

# Bronhokonstrikcija inducirana vagusnom stimulacijom u bolesnice s farmakorezistentnom epilepsijom – prikaz bolesnice

S. Hajnšek, V. Šulentić, M. Samaržija<sup>1</sup>, D. Mijatović<sup>2</sup>, Ž. Petelin, S. Nanković, B. Radić

**SAŽETAK** - Oko 1% opće populacije boluje od epilepsije, a unatoč pojavi novih antiepileptika i njihovoj širokoj primjeni 25%-30% bolesnika nema zadovoljavajući kupirane epileptičke napadaje i spada u skupinu farmakorezistentnih oblika epilepsija čineći te bolesnike kandidatima za neku od metoda neurokirurškog liječenja. Jedna od metoda minimalno invazivnog neurokirurškog liječenja farmakorezistentnih oblika epilepsije je implantacija vagusnog stimulatora (VNS), kojom se postiže se redukcija epileptičkih napadaja za 60-70%, a referirani su i slučajevi s kompletnom remisijom bolesti. Jedna od rijetkih ranih nuspojava ove metode liječenja bolesnika oboljelih od bronhalne astme ili opstruktivne bolesti pluća je bronhokonstrikcija čija je pojavnost u korelaciji s jačinom stimulacije. Prikazujemo slučaj bolesnice s premorbidnom anamnezom bronhalne astme i farmakorezistentne epilepsije u koje je nakon implantacije VNS na vrijednostima stimulacije 0,75 mA došlo do pogoršanja simptoma bronhalne astme i razvoja znakova globalne respiratorne insuficijencije.

**Ključne riječi:** stimulator nervusa vagusa, farmakorezistentna epilepsija, kortikalna displazija, bronhokonstrikcija

## UVOD

Epilepsija je jedna od najčešćih kroničnih neuroloških bolesti od koje boluje oko 50 milijuna ljudi u svijetu, a u Europi oko 6 milijuna, odnosno oko 1% opće populacije. Unatoč pojavi novih antiepileptika i njihovoj širokoj primjeni 25%-30% bole-

Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Zagreb, Hrvatska

<sup>1</sup> Klinika za plućne bolesti "Jordanovac", Zagreb, Hrvatska

<sup>2</sup> Istarski domovi zdravlja, Ispostava Umag, Umag, Hrvatska

snika nema zadovoljavajući kupirane epileptičke napade i spada u skupinu farmakorezistentnih oblika epilepsija, čineći te bolesnike kandidatima za neurokirurško liječenje.

Jedna od metoda minimalno invazivnog neurokirurškog liječenja farmakorezistentnih oblika epilepsije je implantacija vagusnog stimulatora (VNS) (1). VNS se implantira u potkožno masno tkivo u području lijeve strane prsišta sa širokom vodilicom oko n. vagusa koja odašilje regularne, vremenski određene, električne impulse sa ciljem supresije električnog fokusa. Točan mehanizam kojim se na taj način postiže redukcija epileptičkih napadaja nije do kraja poznat. Postoji nekoliko pretpostavki o načinu djelovanja vagusnog stimulatora:

- 1) djelovanje putem direktnih aferentnih projekcija - povećanja praga podražljivosti preko veza s nukleus tractus solitarii i strukturama s kojima je ona povezana, poglavito preko direktnih konekcija s limbičkim strukturama, hipotalamusom i talamičkim jezgrama uz medijalnu liniju;
- 2) neurotransmeterska modulacija - kronična stimulacija n. vagusa povećava učinkovitost inhibitornih neurotransmitera (gamaaminomaslačne kiseline-GABA, glicin) i smanjuje učinkovitost ekscitatornih neurotransmitera;
- 3) neuralna „network” regulacija - kronična stimulacija n. vagusa normalizira moždane valove (EEG) i prevenira inicijaciju epileptičkih napadaja;
- 4) n. vagus inhibira aktivnost makrofaga preko acetilkolinских receptora stišavajući preveliku protuupalnu aktivnost makrofaga.

Prema podacima iz literature ovom minimalno invazivnom neurokirurškom metodom liječenja postiže se redukcija napadaja za 60-70%, uz nezamarni postotak bolesnika u kojih su atake posve kupirane (2). Nuspojave ove metode liječenja tijekom tretmana su: promuklost (37%), bol u grlu (11%), kašalj (7%), dispneja (6%) i lokalna mišićna bol (6%), uz napomenu da je učestalost pojedinih nuspojava u korelaciji s jačinom stimulacije (3,4).

Sl. 1. Shematski prikaz vagusnog stimulatora (VNS).

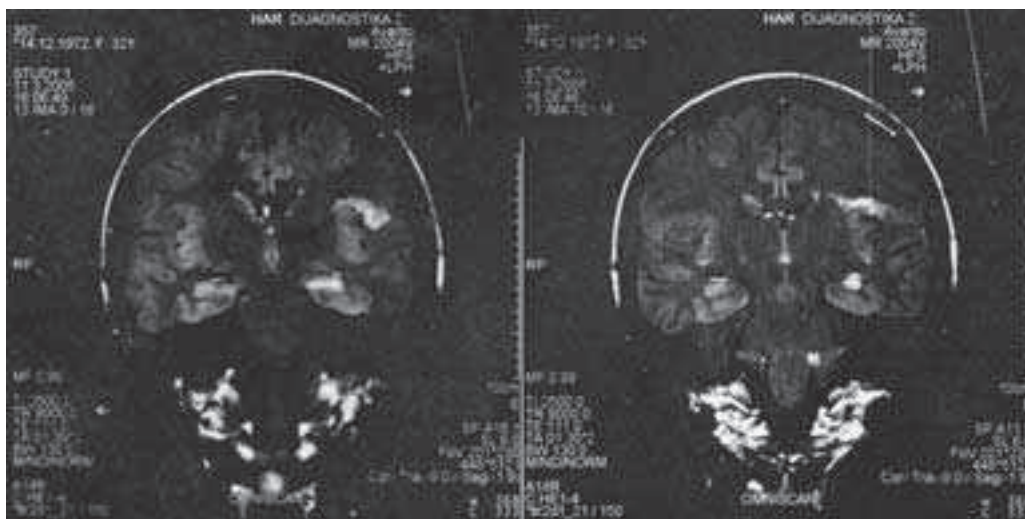


## PRIKAZ BOLESNICE

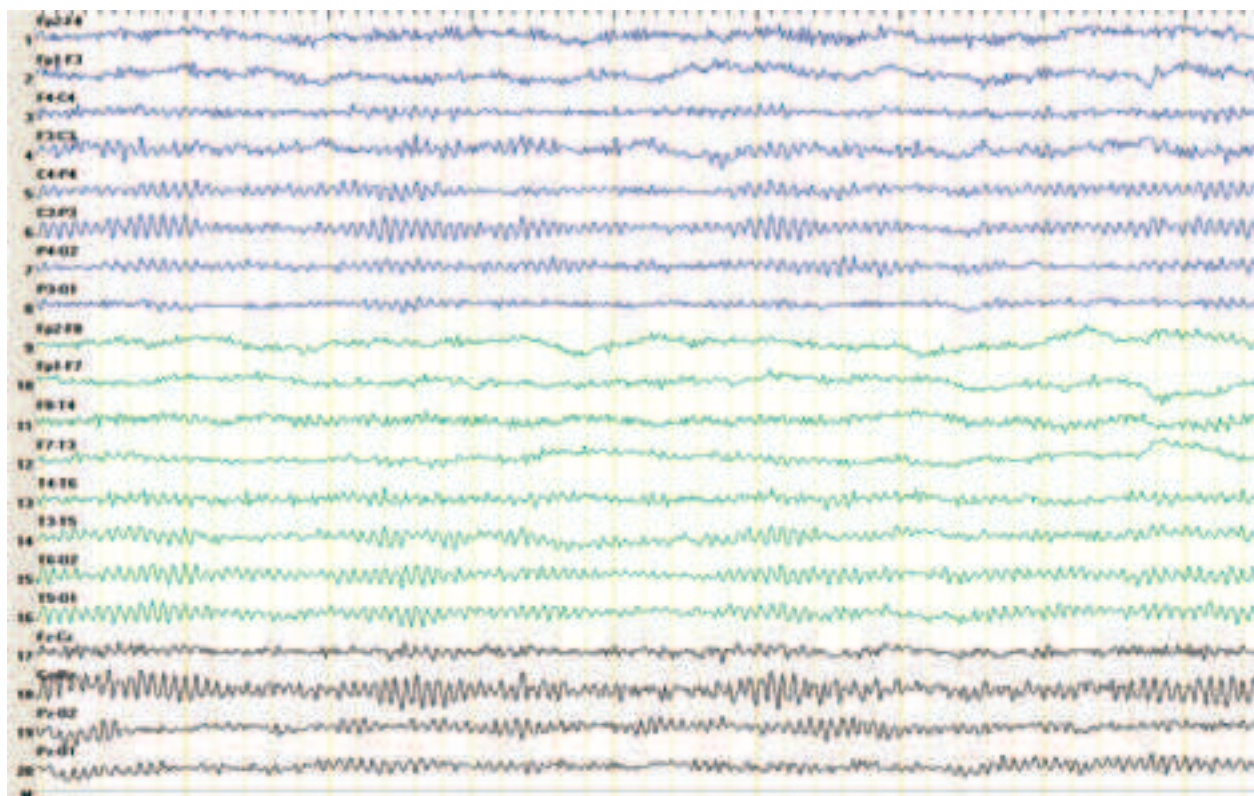
Bolesnica sa 19-godišnjom premorbidnom anamnezom bronhalne astme hospitalizirana je u Klinici za neurologiju u dobi od 37 godina zbog farmakorezistentne epilepsije i 27-godišnjom anamnezom o generaliziranim toničko-kloničkim atakama koje su započele u dobi od tri godine tijekom febrilnog stanja, te postupnim razvojem elementarnih parcijalnih senzomotornih ataka faciobrahijalnog tipa desno uz epizode nefluentne motorne disfazije (utrnulost i grčenje desne šake, ponekad uz trnjenje usana i nemogućnost govora) u dobi od 10 godina. Učestalost navedenih ataka bila je 3-4 puta tjedno i bile su rezistentne na farmakološko liječenje unatoč cijelom nizu konvencionalnih antiepileptika kao i antiepileptika IV. generacije: metilfenobarbiton (MPB), valproati (VPA), karbamazepin (CBZ), fenitoin (PHT), sultiam (SUL), lamotrigin (LTG), klonazepam (CLN), topiramet (TPM), gabapentin (GPT), clobazam (CLB), okskarbazepin (OXC). Neuroradiološkom obradom (MR mozga 3T) u bolesnice su u području precentralnog girusa lijevo verificirani znakovi kortikalne disgeneze - Taylor, odnosno citoarhitektonska displazija koja prema mišljenju neurokirurga nije indikacija za konvencionalni neurokirurški zahvat odnosno kirurško liječenje.

Zbog svega navedenog bolesnici je ugrađen vagusni stimulator uz postupno povećanje stimulacije do 0,75 mA (5 minuta "Off time", 30 sekundi "On time"). Mjesec dana nakon implantacije na navedenim vrijednostima stimulacije u bolesnice se javlja suhi podražajni kašalj, postaje dispnoična i subfebrilna te dolazi do razvoja znakova globalne respiratorne insuficijencije te pogoršanja bronhalne astme, odnosno razvoja bronhokonstrikcije.

Spirometrija je pokazala opstruktivne smetnje ventilacije visokog stupnja - FEV1 (38%). Na standardnu terapiju antibioticima, brohodilatatorima te sistemskim kortikosteroidima dolazi do djelomičnog poboljšanja kliničkog stanja i normalizacije nalaza plinova u krvi, ali tek na smanjenje vagusne stimulacije sa 0,75 mA na 0,25 mA dolazi do postupnog poboljšanja respiratornih funkcija i općeg stanja bolesnice. Vagusna stimulacija je smanjena na 0,25 mA da bi sljedećih mjeseci tijekom kontrola bila postupno povišena do sadašnje razine od 0,75 mA (30 minuta "Off time", 30 sekundi "On time") uz zadovoljavajuću redukciju epileptičkih napadaja.



Sl. 2. MR mozga 3T: vidljiv povišen intenzitet signala u T1 mjerenoj slici i FLAIR tehnici u području precentralnog girusa lijevo - kortikalna displazija



Sl. 3. Preoperacijski i postoperacijski EEG ukazivali su na blaže disritmički iritativno promijenjeni nalaz lijevo frontocentroparijetalno.

## RASPRAVA

Stimulator vagusnog živca (VNS) je danas široko primjenjiva metoda u liječenju farmakorezistentnih epilepsija kao i u liječenju depresivnog poremećaja. U naše je bolesnice relativno brzo nakon implantacije i započinjanja stimulacije došlo do

komplikacija u smislu pogoršanja respiratornih funkcija i egzacerbacije kronične opstruktivne plućne bolesti. Navedena bronhokonstrikcija je iznimno rijetka komplikacija rada vagusnog stimulatora (5,6). Navodi se da osim samog utjecaja stimulacije vagusa postoje i neki drugi faktori koji mogu utjecati na bronhokonstrikciju.

Postoje studije koje pokazuju da prethodni tretman s ipratropium bromidom, antikolinergičnim bronhodilatatorom u bolesnika s ugrađenim vagusnim stimulatorom nije smanjio pad u protoku zraka kroz bronhe uzrokovan vagusnom stimulacijom (7,8). To bi ukazivalo da postoje i neki drugi faktori osim acetilkolina koji mogu posredovati u vagusom induciranoj bronhokonstrikciji. Identificiranje takvih faktora može pomoći u tretmanu vagusom inducirane stimulacije. Iako su potrebne dodatne studije da točno definiraju navedene faktore, postoje izvješća koja pokazuju da vagusom modelirana nonadrenergična, nonkolinergična ekscitatorna inervacija ima ulogu u alergenom uzrokovanj bronhokonstrikciji. Neurokinin-2 receptori bili su uključeni u proces bronhokonstrikcije koji je blokirani specifičnim inhibitorima (9,10).

U slučaju naše bolesnice privremeno smanjivanje vagusne stimulacije dovelo je do regresije respiratornih tegoba, te je stimulator naknadno ponovno stavljen u funkciju bez daljnjih komplikacija, što nedvojbeno ukazuje na mogućnost da i neki drugi faktori, od kojih smo neke spomenuli, imaju ulogu u navedenim rijetkim komplikacijama.

## ZAKLJUČAK

Pogoršanje respiratornih funkcija je relativno rijetka komplikacija implantacije vagusnog stimulatora, ali se može javiti poglavito u bolesnika s pozitivnom anamnezom o opstruktivnoj plućnoj bolesti. Prikazali smo bolesnicu u koje su se javile izraženije dispnoične tegobe nakon ugradnje i početnog povećanja vagusne stimulacije koje su se relativno slabo smanjivale na uobičajenu pulmološku terapiju, a potpuno su regresirale tek nakon smanjenja vagusne stimulacije. U prikazane je bolesnice nakon prolaznog smanjivanja stimulacije n. vagusa te simptomatske pulmološke terapije došlo do regresije dispnoičnih tegoba. Tijekom narednih mjeseci stimulacija n. vagusa je ponovno povišena do terapijske razine, ali bez pojave komplikacija i uz postignutu redukciju epileptičkih napadaja za više od 75%.

## LITERATURA

1. Privitera MD, Welty TE, Ficker DM *et al.* Vagus nerve stimulation for partial seizure (Cochrane Review). *Cochrane Database Syst Rev* 2002; (1): CD002896.
2. Boon P, Vonck K, De Reuck J *et al.* Vagus nerve stimulation for refractory epilepsy. *Seizure* 2002; 11 (Suppl A): 448-55.
3. Heck C, Helmers SL, DeGiorgio CM. Vagus nerve stimulation therapy, epilepsy, and device parameters: scientific basis and recommendations for use. *Neurology* 2002; 59 (Suppl 4): 531-7.
4. Ramsay RE, Uthman BM, Augstinsson LE. Vagus nerve stimulation for the treatment of partial seizures: 2. safety, side effects, and tolerability. Vagus Nerve stimulation Study Group. *Epilepsia* 1994; 35: 627-36.
5. Ben-Menachem E, French JA. VNS Therapy versus the latest antiepileptic drug. *Epileptic Disord* 2005; 7 (Suppl 1): 822-6.
6. Hajnšek S, Sporis D, Poljaković Z *et al.* Minimally invasive neurosurgical methods in treatment of pharmacoresistant epilepsy. *Acta Med Croatica* 2005; 59: 51-4.
7. Wanner A, Abraham WM, Douglas JS. Models of airway hyperresponsiveness. NHLRI Workshop Symposium. *Am Rev Respir Dis* 1990; 141: 253-7.
8. Sepulveda P, Bohill G, Hoffmann T. Treatment of asthmatic bronchoconstriction by percutaneous low voltage vagal nerve stimulation: case report. *The Internet Journal of Asthma, Allergy and Immunology* 2009; 7: br. 2.
9. Krishnakumar S, Holmes EP, Moore RM *et al.* Non adrenergic non cholinergic excitatory innervation in the airways role of neurokinin -2 receptors. *Auton Autacoid Pharmacol* 2002; 22: 215-24.
10. Biawadia JS, Hoch RC, Dexter DD. Identification and treatment of bronchoconstriction induced by a vagus nerve stimulator employed for management of seizure disorders. *Chest* 2005; 127: 401-2.

**Adresa za dopisivanje:** Doc. dr. sc. Sanja Hajnšek, dr. med., Klinički bolnički centar Zagreb, Klinika za neurologiju Medicinskog fakulteta Sveučilišta u Zagrebu, Referentni centar Ministarstva zdravstva i socijalne skrbi Republike Hrvatske za epilepsiju, Kišpatićeva 12, 10000 Zagreb, Hrvatska; e-pošta: centar-za-epilepsiju@net.hr