

P.P. Quarato • A.T. Giallonardo • G.C. Di Gennaro

Disritmie cardiache in corso di crisi epilettiche

Riassunto Sintomi autonomici si manifestano frequentemente in corso di crisi epilettiche, sia come accompagnamento di altri sintomi, sia come manifestazione critica dominante. Essi non rappresentano semplici reazioni a manifestazioni motorie in corso di crisi, ma sono mediati dall'attivazione di un *network* autonomico centrale. Disritmie cardiache, in particolare tachicardia sinusale, si manifestano con frequenza elevata in corso di crisi epilettiche focali, specie se ad origine dal lobo temporale suggerendo, come in questo caso, una disfunzione del *network* autonomico centrale a livello delle strutture temporo-mesiali. Presentiamo i risultati di un nostro studio retrospettivo sulle modificazioni ictali della frequenza cardiaca in un gruppo di 68 pazienti affetti da epilessia temporale farmaco-resistente e sottoposti ad intervento chirurgico. Nel 92% delle crisi (episodi totali analizzati: 257) si è verificato un significativo aumento precoce della frequenza cardiaca: in particolar modo, nelle crisi mesiali precedeva di 5 s l'esordio della scarica critica EEG, mentre nelle crisi laterali coincideva con l'esordio della scarica critica EEG.

Parole chiave Epilessia temporale • EEG • ECG • Sintomi autonomici • Disritmie cardiache

P.P. Quarato (✉) • G.C. Di Gennaro
Centro per la Chirurgia per l'Epilessia
IRCCS Neuromed
Via Atinense 18, I-86077 Pozzilli (IS), Italia

A.T. Giallonardo
Dipartimento di Scienze Neurologiche
Università degli studi di Roma "La Sapienza"
Roma, Italia

Molto spesso in corso di crisi epilettiche parziali possono verificarsi sintomi e/o segni riferibili ad una disfunzione del *network* autonomico centrale. Tale *network* comprende la corteccia insulare e prefrontale mediale, il nucleo centrale dell'amigdala, la stria terminalis [1], la regione preottica e l'ipotalamo, la sostanza grigia periacqueduttale del tronco encefalo, la regione pontina parabrachiale di Kölliker-Fuse, il nucleo del tratto solitario [2] e la zona reticolare intermedia del midollo. Tale sistema riceve molteplici afferenze tra cui *input* viscerosensoriali mediante *relais* sul nucleo del tratto solitario ed *input* umorali con *relais* attraverso le strutture periventricolari.

Le efferenze da tale sistema esercitano un controllo sul sistema simpatico e parasimpatico e sul sistema neuroendocrino.

L'insula assieme alla corteccia prefrontale mesiale è coinvolta in un controllo autonomico cosiddetto "di più elevato ordine". L'insula, infatti, può essere considerata come un'area viscerosensitiva primaria che riceve *input* viscerotopicamente organizzati dalle vie gustative, dai meccanorecettori gastrici e dai chemorecettori e barorecettori arteriosi.

La stimolazione elettrica dell'insula produce modificazioni della frequenza cardiaca, della pressione arteriosa, del respiro, nonché risposte respiratorie, pupillari, gastro-intestinali, di piloerezione ed in generale di tipo adrenergico. Inoltre, la constatazione che la stimolazione della porzione anteriore dell'insula destra sia in grado di produrre tachicardia e risposte pressorie mentre quella della regione omologa di sinistra produca bradicardia e risposte depressorie suggerisce una lateralizzazione emisferica del controllo autonomico.

In un recente studio, effettuato mediante stimolazione con elettrodi di profondità, è stata avanzata l'ipotesi di una particolare organizzazione topografica dell'insula: (1) *network* viscerale anteriore che comprende le strutture temporo-mesiali e (2) *network* somestesico posteriore che comprende la corteccia opercolare [3, 4].

La stimolazione della corteccia prefrontale mesiale è in grado di produrre modificazioni della pressione sanguigna, della frequenza cardiaca e della motilità gastrointestinale: tali regioni, con le loro molteplici connessioni con i nuclei autonomici del tronco e del diencefalo possono essere considerate come un vero e proprio cervello motorio-viscerale. Infine, la corteccia orbito-frontale e le strutture temporo-mesiali sono anch'esse coinvolte nella regolazione della funzione cardiaca, respiratoria e nella motilità esofago-gastro-intestinale [5].

L'amigdala ed il nucleo della stria terminale, che insieme formano un'unità anatomico funzionale chiamata "amigdala estesa", sono responsabili delle risposte autonome e motorie alle emozioni. La regione preottica e l'ipotalamo integrano risposte autonome, endocrine e comportamentali essenziali per l'omeostasi e la riproduzione [2].

La sostanza grigia periacqueduttale, la regione parabrachiale del ponte, il nucleo del tratto solitario ed il bulbo ventro-laterale contengono il *network*, i neuroni cardio-respiratori, vaso-vagali e vasomotori.

Modificazioni della pressione sanguigna e del ritmo cardiaco frequentemente accompagnano crisi epilettiche. In particolare, una tachicardia sinusale rappresenta il sintomo cardiaco più frequente in corso di crisi tanto subcliniche quanto parziali (semplici o complesse), o tonico-cloniche secondariamente generalizzate. Tachicardia sinusale con una frequenza maggiore di 120 battiti/minuto è stata riportata con un'incidenza variabile dal 67 al 89.1% [6] delle crisi, con picchi di frequenza fino a circa 200 battiti/minuto. In generale, i vari autori riportano che nella maggioranza dei casi in cui è evidente una tachicardia sinusale tipica essa precede tanto l'esordio clinico quanto l'elettroencefalogramma (EEG) critico di alcuni secondi [7, 8]. Considerata la precocità di tali modificazioni, è verosimile che queste riflettano direttamente l'attivazione del *network* centrale autonomico piuttosto che siano una conseguenza indiretta di altre manifestazioni critiche, ad esempio motorie.

L'epilessia del lobo temporale costituisce la forma di epilessia in cui più frequentemente è dato osservare tachicardia sinusale. Lavori recenti sull'argomento hanno mostrato che la tachicardia sinusale precedeva l'esordio della scarica critica per una media di 18.7 s nel 77.1% di tutte le crisi parziali registrata all'EEG di superficie e per una media di 11.0 s nel 45.7% delle crisi registrate mediante elettrodi subdurali. La tachicardia si manifestava soprattutto in crisi ad esordio temporale. Tali risultati sono confermati in uno studio su pazienti affetti da epilessia parziale sottoposti a registrazioni video-EEG, in particolare l'incidenza e l'entità della tachicardia sinusale erano significativamente più pronunciate nei pazienti con epilessia temporale mesiale rispetto ad epilessia non lesionale od extratemporale [7, 8]. Tali modificazioni precoci della frequenza cardiaca in senso tachicardico sono vero-

similmente imputabili ad una disfunzione prodotta dalla scarica critica nell'amigdala ed in parti dell'ippocampo.

Bradiaritmie in corso di crisi epilettiche si manifestano con minore frequenza (da 1.3 al 5.5%) rispetto alle tachiaritmie. Una bradicardia ictale può variare da una lieve bradicardia sinusale asintomatica a bradiaritmie sintomatiche più severe fino all'arresto sinusale con asistolia prolungata [9].

Quando una riduzione della frequenza cardiaca produce una sincope cardiogena, si parla di "sindrome da bradicardia ictale" [10]. Pur se in rari casi, una bradicardia ictale è stata osservata in corso di epilessia frontale ed occipitale, ma essa si manifesta in maniera nettamente più frequente in pazienti con epilessia del lobo temporale.

La fisiopatologia che sottende le bradiaritmie ictali rimane a tutt'oggi non chiarita, sebbene un'attivazione dell'amigdala e della corteccia insulare sembra l'ipotesi più probabile.

Input dall'amigdala all'ipotalamo possono risultare in un aumentato *output* vagale e conseguente bradicardia. Inoltre, ci sono proiezioni dirette dall'amigdala ai centri di controllo cardiovascolare localizzati nella porzione dorsale del bulbo. La stimolazione dell'amigdala e della corteccia insulare sinistra possono produrre bradicardia sinusale ed arresto seno-atriale. Inoltre, il fatto che la bradicardia ictale può manifestarsi in corso di crisi di varia origine corticale suggerisce una disfunzione di un *network* corticale complesso che include la regione opercolo-insulare, le strutture temporo-mesiali e la corteccia orbito-frontale.

Altre aritmie cardiache riportate in corso di crisi epilettiche sono costituite da fibrillazione atriale, aritmia sinusale, tachicardia sopraventricolare, blocchi di branca e ritmi da scappamento del nodo atrio-ventricolare [11, 12].

Recentemente, abbiamo condotto uno studio retrospettivo in un gruppo di 68 pazienti affetti da epilessia del lobo temporale e sottoposti ad intervento chirurgico, volto ad analizzare il tipo di modificazione della frequenza cardiaca in corso di crisi epilettiche e l'eventuale ruolo nell'identificazione dei sottotipi mesiale e laterale.

Abbiamo analizzato 113 crisi e 144 aurore; a seconda del *pattern* EEG critico tutti gli episodi epilettici sono stati classificati in due gruppi: gruppo 1, frequenza della scarica 5-9 Hz, che suggerisce un *ictal onset* nelle strutture mesiali del lobo temporale; gruppo 2, frequenza della scarica 2-4 Hz, che suggerisce un *ictal onset* nelle strutture laterali del lobo temporale. La frequenza cardiaca è stata calcolata valutando gli intervalli R-R all'elettrocardiogramma (ECG) a partire da 15 s prima a 15 s dopo il tempo di esordio della scarica critica. I risultati del nostro studio hanno mostrato un'elevata incidenza di tachicardia (92%). Inoltre, nella maggior parte degli episodi del gruppo 1 (origine mesiale) l'esordio della tachicardia ictale precedeva di circa 5 s l'esordio della scarica critica, mentre nella maggior parte degli episodi del gruppo 2 (origine laterale) l'esordio della tachicardia coincideva con l'esordio della sca-

rica critica. Tali dati mostrano una stretta associazione tra crisi ad esordio mesiale e tachicardia ictale che precede l'esordio della scarica suggerendo una fisiopatogenesi sottesa dall'alterazione del *network* autonomico centrale a livello delle strutture mesiali del lobo temporale.

Bibliografia

1. Reeves AL (1997) Autonomic activity in epilepsy: Diagnostic considerations and implications. *J Epilepsy* 10:111–116
2. Benarroch EE (1993) The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 68:988–1001
3. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP et al (1992) Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 42:1727–1732
4. Ostrowsky K, Isnard J, Ryvlin P et al (2000) Functional mapping of the insular cortex: clinical implication in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 41:681–686
5. Van Buren JM, Bucknam CA, Pritchard WL (1961) Autonomic representation in the human orbito-temporal cortex. *Neurology* 11:214–224
6. Blumhardt LD, Smith PE, Owen L (1986) Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet* 1:1051–1056
7. Leutmezer F, Scherthner C, Lurger S et al (2003) Electrocardiographic changes at the onset of epileptic seizures. *Epilepsia* 44:348–354
8. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. (2001) Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 3:103–116
9. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A et al (2001) Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 124:2361–2371
10. Reeves AL, Nollet KE, Klass DW et al (1996) The ictal bradycardia syndrome. *Epilepsia* 37:983–987
11. Rugg-Gunn FJ, Duncan JS, Smith SJ (2000) Epileptic cardiac asystole. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 68:108–110
12. Mathew NT, Taori GM, Mathai KV (1970) Atrial fibrillation associated with seizure in a case of frontal meningioma. *Neurology* 20:725–728