porównaniu z okresem przed stosowaniem karbamazepiny, co wskazuje na zmniejszenie odpowiadzi układu współczulnego.<sup>32</sup> Zaburzenia te były bardziej nasilone w nocy, co może być związane z tendencją do występowania SUDEP w godzinach nocnych. Lamotrygina (LTG) w badaniach *in vitro* hamuje komponent szybki późnego korygującego prądu potasowego  $I_{KR}$  (delayed rectifier). Leki blokujące ten prąd jonowy wydłużają odcinek QT i są związane z groźnymi dla życia zaburzeniami rytmu serca typu torsade de pointes. Badania z udziałem zdrowych 76 ochotników nie wykazują jednak wydłużenia odcinka QT przy stosowaniu lamotryginy w dawkach terapeutycznych.<sup>33,34</sup> Niezależnie od tych danych analiza MLPP wykazała większe o 2,3 ryzyko SUDEP u pacjentów stosujących LTG, u których padaczka rozpoczęła się przed 16 rokiem życia. U chorych na padaczkę idiopatyczną z napadami uogólnionymi stosowanie lamotryginy istotnie zwiększa ryzyko SUDEP.<sup>28</sup> Jedną z hipotez wiążących stosowanie LTG ze zwiększonym ryzykiem SUDEP zakłada kumulatywny

### Podsumowanie

Ryzyko nagłej śmierci w padaczce jest największe u pacjentów z wczesnym początkiem choroby, z padaczką lekooporną i uogólnionymi napadami toniczno-klonicznymi.

Prawdopodobnie za wystąpienie SUDEP odpowiedzialny jest więcej niż jeden patomechanizm. Badania na modelach zwierzęcych i obserwacje kliniczne wskazują na patomechanizmy związane z dysfunkcją pnia mózgu i zaburzenia funkcjonowania kanałów jonowych w patogenezie nagłej nieoczekiwanej śmierci w padaczce.

Mała rozpoznawalność SUDEP w padaczce ogranicza liczbę badań naukowych. Kluczowe jest zwiększenie świadomości problemu SUDEP w padaczce wśród pracowników ochrony zdrowia.

wpływ kwasicy metabolicznej wywołanej napadem i blokowaniem (przez LTG) przepływu prądu  $I_{KR}$ , co może prowadzić do groźnych zaburzeń rytmu serca.<sup>33</sup>

Dane dotyczące czynników ryzyka SUDEP pozwalają obecnie identyfikować osoby z podwyższonym ryzykiem nagłego zgonu. Są to osoby z lekooporną padaczką z napadami uogólnionymi toniczno-klonicznymi, które zachorowały przed 16 rokiem życia i wymagają politerapii. Ocena wpływu konkretnych leków i stylu życia na ryzyko nagłego zgonu wymaga dalszych badań. Dla codziennej praktyki neurologicznej najważniejszym celem terapeutycznym zmniejszającym ryzyko nagłej śmierci jest ograniczenie liczby uogólnionych napadów toniczno-klonicznych.

## Tłumacząc niewyjaśnione: patomechanizmy SUDEP

Dokładny patomechanizm nagłej śmierci w padaczce jest nieznan. Wydaje się mało prawdopodobne, aby jeden patomechanizm tłumaczył wszystkie przypadki nagłej śmierci w przebiegu padaczki. Co więcej, istnieje możliwość, że dopiero połączenie kilku czynników ryzyka u danego pacjenta może prowadzić do nagłej śmierci. W ostatnich latach, między innymi dzięki takim inicjatywom jak sympozja i warsztaty poświęcone mechanizmom SUDEP organizowane przez American Epilepsy Society/Epilepsy Foundation oraz NIH/National Institute of Neurological Disorders and Stroke (NINDS), więcej uwagi i badań poświęca się modelom teoretycznym w badaniach nad przyczynami nagłej śmierci w padaczce.

## Kanałopatie sercowe i SUDEP

Nagła nieoczekiwana śmierć w populacji ogólnej często związana jest z zaburzeniami rytmu serca. Założenie, że SUDEP może być związany z poważnymi zaburzeniami rytmu wydaje się więc uzasadnione. Tachykardia zatokowa jest często obserwowana w trakcie napadów padaczkowych, podczas gdy bradykardia i asystolia są rzadkie w trakcie napadu padaczkowego.<sup>37</sup> Na oddziałach intensywnego monitorowania chorych na padaczkę asystolię obserwowano u ok. 0,4% dorosłych, jednak rzadko zagrażała życiu.<sup>38,39</sup> Zmniejszona zmienność rytmu serca (najbardziej zaznaczona w nocy) była stwierdzana u pacjentów z padaczką skroniową.<sup>40</sup>

Zespół wydłużonego QT (long QT syndrome, LQTS) jest dobrze znaną kanałopatią sercową, związaną z opóźnioną repolaryzacją mięśniówki komórek serca, wydłużeniem odcinka QT w EKG oraz zwiększonym ryzykiem zasłabnięć, drgawek i nagłej śmierci sercowej.<sup>41</sup> Zespół wydłużonego QT jest związany z mutacjami w obrębie co najmniej 12 genów, spośród których najczęstszą mutacją jest mutacja w genie *KCNQ1* dla napięciowego kanału jonowego potasowego, KvLQT1.<sup>42</sup> W 2009 roku Goldman, Noebels i wsp. wykazali obecność sercowego kanału jonowego KvLQT1 w ośrodkowym układzie nerwowym myszy i ludzi. Zespół ten wykazał również zwiększone ryzyko spontanicznych i prowokowanych napadów padaczkowych i zaburzeń rytmu serca u myszy z mutacjami genu *KCNQ1*.<sup>43</sup> Wyniki powyższych badań skłaniają do ciekawej hipotezy, że mutacja jednego genu dla kanału jonowego może być przyczyną zarówno padaczki, jak i zaburzeń rytmu serca oraz predysponować do nagłej śmierci. Potwierdzeniem tej hipotezy są również obserwacje myszy z mutacjami genu *KCNA1*, których fenotyp obejmuje ciężką padaczkę, potencjalnie groźne dla życia zaburzenia przewodnictwa przedsionkowo-komorowego oraz przedwczesne pobudzenia komorowe.<sup>44</sup>

## SUDEP i SIDS – hipoteza uszkodzenia pnia mózgu

Serotonergiczny układ pnia mózgu zaangażowany jest w wiele homeostatycznych funkcji organizmu, takich jak regulacja rytmu oddechowego, kontrola ciśnienia tętniczego krwi i temperatury ciała. Układ serotonergiczny jest również zaangażowany w patogenezę nagłej śmierci noworodków (sudden infant death syndrome, SIDS). Do SUDEP dochodzi najczęściej w nocy w pozycji na wznak, podobnie jak w SIDS.<sup>45</sup> Hipoteza wyjaśniająca SIDS u dzieci wiąże nieprawidłowe odpowiedzi na bodźce aktywujące układ serotonergiczny w pniu mózgu

utrzymujące homeostazę organizmu. Brak odpowiedzi regulacyjnych z pnia mózgu u dzieci z predyspozycją do SIDS skutkuje brakiem reakcji wybudzenia w odpowiedzi na wzrost prężności CO<sub>2</sub> w osoczu. Wybudzenie w pozycji na wznak przywraca rytm oddechowy i zapobiega uduszeniu.<sup>46</sup> Hipoteza ta poparta jest wynikami badań dotyczącymi nieprawidłowych wybudzeń i nieprawidłowościami morfologicznymi w obrębie pnia mózgu u dzieci z SIDS.<sup>47,48</sup>

Mysi model padaczki audiogennej potwierdza związek SUDEP z patologią w obrębie pnia mózgu. W mysich modelach padaczki audiogennej, DBA/1 i DBA/2, po napadzie padaczkowym dochodzi do zatrzymania oddechu odpowiednio w 98% i 75% przypadkach. Zatrzymanie oddechu kończy się śmiercią. Podawanie selektywnych inhibitorów zwrotnego wychwytu serotoniny (fluoksetyna) zapobiega zatrzymaniu oddechu. Częstość zaburzeń oddechowych wzrastała u myszy leczonych antagonistami serotoniny.<sup>49,50</sup> Wyniki te wskazują na znaczenie systemu serotonergicznego i zmniejszenia ilości serotoniny w ponapadowym zatrzymaniu oddechu.

Napadowa hipowentylacja została dobrze udokumentowana u chorych na padaczkę. Batman i wsp. poddali rejestracji za pomocą pulsoksymetru 304 osoby z padaczką ogniskową i stwierdzili spadki saturacji poniżej 90% u 33% pacjentów oraz poniżej 80% u 10% w trakcie napadu padaczkowego niezależnie od tego, czy napad był częściowy czy wtórnie uogólniony.<sup>51</sup> Badanie prospektywne oceniające 496 napadów padaczkowych wykazało, że u pacjentów otrzymujących SSRI ryzyko spadku saturacji poniżej 85% w trakcie napadu częściowego bez wtórnego uogólnienia było mniejsze.<sup>52</sup>

Jeśli ponapadowe zatrzymanie oddechu jest związane z SUDEP, może to wyjaśnić korzystny wpływ całonocnego monitorowania i ponapadowej stymulacji chorego na padaczkę.<sup>22,53</sup> Możliwy korzystny wpływ obserwacji pacjenta po napadzie pozwala również wyjaśnić mniejszą częstość występowania SUDEP u dzieci, które z założenia są częściej obserwowane przez osoby trzecie w trakcie napadu padaczkowego i po nim.

## Perspektywy

Głównym celem badań nad SUDEP jest zmniejszenie częstości nagłych zgonów wśród najbardziej narażonych pacjentów. Kliniczne czynniki ryzyka SUDEP zostały wyraźnie określone: należy dążyć do zmniejszenia częstości napadów padaczkowych i stosować politerapię ostrożnie, jedynie u pacjentów rzeczywiście jej wymagających. Zalecenia te są akceptowane jako ogólne zasady leczenia padaczki, jednak fakt, że dzięki temu można zmniejszyć również ryzyko nagłej śmierci powinien znacznie wzmocnić ich znaczenie praktyczne.



Identyfikacja i badanie pacjentów najbardziej narażonych na ryzyko nagłej śmierci może mieć również korzystny wpływ na populację pacjentów z mniejszym, ale utrzymującym się ryzykiem nagłej śmierci. Badania dzieci z padaczką pozwalają na wykrycie czynników ryzyka SUDEP i odpowiedzi na pytanie, dlaczego ryzyko to zwiększa się w wieku dorosłym. Aktualnie prowadzony Kanadyjski Rejestr SUDEP u dzieci pozwoli zdefiniować swoiste dziecięce czynniki ryzyka nagłej śmierci w padaczce.

Możliwości badań w przyszłości powinny być zwiększone przez wzrost świadomości problemu SUDEP wśród specjalistów zajmujących się leczeniem padaczki, jak również u lekarzy pierwszego kontaktu, koronerów, patologów i ratowników. Większa świadomość problemu SUDEP pozwoli zwiększyć rozpoznawalność nagłej śmierci w padaczce.

© American Epilepsy Society. This is an unofficial translation of an article that appeared in *Epilepsy Currents*, a publication of the American Epilepsy Society, which does not endorse this translation.

#### PIŚMIENICTWO

- Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM, MacDonald BK, Sander JWAS, Shorvon SD. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: Multivariate analysis of a long-term prospective population-based cohort. *Ann Neurol* 2001;49:336–344.
- Rakitin A, Liik M, Öun A, Haldre S. Mortality risk in adults with newly diagnosed and chronic epilepsy: A population-based study [published online ahead of print August 18, 2010]. *Eur J Neurol*. 2010. doi: 10.1111/j.1468-1331.2010.03195.x.
- Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522–2529.
- Nickels K, Wirrell E. Epilepsy-related mortality is low in children: A 25 year population-based study in Rochester, MN. Presented at the 65th Annual Meeting of the American Epilepsy Society. San Antonio, TX, December 2010.
- Harvey AS, Nolan T, Carlin JB. Community based study of mortality in children with epilepsy. *Epilepsia* 1993;34:597–603.
- Faught E, Duh MS, Weiner JR, A. Guerin, Cunningham MC. Nonadherence to antiepileptic drugs and increased mortality. *Neurology* 2008;71:1572–1578.
- Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, Belau PG. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51:1270.
- Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997;38:S9–S12.
- Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, Brown S, Schraeder P, Siscovick D, Wannamaker BB, Tessim PS, Cierpial MA, Earl NL. Sudden unexplained death in epilepsy: Observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997;38:47–55.
- Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: Terminology and definitions. *Epilepsia* 1997;38:S6–S8.
- Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: Current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021.
- Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: A series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991;8:216–222.
- Wren C, O'Sullivan JJ, Wright C. Sudden death in children and adolescents. *Heart* 2000;83:410–413.
- Donner EJ, Smith CR, Snead OC, 3rd. Sudden unexplained death in children with epilepsy. *Neurology* 2001;57:430–434.
- Camfield CS, Camfield PR, Veugelers PJ. Death in children with epilepsy: A population-based study. *Lancet* 2002;359:1891–1895.
- Weber P, Bubl R, Blauenstein U, Tillmann BU, Lutschg J. Sudden unexplained death in children with epilepsy: A cohort study with an eighteen-year follow-up. *Acta Paediatr* 2005;94:564–567.
- Coyle HP, Baker-Brian N, Brown SW. Coroners' autopsy reporting of sudden unexplained death in epilepsy (SUDEP) in the UK. *Seizure* 1994;3:247–254.
- Schraeder PL, Delin K, McClelland RL, So EL. A nationwide survey of the extent of autopsy in sudden unexplained death in epilepsy. *Am J Forensic Med Pathol* 2009;30:123–126.
- Earnest MP, Thima GE, Randall AE, Hossack KF. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: Demographic, clinical and postmortem features. *Epilepsia* 1992;33:310–316.
- Kloster R, Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): A clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;67:439–444.
- Nilsson I, Farahmand BY, Persson P-G, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Lancet* 1999;353:888–893.
- Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64:1131–1133.
- Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: A series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:211–213.
- Opekin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: A controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003;12:456–464.
- Bateman LM, Li CS, Lin TC, Seyal M. Ictal hypoventilation contributes to cardiac arrhythmia and SUDEP: Report on two deaths in video-EEG-monitored patients. *Epilepsia* 2010;51:916–920.
- Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M, J. Rarick, So E, Ahman P, Ruggles K, Cascino GD, Annegers JF, Hauser WA. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: A prospective cohort study. *Neurology* 2001;56:519–525.
- Hitirisa N, Suratmana S, Kelly K, Stephens LJ, Sillsa GJ, Brodie MJ. Sudden unexpected death in epilepsy: A search for risk factors. *Epilepsy Behav* 2007;10:138–141.
- Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, Walczak TS, Beghi E, Brodie MJ, Hauser A, for the International League Against Epilepsy Commission on Epidemiology; Subcommittee on Mortality. Combined analysis of risk factors for SUDEP. [published online ahead of print 28 January 2011] *Epilepsia* 2011. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
- Timmings P. Sudden unexpected death in epilepsy: A local audit. *Seizure* 1993;2:287–290.
- Nilsson I, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson P-G, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: A case-control study. *Epilepsia* 2001;42:667–673.
- Aurlen D, Tauboll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy-increased risk of cardiac death. *Acta Neurol Scand* 2007;115:199–203.
- Persson H, Ericson M, Tomson T. Carbamazepine affects autonomic cardiac control in patients with newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Research* 2003;57:69–75.
- Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L, Tomson T. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005;63:17–25.
- Dixon R, Job S, Oliver R, Tompson D, Wright JG, Maltby K, Lorch U, Taubel J. Lamotrigine does not prolong QTc in a thorough QT/QTc study in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2008;66:396–404.
- So EL, Bainbridge J, Buchhalter JR, Donnelly J, Donner EJ, Finucane A, Graves NM, Hirsch LJ, Montouris GD, Temkin NR, Wiebe S, Sierzant TL. Report of the American Epilepsy Society and the Epilepsy Foundation joint task force on sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2009;50:917–922.
- Hirsch LJ, Donner EJ, So E, Jacobs M, Nashef L, Noebels JL, Buchhalter JR. Abbreviated report of the NIH/NINDS-sponsored multidisciplinary workshop on Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Neurology*, in press
- Nei M, Ho R, Sperling M. EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000;41:542–548.
- Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, Von Oertzen J, Elger C. Cardiac asystole in epilepsy: Clinical and neurophysiological features. *Epilepsia* 2003;44:179–185.
- Schuele S, Bermeo A, Alexopoulos A, Locatelli E, Burgess R, Dinner D, Foldvary-Schaefer N. Video-electrographic and clinical features in patients with ictal asystole. *Neurology* 2007;69:434–441.
- Ronkainen E, Ansakorpi H, Huikuri HV, Myllylä VV, Isojarvi JTT, Korpelainen JT. Suppressed circadian heart rate dynamics in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:1382–1386.
- Mojon 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;72:224–231.

42. Lu JT, Kass RS. Recent progress in congenital long QT syndrome. *Curr Opin Cardiol* 2010;25:216–221.
43. Goldman AM, Glasscock E, Yoo J, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. Arrhythmia in heart and brain: KCNQ1 mutations link epilepsy and sudden unexplained death. *Sci Transl Med* 2009;1:1–9.
44. Glasscock E, Yoo JW, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. 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.
45. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression and SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:28–38.
46. Kinney HC, Richerson GB, Dymcecki SM, Darnall RA, Nattie EE. The brainstem and serotonin in the sudden infant death syndrome. *Annu Rev Pathol* 2009;4:517–549.
47. Kinney H, Randall L, Sleeper L, Willinger M, Belliveau R, Sleeper L, Rava L, Dominci L, Iyasu S, Randall B, Habbe D, Wilson H, McClain M, Mandell F, Welty T, The Aberdeen Area Tribal Chairman's Health Board. Serotonergic brainstem abnormalities in Northern Plains Indians with sudden infant death syndrome. *J Neuropathol Exp Neurol* 2003;62:1178–1191.
48. Paterson DS, Trachtenberg FL, Thompson EG, Belliveau RA, Beggs AH, Darnall R, Chadwick AE, Krous HF, Kinney HC. Multiple serotonergic brainstem abnormalities in sudden infant death syndrome. *JAMA* 2006;296:2124–2132.
49. Tupal S, Faingold C. Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice. *Epilepsia* 2006;47:21–26.
50. Faingold C, Randall M, Tupal S. DBA/1 mice exhibit chronic susceptibility to audiogenic seizures followed by sudden death associated with respiratory arrest. *Epilepsy Behav* 2010;17:436–440.
51. Bateman LM, Li C-S, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: Analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008;131:3239–3245.
52. Bateman LM, Li CS, Lin TC, Seyal M. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:2211–2214.
53. Nashef L, Fish DR, Garner S, Sander JWAS, Shorvon SD. Sudden death in epilepsy: A study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995;36:1187–1194.

## Komentarz

Prof. CMKP dr hab. n. med. Joanna Jędrzejczak  
Klinika Neurologii i Epileptologii CMKP,  
Warszawa

**A**rtykuł Elizabeth Donner dotyczy zagadnienia, które jest najdobitniejszym dowodem możliwych tragicznych konsekwencji padaczki. Śmiertelność wśród chorych na padaczkę jest 2-3-krotnie większa niż w populacji ogólnej. Śmiertelność w przeciwieństwie do rozpowszechnienia padaczki jest różna w krajach rozwiniętych i krajach trzeciego świata i na pewno związana z możliwościami postępowania i leczenia.

Zwykliśmy uważać, że to stan padaczkowy jest bezpośrednim zagrożeniem życia, a nie do końca uświadamiamy sobie ryzyko powikłań dotyczących pojedynczego napadu padaczkowego. Artykuł jest właśnie przypomnieniem tego faktu, a przedstawione liczby podkreślają wagę tego zagadnienia.

Warto więc prześledzić ten artykuł pod kątem znajomości czynników ryzyka ewentualnych dramatycznych powikłań napadu padaczkowego. Przedstawione wyniki analiz przyczyn śmierci u chorych z padaczką wyraźnie wskazują, że ryzyko to zwiększa się, gdy choroba rozpoczęła się w dzieciństwie, częstotliwość napadów uogólnionych jest duża, stosowana jest politerapia i występują wahania w stężeniu leków (non-compliance).

Śmierć związana z napadami definiowana jest jako śmierć podczas napadu lub krótko po nim w przypadku, gdy nie stwierdzono stanu padaczkowego lub innej przyczyny śmierci w trakcie autopsji.

SUDEP, jak podaje autorka, może być przyczyną śmierci od 0,09 do 2,3 na 1000 pacjentów na rok. Ten bardzo duży zakres wynika najprawdopodobniej z różnych definicji samego określenia napadów. SUDEP jest nadal tajemniczym zjawiskiem mimo znaczącego postępu w rozumieniu jego patomechanizmu. Warto podkreślić, że przyczynami mogą być zadławienie w trakcie napadu, szkodliwe działanie leków, nagłe ich odstawienie i napady wegetatywne prowadzące do zaburzeń rytmu serca i uwolnienia endogennych opiatów. Przedstawiono też koncepcje uwarunkowania genetycznego i występowania wspólnego fenotypu arytmii i padaczki. Warto też podkreślić, że dostępne dowody oparte na pośmiertnym badaniu stężenia leków przeciwpadaczkowych (LPP) we krwi sugerują, że istotnym czynnikiem prowadzącym do SUDEP bywa niestosowanie

się pacjenta do zaleceń lekarskich. Działanie ukierunkowane na skuteczną kontrolę napadów z zastosowaniem monoterapii jest więc bardzo aktualne w przeciwdziałaniu SUDEP. W niektórych przypadkach pomocne może być interdyscyplinarne podejście z udziałem kardiologa.

Wydaje się, że pacjenci młodszy są najbardziej zagrożeni. Nieco bardziej zagrożeni są mężczyźni i pacjenci z napadami toniczno-klonicznymi. Zagrożenie jest większe w przypadku padaczki lekoopornej, czego potwierdzeniem jest fakt, że wśród oczekujących na leczenie operacyjne SUDEP może występować z częstością 1 na 100. Około 50% przypadków następuje we śnie.

Wiele osób cierpiących na padaczkę i ich rodziny obawiają się śmierci w trakcie napadu. Ważne więc wydaje się prowadzenie rozmów z pacjentem na ten temat. Rolą lekarza jest położenie nacisku na możliwe zmiany trybu życia, które miałyby znaczenie prewencyjne (zakaz spożywania nadmiernej ilości alkoholu, stosowanie się do zaleceń lekarskich, w przypadku napadów, do których dochodzi w obecności świadka, upewnienie się, że pacjent oddycha prawidłowo, zanim zaśnie).

SUDEP stało się powszechnie używanym określeniem. Korzystnym następstwem poznania tego zjawiska jest mobilizacja ekspertów i badaczy do działania w celu analizy medycznych okoliczności, które mogą zwiększać śmiertelność w padaczce. Z drugiej strony z psychologicznego punktu widzenia określenie SUDEP może niekorzystnie wpływać na relacje między lekarzem a pacjentem. Może ono zwiększać uczucie lęku i poczucie stałego zagrożenia, co zmniejsza jakość życia. Jak zawsze w takich sytuacjach, wskazana jest reguła złotego środka.

Ważne jest wprowadzenie w relacjach lekarz-pacjent edukacji dotyczącej możliwości podjęcia działań ochronnych pacjentów w trakcie czynności dnia codziennego czy aktywności sportowej, jak również konieczności stosowania się do zaleceń lekarskich.

Ostatnio pojawiły się prace doświadczalne dotyczące mechanizmu SUDEP, ale dyskutuje się również nad problemem informowania o takim ryzyku rodzin i pacjentów. Wytyczne NICE zalecają przedstawianie tego ryzyka pacjentom. Jak łatwo sobie wyobrazić, ta rekomendacja nie jest rozpowszechniona i istnieje dowolność w podejściu do zagadnienia. Z kwestionariuszowego badania Gayatri i wsp. z 2010 roku wynika, że 8,76% lekarzy rozmawia o tym ze wszystkimi pacjentami, 19,59% z większością pacjentów, 61,85% z niewieloma chorymi, a 7,7% nie rozmawia na temat SUDEP ze swoimi pacjentami. Równie ważna wydaje się edukacja i właściwe informowanie pacjentów o zagrożeniach i zwiększonym ryzyku.