

Раптова несподівана смерть при епілепсії: огляд літератури та власні спостереження

Л. Б. Мар'єнко*^{A-F}, К. М. Мар'єнко^{B,C,D,F}

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, Україна

A – концепція та дизайн дослідження; B – збір даних; C – аналіз та інтерпретація даних; D – написання статті; E – редагування статті; F – остаточне затвердження статті

Мета роботи – на підставі вивчення результатів досліджень, що наведені у джерелах наукової інформації за останні роки, проаналізувати сучасний стан наукових даних щодо раптової несподіваної смерті при епілепсії (РАНСЕП), її визначення та класифікації, факторів ризику, епідеміологічних даних, патофізіології, валідності запропонованих біомаркерів, результатів патологоанатомічних досліджень, заходів профілактики РАНСЕП, а також навести власні спостереження летальних випадків з їхньою класифікацією.

Численні дослідження, котрі здійснили протягом останніх років, показали високе медичне та соціальне значення проблеми раптової несподіваної смерті при епілепсії, частота якої у хворих на епілепсію у 20 разів порівняно з загальною популяцією. Доведений зв'язок такої смерті з генералізованим тоніко-клонічним нападом (ГТКН) свідчить про реальну потенційну загрозу життю пацієнтів під час несприятливого фармакорезистентного перебігу захворювання. Можливими, але остаточно не доведеними, факторами ризику РАНСЕП можуть бути нічні напади під час сну, відсутність свідків, які могли б надати допомогу, положення у сні долілиць, чоловіча стать, вік початку епілепсії до 16 років і її тривалість понад 15 років, психіатрична коморбідність, вживання одночасно декількох протиепілептичних препаратів (ПЕП) або відсутність будь-якого лікування, симптоматична етіологія епілепсії, вживання ламотриджину при ідіопатичній епілепсії.

Остаточно патофізіологія РАНСЕП є невідомою. Запропоновані клінічні, генетичні, електрофізіологічні, радіологічні біомаркери РАНСЕП для ідентифікації осіб із підвищеним ризиком несподіваної смерті також не мають достатньої доказової бази. Можливі профілактичні заходи полягають у нічному стеженні за пацієнтом за допомогою акустичних і біосенсорних приладів, спеціальних смарт-годинників, у застосуванні кисневої маски під час або відразу після ГТКН. Є необхідність інформувати пацієнтів, передусім осіб із незадовільною прихильністю до лікування, про можливість раптової смерті для поліпшення їхнього комплаєнса.

Основним заходом профілактики вважають пошук ефективного лікування з якнайкращим контролем нападів і з мінімальними побічними діями ПЕП. Нині тільки цей шлях має доказову базу щодо зниження ризику РАНСЕП. Наведені власні спостереження випадків смерті, що відповідають критеріям різних типів РАНСЕП.

Ключові слова:

епілепсія, раптова несподівана смерть при епілепсії, епідеміологія, фактори ризику, біомаркери, профілактика.

Запорізький медичний журнал. – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 843–852

DOI:

10.14739/2310-1210.

2019.6.186718

*E-mail:

lidam@ua.fm

Внезапная неожиданная смерть при эпилепсии: обзор литературы и собственные наблюдения

Л. Б. Мар'єнко, Е. Н. Мар'єнко

Цель работы – на основании изучения результатов исследований, представленных в источниках научной информации за последние годы, проанализировать современное состояние научных данных о внезапной неожиданной смерти при эпилепсии (ВНСЭП), ее определении и классификации, факторах риска, эпидемиологических данных, патофизиологии, валидности предложенных биомаркеров, результатах патологоанатомических исследований, мероприятиях по профилактике ВНСЭП, а также представить собственные наблюдения летальных случаев с их классификацией.

Проведенные за последние годы многочисленные исследования продемонстрировали высокое медицинское и социальное значение проблемы внезапной неожиданной смерти при эпилепсии, частота которой у больных эпилепсией в 20 раз выше по сравнению с общей популяцией. Доказанная связь такой смерти с генерализованным тонико-клоническим припадком (ГТКП) свидетельствует о реальной потенциальной угрозе жизни пациентов при неблагоприятном фармакорезистентном течении заболевания. Возможными, но окончательно не доказанными, факторами риска ВНСЭП могут быть ночные приступы во время сна, отсутствие свидетелей, которые могли бы оказать помощь, положение во сне лицом вниз, мужской пол, возраст начала эпилепсии до 16 лет и ее продолжительность более 15 лет, психиатрическая коморбидность, употребление одновременно нескольких антиэпилептических препаратов (АЭП) или отсутствие какого-либо лечения, симптоматическая этиология эпилепсии, использование ламотриджина при идиопатической эпилепсии.

Окончательно патофизиология ВНСЭП не известна. Предложенные клинические, генетические, электрофизиологические, радиологические биомаркеры ВНСЭП для идентификации лиц с повышенным риском внезапной смерти также не имеют достаточной доказательной базы. Возможные профилактические мероприятия заключаются в ночном слежении за пациентом с помощью акустических и биосенсорных приборов, специальных смарт-часов, в применении кислородной маски во время или сразу после ГТКП. Существует необходимость информирования пациентов, прежде всего лиц с неудовлетворительной приверженностью к лечению, о возможности внезапной смерти для улучшения их комплаєнса.

Основным профилактическим мероприятием считается поиск эффективного лечения с наилучшим контролем припадков и минимальными побочными действиями АЭП. На данном этапе только этот путь имеет доказательную базу по снижению риска ВНСЭП. Представлены собственные наблюдения смертельных случаев, отвечающие критериям разных типов ВНСЭП.

Ключевые слова:

эпилепсия, внезапная неожиданная смерть при эпилепсии, эпидемиология, факторы риска, профилактика.

Запорожский медицинский журнал. – 2019. – Т. 21, № 6(117). – С. 843–852

Key words:

epilepsy, sudden death, epidemiology, risk factors, biomarkers, prevention.

Zaporozhye medical journal 2019; 21 (6), 843–852

Sudden unexpected death in epilepsy: a review of literature and own observations

L. B. Marienko, K. M. Marienko

The purpose. To analyze the current state of scientific data related to sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) based on the study of recent investigations presented in the sources of scientific information about definition and classification of SUDEP, its risk factors, epidemiological data, pathophysiology, validity of proposed biomarkers, results of post-mortem examinations, measures of SUDEP prevention and also to present own observations of deaths with their classification.

Numerous studies of the recent years have demonstrated the high medical and social significance of the problem of sudden unexpected death in epilepsy, the prevalence of which in patients with epilepsy is 20 times higher than in the general population. The proven association of such a death with a generalized tonic-clonic seizure (GTCS) indicates a real potential threat to life of patients with an unfavorable pharmacoresistant course of the disease. Possible, but not definitively evident, risk factors for SUDEP could be nighttime seizures during sleep, absence of witnesses who could help, prone position during sleep, male gender, age of epilepsy onset before 16 years and its duration more than 15 years, psychiatric comorbidity, simultaneous use of several anti-epileptic drugs (AEDs) or absence of any treatment, symptomatic etiology of epilepsy, use of lamotrigine in idiopathic epilepsy. The exact pathophysiology of SUDEP is unknown. The proposed clinical, genetic, electrophysiological, radiological SUDEP biomarkers for the purpose of identifying individuals with an increased risk of sudden death also do not have sufficient evidence base. Possible preventive SUDEP measures include monitoring of patients' night sleep with the use of acoustic and biosensor devices, special smart-watches, usage of oxygen mask during or immediately after GTCS. There is a need to inform patients, especially those with unsatisfactory adherence to treatment, about the possibility of sudden death in order to improve their compliance. The main measure of prevention is the search for effective treatment with the best seizure control and minimal AEDs side effects. At present, only this way has an evidence base for reducing the risk of SUDEP. Own observations that meet the criteria for different types of SUDEP are presented.

Ще наприкінці минулого століття лікарі вкрай рідко застерігали пацієнтів з епілепсією про можливість передчасної смерті, по-перше, у зв'язку з побоюванням заподіяти хворому додатковий психологічний дистрес, по-друге, через незначну кількість наукових досліджень, на результати яких можна було б спиратись, порушуючи таку делікатну тему під час спілкування з пацієнтом. Результати систематичного, заснованого на доказах огляду, здійсненого у 2017 р. членами робочої групи Міжнародної протиепілептичної ліги (ILAE) з вивчення смертності, свідчать про підвищений у 2,2 раза ризик передчасної смерті осіб з епілепсією в усіх вікових групах порівняно з загальною популяцією у країнах із високим рівнем доходу [1], у 2,6 раза – у країнах із низьким і середнім рівнем доходу [2].

Імовірність смертельного наслідку пов'язана з багатьма чинниками: етіологією епілепсії, наявністю неконтрольованих нападів, коморбідністю, низькою прихильністю до лікування тощо [3,4]. Причинами смерті можуть бути захворювання, на тлі яких розвинулась епілепсія як друга хвороба, тобто її етіологічні чинники (церебро-васкулярна патологія, об'ємні утворення головного мозку або ускладнення після їхнього видалення тощо). Власне, з епілепсією пов'язані такі фактори, як нещасні випадки, утоплення, черепно-мозкові травми, опіки, аспіраційна пневмонія, самогубства, епілептичний статус, наслідки хірургічного або медикаментозного лікування захворювання (синдромі Стівенса–Джонсона, Лаелла, DRESS-синдром гіперчутливості до ліків) [5,6]. Деякі автори [7] виокремлюють додатково так звані неприродні причини смерті, яка виникає внаслідок зовнішніх чинників і може бути навмисною (самогубство або вбивство) або ненавмисною (наприклад, різні аварії).

Серед цих різноманітних причин смерті хворих на епілепсію за останні 20 років привертає до себе все більше уваги раптова несподівана смерть при епілепсії (РАНСЕП), особливо у зв'язку з високою частотою та необхідністю розробки профілактичних заходів її виникнення. Недостатня обізнаність лікарів-практиків щодо РАНСЕП, імовірно, пояснюється тим, що з подіб-

ними випадками частіше мають справу не клініцисти, а патологоанатоми та судові медики.

Мета роботи

На підставі вивчення результатів досліджень, що наведені у джерелах наукової інформації за останні роки, проаналізувати сучасний стан наукових даних щодо раптової несподіваної смерті при епілепсії, її визначення та класифікації, факторів ризику, епідеміологічних даних, патофізіології, валідності запропонованих біомаркерів, результатів патологоанатомічних досліджень, заходів профілактики РАНСЕП, а також навести власні спостереження летальних випадків із їхньою класифікацією.

Визначення. РАНСЕП – раптова, несподівана, не пов'язана з травмою чи утопленням смерть людини з епілепсією, при свідках чи без них, з підтвердженням нападом або без нього (крім задокументованого епілептичного статусу), коли посмертне дослідження не виявляє анатомічну або токсикологічну причину смерті [8,9]. Це визначення стосується підтвердженої (definite) РАНСЕП і виключає наявність будь-якої альтернативної причини смерті. В англійській науковій літературі закріплено абревіатуру SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy), і наголошується на тому, що у визначенні раптової смерті слід використовувати слово «несподівана» (unexpected), а не слово «незрозуміла» (unexplained) [10]. Як можлива причина смерті пацієнта з епілепсією, РАНСЕП не включена в Міжнародну класифікацію хвороб 10 перегляду (МКХ-10), тому, як наслідок і як правило, така смерть не буває розпізнаною та представленою у висновках експертів-патологоанатомів, натомість встановлюють помилковий діагноз раптової серцевої смерті [11]. Правильна класифікація причини смерті в людей з епілепсією має важливе значення для будь-яких наступних досліджень, зокрема епідеміологічних [12].

Міжнародна увага фахівців була звернута до проблеми РАНСЕП у 1996 р., коли вперше була організована конференція, ініційована групою родичів і

друзів померлих пацієнтів і підтримана 60 міжнародними експертами [10]. У США з 2014 р. встановлений день (23 жовтня) усвідомлення такого явища, як РАНСЕП (SUDEP Awareness Day), що у 2017 р. став глобальним днем активних дій (SUDEP Action Day) щодо запобігання раптової смерті хворих на епілепсію. Метою кампанії, в яку нині залучені вчені, клініцисти, медичні експерти, некомерційні організації, є підвищення обізнаності про РАНСЕП серед лікарів, пацієнтів та їхніх родин, заохочення людей з епілепсією більше дізнаватися про індивідуальний ризик цієї поширеної форми смерті при епілепсії шляхом запуску інноваційних дослідницьких проєктів і просвітницьких програм.

Епідеміологічні дані. РАНСЕП є другою після інсульту провідною неврологічною причиною загальної втрати потенційних років життя [6]. Частота раптової смерті в пацієнтів з епілепсією у 20 разів вища порівняно з загальною популяцією [13]. Щорічна кількість померлих від РАНСЕП у світі становить майже 80 000 осіб [14], це від 16 % до 36 % усіх смертей хворих на епілепсію [15]. За даними R. Shankar et al. [16], РАНСЕП виникає в одного з 10 000 пацієнтів з уперше діагностованою епілепсією та в одного з 1000 пацієнтів із хронічним її перебігом. У Великій Британії РАНСЕП виникає щороку майже в 500 випадках із 1200 смертей, що пов'язані з епілепсією [13], тобто майже у 42 % летальних наслідків. У молодих пацієнтів (20–40 років) поширеність раптової смерті у 27 разів вища, ніж у загальній популяції того самого віку [5]. У дітей частота РАНСЕП вважається нижчою, ніж у дорослих, становлячи 1 випадок на 4500 хворих протягом року [17]. Однак за іншими даними, раптову смерть відзначають однаково часто як у дітей, так і в дорослих [18]. Насправді оцінити реальну частоту раптових смертей, що пов'язані з нападами та епілепсією, доволі складно через відсутність комплексних масштабних популяційних досліджень [19].

Класифікація. Перші спроби класифікувати РАНСЕП зроблені в 1997 р. [20,21]. У 2012 р. група авторів запропонували уніфіковане визначення РАНСЕП та її удосконалену класифікацію з поділом на підтверджену (definite SUDEP), підтверджену РАНСЕП-плюс (definite SUDEP-plus), імовірну (probable), можливу (possible) та подібну до РАНСЕП (near SUDEP) [8]. У статтях, що опубліковані в наступні роки, використовують саме такий поділ раптової смерті при епілепсії.

Визначення підтвердженої РАНСЕП та її критерії наведені вище [8,9].

Категорію РАНСЕП-плюс використовують у випадках, коли смерть відповідає критеріям РАНСЕП [8], але попередньо у пацієнта вже існувала патологія, що могла б стати причиною смерті. Наприклад, якщо прижиттєво у хворого були ознаки коронарної недостатності або синдром подовженого інтервалу QT на ЕКГ, але при посмертному розтині не виявили ознаки інфаркту міокарда, не було задокументованої фатальної аритмії, то таку смерть вважають РАНСЕП-плюс. Ключовим чинником встановлення такого діагнозу є здійснення патологоанатомічного дослідження.

Якщо розтин не проводили, але обставини смерті наводять на думку, що це була раптова неочікувана смерть, застосовують термін імовірної РАНСЕП. Наприклад, якщо є анамнестичні дані про наявність у пацієнта

генералізованих тоніко-клонічних нападів (ГТКН) і чітка інформація про обставини смерті, встановлюють цей діагноз, незважаючи на те, що аутопсію не виконували.

Можливу РАНСЕП визначають у випадках, коли обставини смерті відповідають критеріям РАНСЕП, але розтин не проводили та є потенційна причина смерті, що конкурує.

Смерть, що подібна до РАНСЕП, включає випадки, коли внаслідок реанімаційних заходів після зупинки серцевої та дихальної діяльності пацієнт виживає ще протягом понад 1 години, далі настає смерть, і під час аутопсії не виявляють її структурну причину.

Діагноз РАНСЕП є неправомірним для смерті внаслідок відомої причини, наприклад, асфіксії, в тому числі в результаті тяжкої аспірації шлунковим вмістом, при підтвердженому утопленні, внаслідок серцево-легеневої недостатності при інфаркті міокарда чи в результаті епілептичного статусу.

Якщо є сумнів щодо класифікації смерті в конкретному випадку, пропонують використовувати рішення консенсусу групи фахівців. Щоправда, в одній із останніх публікацій цю класифікацію критикують через неоднозначне трактування типів РАНСЕП різними експертами [22].

Фактори ризику. У багатьох дослідженнях вивчали клінічні фактори ризику РАНСЕП. Найбільш значущим і доведеним фактором ризику є ГТКН, що, як правило, передують смертельному наслідку. Більшість ГТКН мають сприятливий прогноз, але деякі можуть призводити до таких ускладнень, як серцеві аритмії, інфаркт міокарда, черепно-мозкові травми, внутрішньомозковий крововилив, переломи, рабдоміоліз, аспіраційна пневмонія, гострі травми внутрішніх органів, психіатричні розлади (делірії або психоз) [23]. Вогнищеві напади мають менше несприятливих наслідків, переважно це травми, опіки, переломи. Ruylin P. et al. [24] стверджують, що ГТКН не просто пов'язаний із РАНСЕП, а перебувають із нею у причинно-наслідковому зв'язку: чим частішими є напади, тим більший ризик. Вважається, що тільки частота нападів (а не кількість застосованих препаратів) впливає на ризик смерті [25,26]. Наприклад, якщо пацієнт має 3 або більше ГТКН на місяць, ризик несподіваної смерті зростає в 15 разів [9,17]. Порівняно з відсутністю в пацієнта ГТКН серед типів нападів, ризик розвитку РАНСЕП збільшується в 5 разів при виникненні 1–2 ГТКН на рік і в 18 разів, якщо протягом року спостерігають понад 3 генералізовані судомні напади [4]. Отже, за даними більшості авторів, РАНСЕП частіше виникає після ГТКН [24,25], і найчастіше – під час нічного сну [14,25,27] і без свідків – у 85–90 % випадків [27–30].

Додатковими факторами ризику РАНСЕП вважають чоловічу стать, початок епілепсії у віці до 16 років, тривалість хвороби понад 15 років, вживання декількох протиепілептичних препаратів (ПЕП) [9,26], а також відсутність будь-якого лікування або зміна терапії кілька разів на рік, фармакорезистентність [4], симптоматичну етіологію епілепсії та вживання ламотриджину при її ідіопатичних формах [31]. Повідомляють про ймовірність більшого ризику несподіваної смерті при положенні в ліжку під час сну долілиць [32].

Визначили залежність смертності від РАНСЕП від наявності у хворих психіатричної коморбідності. Як з'я-

сували S. Fazel et al. [33], з нею були пов'язані 75,2 % всієї неприродної смертності при епілепсії. Нещодавнє дослідження, що здійснене у Швеції, показало: жінки з супутніми психіатричними розладами мали 5-разове збільшення смертності від РАНСЕП порівняно з пацієнтами без таких порушень [34]. Наявні дані, що смертність є вищою в пацієнтів із низьким соціально-економічним статусом [6].

Але, як зазначено у практичних рекомендаціях Американської академії неврології (AAN) та Американського товариства епілепсії (AES), майже всі названі чинники вважають тепер такими, що мають низький рівень доказовості у виникненні РАНСЕП [17].

Патофізіологія та пошуки біомаркерів. Патофізіологія раптової смерті при епілепсії достеменно невідома [35,36]. Тому є критична потреба в пошуку можливих біомаркерів підвищеного ризику РАНСЕП для прижиттєвого виявлення пацієнтів, які перебувають у зоні такого ризику, для запобігання ймовірного смертельного наслідку [37]. Це дало б змогу навчати їх певних принципів лікування та способу життя, контролювати перебіг хвороби та вчасно втручатися в терапевтичний процес, щоб зменшити ризик несподіваної смерті.

Численні дослідження здійснювали для з'ясування причинно-наслідкового зв'язку між ГТКН як основного фактора ризику РАНСЕП, і летальним кінцем після нього. У цьому контексті розглядають кілька ланок такого процесу: розлади центральних мозкових механізмів, надалі – залежних від них дихальних і серцево-судинних функцій, тобто руйнування так званих нейро-кардіо-респіраторних зв'язків [38]. Послідовність подій на основі спостереження за 16 РАНСЕП описується так: розвиток ГТКН із наступною за ним негайною та короткою фазою прискореного дихання з переходом у брадикардію, брадикардія, пригнічення активності на ЕЕГ, після чого настають кінцеве апное й асистолія [24]. Отже, 3 основні чинники: порушення дихальної, серцево-судинної та центральної нервової систем – виявляються тісно пов'язаними та взаємно обтяжувальними.

Свій внесок у розлади вітальних функцій, імовірно, робить так зване «постіктальне генералізоване електроенцефалографічне (ЕЕГ) пригнічення» (ПГЕП), тобто «сплощення» ЕЕГ, що є частим спостереженням відразу після ГТКН [4]. Це явище виявили в осіб, які померли від РАНСЕП, під час відео-ЕЕГ-моніторингу. Основні церебральні патофізіологічні механізми, що викликають ПГЕП, невідомі, але тривалість попередньої тонічної фази, як і тяжкість перііктальної гіпоксемії та гіперкапнії з відсутністю рефлексорного пробудження, постіктальна нерухомість пацієнта вважають пов'язаними з цим феноменом [39]. Тому ПГЕП пропонують вважати електрофізіологічним біомаркером РАНСЕП [40].

Серед центральних механізмів РАНСЕП обговорюють роль ураження стовбура мозку в реалізації ПГЕП і фатальних розладів серцево-дихальної діяльності [40]. Mueller S. et al. [41] проаналізували результати МРТ досліджень пацієнтів, які через деякий час померли внаслідок РАНСЕП, і виявили зменшення об'єму тих ділянок стовбура мозку, які пов'язані з вегетативним контролем, що корелювало зі зниженням варіабельності серцевого ритму. Відзначено, що коротший час виживання пацієнтів залежав від більшої втрати об'єму

стовбурових структур. Оскільки МРТ може виявляти такі загрози для життя зміни в головному мозку за декілька років до РАНСЕП, автори висловили сподівання, що ці дані можуть слугувати радіологічним біомаркером ризику раптової смерті.

Низка досліджень присвячена вивченню зв'язку між варіантами порушення дихання та РАНСЕП. Найчастішим початковим проявом тонічної фази ГТКН є ларингоспазм, унаслідок якого відбувається зупинка дихання, що може призводити до тяжкої гіпоксемії з критичним впливом на серцеву діяльність [42]. Lascuey N. et al. [43] вивчали роль центрального іктального апное (ЦІА) в можливості раптової смерті. Центральне іктальне апное – часта самообмежена семіологічна ознака фокальної епілепсії, передусім скроневої. Такий тип короткотривалої зупинки дихання іноді може бути єдиним клінічним проявом вогнищевого нападу, який не є небезпечним і навіть буває непоміченим. Але якщо ЦІА триває понад 60 с і пов'язане з тяжкою гіпоксемією, то його пропонують вважати потенційним клінічним біомаркером РАНСЕП. Уточнення ролі перііктального апное здійснили L. Vilella et al. [44], які представили докази, що власне постіктальне центральне апное, а не ЦІА має значення для смертельного наслідку, особливо в комбінації з асистолією, і його можна розглядати як потенційний прижиттєвий біомаркер ризику РАНСЕП. У цьому ж контексті пропонують визначення рівня гіпоксемії після ГТКН, яка виникає у більшості хворих (86–100%) у найближчі 100 с під час і відразу після нападів [45]. Крім того, пригнічена активність серотонінових нейронів може призвести до послаблення природної реакції пробудження як відповіді на підвищення рівня вуглекислого газу в крові [40].

Виявили зв'язок між обструктивним апное під час сну та ризиком РАНСЕП, особливо у старших пацієнтів із надлишковою вагою та з тривалим перебігом вогнищевої епілепсії [46]. Негативні наслідки припинення дихання можуть посилюватися обструкцією дихальних шляхів у людей, які сплять обличчям донизу, цю обставину теж вважають фактором ризику РАНСЕП [27]. Отже, розглядають можливість багатьох механізмів зупинки дихання при РАНСЕП (ларингоспазм, центральне іктальне апное, постіктальне апное, обструктивне апное під час сну та положення в ліжку долілиць).

Продовжують вивчення впливу генетичних чинників на ймовірність летального наслідку у вигляді РАНСЕП. Результати досліджень, які здійснені на людях і на тваринних моделях, свідчать, що може існувати генетична схильність до РАНСЕП із великим полігенним внеском в її етіологію [47,48]. Відомо про тісний зв'язок між епілепсією та синдромом подовженого інтервалу QT на ЕКГ [49]. Цей аутосомно домінуючий розлад виявляють в однієї з 3 тис. осіб загальної популяції, він може призводити до раптової серцевої смерті через генетичне пошкодження іонних каналів у клітинах серцевого м'яза, що може спричинити фатальну фібриляцію шлуночків [48]. Такі самі канали та гени, що їх кодують, виявили в нейронах, тому мутації в одному гені можуть змінити збудливість як міокарда, так і головного мозку. У розвитку РАНСЕП припускають саме такий механізм одночасного порушення провідності серця та збудливості нейронів унаслідок генетичної патології калієвих і натрієвих кана-

лів [40,50]. Дослідження D. Friedman et al. [51] довели, що тільки в пацієнтів, які померли внаслідок РАНСЕП, є 6 відповідальних за виникнення аритмії генів, що не були знайдені в контрольній групі живих осіб з епілепсією. Тому автори пропонують як генетичний біомаркер РАНСЕП використовувати геномний аналіз резектованої тканини мозку пацієнтів, які були прооперовані з приводу епілепсії. З іншого боку, епілептичний судомний напад – важливий незалежний предиктор серцевих аритмій, зокрема фатальних [50], котрі буває важко задокументувати та які не завжди мають підтвердження під час аутопсії.

Ще одну спробу знайти клінічні біомаркери РАНСЕП здійснила група авторів [15], які розробили спеціальний опитувальник «The SUDEP-7 Inventory» для пацієнтів із тяжкою фармакорезистентною епілепсією. Він включає інформацію про частоту нападів, кількість застосованих одночасно ПЕП, тривалість захворювання, наявність розладів інтелекту. Автори висунули гіпотезу, що варіабельність серцевого ритму (BCP) як показник вегетативної регуляції серцевої діяльності, що давно є прогностичною ознакою раптової смерті при серцево-судинних захворюваннях, може також відігравати значну роль у механізмі РАНСЕП. Надалі з'ясували кореляції між результатами опитування та BCP після запису ЕКГ протягом години. Особи з вищими показниками анкети «The SUDEP-7 Inventory» мали знижену варіабельність серцевого ритму (незадовільне вагусне забезпечення BCP). Здійснили ще декілька досліджень, включаючи роботу щодо кореляцій між даними анкети і розвитком генералізованого пригнічення ЕЕГ після ГТКН [14,52,53]. Але в останніх публікаціях вважають сумнівною доцільність використання анкети як біомаркера РАНСЕП [52], а BCP взагалі не вважають фактором ризику раптової смерті [17]. Отже, спроби знайти однозначні біомаркери РАНСЕП поки що зазнали невдачі, що пояснюється неоднорідністю та багатofакторністю її патофізіологічних механізмів [4].

Патологоанатомічне дослідження. Аутопсія – обов'язкова процедура для підтвердження РАНСЕП. У фаховій літературі не описані патогномонічні ознаки такої смерті протягом патологоанатомічного дослідження, і більшість авторів вважають необхідним більш поглиблене вивчення змін в органах трупа, включаючи молекулярний рівень [38,54].

Повідомляють про часті виявлення слідів прикушення щок або язика, які можна розцінити як ознаки судомного нападу, що передує смерті [55], але це не може бути достатньою доказовою ознакою. В головному мозку виявляють, як правило, ознаки набряку та гіпоксії, а в інших органах (серце, печінка, легені) – застійні явища з незначним збільшенням ваги кожного органа [12,56]. Суперечливі дані стосуються стану серцевого м'яза в померлих: повідомляється про гіпертрофію міоцитів, явища фіброзу міокарда різного ступеня [57], однак такі результати не підтверджено [54]. За даними O. Devinsky et al. [19], приблизно 67 % смертей, що відповідають критеріям РАНСЕП, розцінили як раптову серцеву смерть без достатніх доказів. Опубліковані поодинокі дослідження з аналізом розбіжностей в інтерпретації результатів автопсій пацієнтів з епілепсією, тому РАНСЕП залишається переважно нерозпізнаною,

і свідцтва про смерть суттєво занижують справжню кількість таких смертей [3,11]. У зв'язку з цим у США створена мультидисциплінарна експертна група для опрацювання доказових рекомендацій щодо практики виконання розтину, токсикологічного аналізу, інтерпретації їхніх результатів, а також правил сертифікації смерті для підвищення точності даних свідцтва про смерть, що пов'язана з епілепсією. Перший документ, що висвітлює попередню позицію групи, опублікований у 2018 р. [58].

Профілактика. Нині немає науково доведених стратегій запобігання РАНСЕП, не було проведено жодного рандомізованого клінічного дослідження, яке б доводило ефективність тих чи інших заходів профілактики [9,37,41]. Спроби розробки таких заходів фокусуються на двох підходах: по-перше, на поліпшенні контролю нападів через адекватне лікування (медикаментозне, нейрохірургічне чи нейростимуляційне), впорядкуванні способу життя пацієнта (гігієна сну, уникнення алкоголю, прихильність до протиепілептичного лікування), по-друге, на організації спостереження, моніторингу, особливо для пацієнтів із нічними судомними нападами [17,25,30,59]. Оптимальне лікування, під впливом якого зменшується частота нападів, відповідно мінімізує ризик смерті, хоча близько 10–12 % випадків РАНСЕП не є безпосереднім наслідком нападів [60]. Доведено, що покращення контролю нападів можна досягти не тільки медикаментозною терапією, але й хірургічним лікуванням, використанням нейростимуляції мозку та стимуляції блукаючого нерва [59,60]. Якщо не намагатися зменшити частоту нападів шляхом підбору інших, нових ліків, нових терапевтичних і хірургічних втручань, ризик РАНСЕП зростає вшестеро протягом року [17]. Запобігти генералізованому пригніченню електроактивності мозку після судомного нападу, що може призвести до РАНСЕП, рекомендують за допомогою кисневої маски в момент нападу або негайно після нього [45]. Пропонують використання решітчастих подушок із покращенням доступу повітря пацієнту під час сну при положенні в ліжку долілиць [61].

Найпростішим методом стеження за виникненням нападів є акустичні пристрої (типу «радіо-няні»), оскільки 85 % ГТКН починаються з іктального крику [62], щонайменше половина таких нападів може бути відстежена. Для поліпшення якості нічного стеження розробили різноманітні автоматизовані біосенсорні пристрої для реєстрації рухів: придатний до носіння поверхневий електроміограф із високою чутливістю (76–100 %), акселерометр, магнітні та п'єзоелектричні датчики [63–65]. Біосигнали можуть надати інформацію про декілька важливих характеристик іктального та постіктального періодів (тип ГТКН, тривалість тонічної фази, обертання в положення лежачи на животі, наявність і тривалість постіктальної нерухомості, порушення ритму серця, підвищення електрошкірної активності) [63]. Якщо в пацієнта після нападу виявляють постіктальне апное та брадикардію, що можуть призвести до асистолії та смерті, то таким пацієнтам рекомендується встановлення кардіостимулятора [66]. Нещодавно розпочато розробку пристроїв у вигляді наручних годинників (smart watch), що одночасно реєструють серцевий ритм (ЕКГ) і рухи тіла (акселерометр). Такий мультимодальний пристрій забезпечує постійну реєстрацію показників

пацієнта та є ефективнішим, ніж запропоновані раніше сенсорні прилади тільки для нічного моніторингу [67]. Але донині не здійснили масштабні дослідження, які б порівнювали різні пристрої, а тому важко визначити, який із них пропонує найкращий баланс чутливості та специфічності [68].

Дискутабельним залишається питання: чи проводити розмову з хворим про можливість смертельного наслідку після чергового ГТКН? Чи є це етичним? Чи не спровокує це розвиток депресії та суїцидальних думок? Більшість ГТКН завершується сприятливо, тому частина лікарів не мають бажання порушувати цю проблему під час спілкування з пацієнтами та їхніми родичами, побоюючись викликати психологічний дистрес. Але дослідження австралійських вчених [69] доводить, що у 89,5 % випадків дорослі хворі хочуть мати інформацію про РАНСЕП, тому що знали про неї тільки 14,3 % осіб. Навіть більше, надання інформації пацієнтам з епілепсією та їхнім родичам про можливу передчасну смерть істотно збільшує прихильність хворих до лікування порівняно з контрольною групою без негативного впливу на якість життя або настрої [70]. Тому більшість фахівців схильються до думки про необхідність обговорювати можливі причини передчасної смерті з пацієнтами та їхніми родичами як одну з умов всебічної допомоги хворим, навіть якщо ймовірність такого наслідку мала [17,29].

Отже, незважаючи на велику кількість публікацій, метааналізів численних досліджень, нині немає одностайної думки щодо доказової бази ризиків, методів профілактики, визначених біомаркерів РАНСЕП. Імовірно, це пов'язано з невеликою кількістю випадків раптової смерті в окремих дослідженнях. Тому при Фонді епілепсії США (Epilepsy Foundation), який є національною некомерційною організацією, був створений Інститут РАНСЕП (SUDEP Institute), одним із завдань якого стало заохочення науковців у пошуку біомаркера або панелі біомаркерів РАНСЕП для ідентифікації осіб із ризиком її виникнення. Розгляд усіх досліджень завершиться у 2020 р. з винагородою авторам, якщо такі біомаркери будуть знайдені [71].

Власні спостереження

1. Пацієнтка П., 25 років. Спадковість обтяжена (двоюрідна тітка страждає на епілепсію). У віці 16 років у школі стався перший генералізований тоніко-клонічний напад. Під час госпіталізації у стаціонарі через 2 дні виник ще один напад. З'ясувалося, що в анамнезі були міоклонічні посмикування рук, які посилювалися після недостатнього сну, стресів. ЕЕГ: генералізована епілептиформна активність у вигляді розрядів поліспайк-хвиль. МРТ без патології. Встановили діагноз: ідіопатична генералізована міоклонічна епілепсія Янца. Призначили вальпроат у дозі 600 мг/добу, який повністю контролював напади (вага хворої 50 кг). Через деякий час пацієнтка виїхала на 2 роки в Італію, де працювала її мати, і консультувалась у клініці епілептології м. Болонья, де діагноз підтверджено. Повернулася в Україну та з'явилася на консультацію після більш ніж 5-річної ремісії судомних нападів. Міоклонії виникали кілька разів на рік. Ліки приймала у попередній дозі. Влаштувалась на роботу,

вийшла заміж. Через рік пацієнтка померла вночі на 9 тижні вагітності. Свідків смерті не було. Зі слів чоловіка, за 3 тижні до смерті самовільно скасувала лікування ПЕП із переходом на гомеопатичні ліки. Під час розтину встановили помірний набряк головного мозку, повнокров'я печінки. Структурну чи токсикологічну причину смерті не виявили. Отже, смерть пацієнтки відповідає критеріям підтвердженої РАНСЕП, а фактором, що її спричинив, імовірно, було скасування ПЕП із можливим, але не засвідченим відновленням нападів.

2. Пацієнт Л., 60 років, хворів на фармакорезистентну вогнищеву епілепсію невідомої етіології понад 30 років. Отримував за цей час 6 різних ПЕП у моно- і політерапії. Фокальні напади з порушенням усвідомлення (мануальні, амбулаторні автоматизми) виникали 1 раз на 2 місяці, напади з переходом у двобічні тоніко-клонічні – 2–3 рази на рік під час сну. МРТ: структурна патологія не виявлена. ЕЕГ: вогнищеві епілептиформні розлади у вигляді гострих хвиль, комплексів гостра-повільна хвиля в лобно-скроневих ділянках переважно справа. В анамнезі: з підліткового віку тривале лікування з приводу хронічного полісинуситу з частими загостреннями, оперативне видалення поліпів носової порожнини. Спадковість не обтяжена. Працював викладачем в університеті. Останні 2 роки почав захоплюватись нетрадиційною медициною (гірудотерапія, лікування зборами трав) із нерегулярним прийманням ПЕП. Раптово помер удома вночі після генералізованого судомного нападу, який відбувся на світанку, після чого хворий ніби заснув, а згодом дружина почула, що він не дихає. Посмертний розтин не проводили. Причини смерті, що конкурує, не було – серцево-судинної чи легеневої патології за життя не діагностували. За наведеними критеріями цей випадок можна вважати ймовірною РАНСЕП. Не виключено, що причиною розвитку епілепсії (МРТ-негативної) була хронічна ЛОР-патологія, а можливим чинником передчасної смерті – нерегулярне вживання ПЕП.

3. Пацієнт З., 32 роки, інвалід дитинства з діагнозом структурна фармакорезистентна епілепсія (наслідки пологової травми) з частими (1–2 на місяць) фокальними нападами з переходом у двобічні тоніко-клонічні. Останні 3 роки отримував політерапію топіраматом (200 мг/добу) і вальпроатом (1200 мг/добу) з частотою нападів 1 на 1–2 місяці. МРТ: ознаки гіпоксично-ішемічного ураження лобно-скроневих часток головного мозку з помірною внутрішньою гідроцефалією. ЕЕГ: на тлі значних порушень фонові ритми визначили вогнищеві епілептиформні розлади – розряди високоамплітудних гострих хвиль у лобно-скроневих ділянках двобічно. Пацієнта виявили мертвим у дачному будиночку, куди сам виїхав напередодні. Під час розтину констатована прижиттєва аспірація блювотними масами. Алкоголь у крові не виявили. Оскільки причиною смерті була асфіксія, яка могла настати під час епілептичного нападу, свідків якого не було, цей випадок не можна кваліфікувати як РАНСЕП.

Висновки

1. Здійснені за останні роки численні дослідження показали високе медичне й соціальне значення проблеми раптової несподіваної смерті при епілепсії, частота якої у хворих на епілепсію у 20 разів вища порівняно з

загальною популяцією. Доведений зв'язок такої смерті з генералізованим тоніко-клонічним нападом свідчить про реальну потенційну загрозу життю пацієнтів при несприятливому фармакорезистентному перебігу захворювання.

2. Можливими, але остаточно не доведеними факторами ризику РАНСЕП можуть бути нічні напади під час сну, відсутність осіб, які могли б надати допомогу, положення у сні долілиць, чоловіча стать, вік початку епілепсії до 16 років та її тривалість понад 15 років, психіатрична коморбідність, вживання одночасно декількох ПЕП або відсутність будь-якого лікування, симптоматична етіологія епілепсії, вживання ламотриджину при ідіопатичній епілепсії. Остаточно патофізіологія РАНСЕП не відома. Запропоновані клінічні, генетичні, електрофізіологічні, радіологічні біомаркери РАНСЕП для ідентифікації осіб із підвищеним ризиком несподіваної смерті також не мають достатньої доказової бази. Можливі профілактичні заходи полягають у нічному стеженні за пацієнтом за допомогою акустичних і біосенсорних приладів, спеціальних смарт-годинників, у застосуванні кисневої маски під час або відразу після ГТКН.

3. Необхідно інформувати пацієнтів, передусім осіб із незадовільною прихильністю до лікування, про можливість раптової смерті для поліпшення їхнього комплаєнса. Основним заходом профілактики вважають пошук ефективного лікування з якнайкращим контролем нападів і з мінімальними побічними діями ПЕП. Нині тільки цей шлях має доказову базу щодо зниження ризику РАНСЕП.

Перспективи подальших досліджень. У зв'язку з тим, що, за даними іноземних авторів, у свідцтвах про смерть епілепсія як причина летального наслідку майже ніколи не вказується (за виключенням смерті внаслідок епілептичного статусу) та для вивчення ситуації з формулюванням посмертних висновків за результатами патологоанатомічних досліджень померлих пацієнтів з епілепсією в Україні на прикладі Львівської області передбачається здійснення ретроспективного аналізу історій хвороби та результатів автопсії таких хворих спільно з кафедрою патологічної анатомії ЛНМУ імені Данила Галицького. Результати дадуть змогу створити базу даних про причини смертей, здійснити її аналіз, визначити ймовірну поширеність РАНСЕП, удосконалити заходи з її запобігання.

Конфлікт інтересів: відсутній.

Conflicts of interest: authors have no conflict of interest to declare.

Надійшла до редакції / Received: 28.02.2019

Після доопрацювання / Revised: 05.04.2019

Прийнято до друку / Accepted: 08.04.2019

Відомості про авторів:

Мар'єнко Л. Б., д-р мед. наук, доцент, в. о. професора каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0001-8458-6659

Мар'єнко К. М., канд. мед. наук, доцент каф. неврології, Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького МОЗ України.

ORCID ID: 0000-0001-7207-7099

Сведения об авторах:

Мар'єнко Л. Б., д-р мед. наук, доцент, и. о. профессора каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины.

Мар'єнко Е. Н., канд. мед. наук, доцент каф. неврологии, Львовский национальный медицинский университет имени Данила Галицкого МЗ Украины.

Information about authors:

Marienko L. B., MD, PhD, DSc, Acting Professor of the Neurology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv.

Marienko K. M., MD, PhD, Associate Professor of the Neurology Department, Danylo Halytsky Lviv National Medical University of the Ministry of Health of Ukraine, Lviv.

Список літератури

- [1] The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy / D. Thurman et al. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58. Issue 1. P. 17-26. doi: 10.1111/epi.13604
- [2] Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy / F. Levira et al. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58. Issue 1. P. 6-16. doi: 10.1111/epi.13603
- [3] Greenlund S., Croft J., & Kobau R. Epilepsy by the Numbers. *Epilepsy & Behavior*. 2017. Vol. 69. P. 28-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.016
- [4] Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs / T. Tomson et al. *Epilepsia*. 2016. Vol. 57. Suppl. 1. P. 4-16. doi: 10.1111/epi.13234
- [5] Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study / A. Holst et al. *Epilepsia*. 2013. Vol. 54. Issue 9. P. 1613-1620. doi: 10.1111/epi.12328
- [6] Recognizing and preventing epilepsy-related mortality / O. Devinsky, T. Spruill, D. Thurman, D. Friedman. *Neurology*. 2016. Vol. 86. Issue 8. P. 779-786. doi: 10.1212/wnl.0000000000002253
- [7] Risk of unnatural mortality in people with epilepsy / H. Gorton et al. *JAMA Neurology*. 2018. Vol. 75. Issue 8. P. 929-938. doi: 10.1001/jamaneuro.2018.0333
- [8] Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy / L. Nashef, E. So, P. Ryvlin, T. Tomson. *Epilepsia*. 2012. Vol. 53. Issue 2. P. 227-233. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x
- [9] Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) / M. J. Maguire, C. F. Jackson, A. G. Marson, S. J. Nevitt. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2016. Issue 7. CD011792. doi: 10.1002/14651858.CD011792.pub2
- [10] Sudden unexpected death in epilepsy / D. Chapman et al. *Camberwell Vic. : Epilepsy Australia*, 2011. P. 7, 11-15.
- [11] Ryvlin P., Cascino, G. Sudden unexpected death in epilepsy patients is often misdiagnosed as sudden cardiac death. *Neurology*. 2017. Vol. 89. Issue 9. P. 878-879. doi: 10.1212/wnl.0000000000004301
- [12] Audit of practice in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) post mortems and neuropathological findings / M. Thom et al. *Neuropathology And Applied Neurobiology*. 2016. Vol. 42. Issue 5. P. 463-476. doi: 10.1111/nan.12265
- [13] Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Development of a safety checklist / R. Shankar et al. *Seizure*. 2013. Vol. 22. Issue 10. P. 812-817. doi: 10.1016/j.seizure.2013.07.014
- [14] Devinsky O., Friedman D., Besag F. Nocturnal monitoring in epilepsy: Evidence mounts. *Neurology*. 2018. Vol. 91. Issue 16. P. 731-732. doi: 10.1212/wnl.0000000000006345
- [15] Risk assessment for sudden death in epilepsy: The SUDEP-7 Inventory / J. Novak et al. *Frontiers In Neurology*. 2015. Vol. 6. P. 252. doi: 10.3389/fneur.2015.00252
- [16] Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know / R. Shankar et al. *Epileptic Disorders*. 2017. Vol. 19. Issue 1. P. 1-9. doi: 10.1684/epd.2017.0891
- [17] Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors / C. Harden et al. *Neurology*. 2017. Vol. 88. Issue 17. P. 1674-1680. doi: 10.1212/wnl.0000000000003685
- [18] Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults / A. Keller et al. *Neurology*. 2018. Vol. 91. Issue 2. P. e107-111. doi: 10.1212/wnl.00000000000005762
- [19] Underestimation of sudden deaths among patients with seizures and epilepsy / O. Devinsky et al. *Neurology*. 2017. Vol. 89. Issue 9. P. 886-892. doi: 10.1212/wnl.0000000000004292
- [20] Annegers J. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*. 1997. Vol. 38. Suppl. 11. P. S9-12. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb06137.x

- [21] Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*. 1997. Vol. 38. Suppl. 11. P. 6-8. doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb06130.x
- [22] Resolving ambiguities in SUDEP classification / O. Devinsky et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 6. P. 1220-1233. doi: 10.1111/epi.14195
- [23] Laboratory markers of cardiac and metabolic complications after generalized tonic-clonic seizures / R. Nass et al. *BMC Neurology*. 2017. Vol. 17. Issue 187. doi: 10.1186/s12883-017-0965-4
- [24] Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study / P. Ryvlin et al. *The Lancet Neurology*. 2013. Vol. 12. Issue 10. P. 966-977. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70214-x
- [25] Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings / M. van der Lende, D. Hesdorffer, J. Sander, R. Thijs. *Neurology*. 2018. Vol. 91. Issue 16. P. e1508-1518. doi: 10.1212/wnl.0000000000006356
- [26] Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis / D. Hesdorffer et al. *Epilepsia*. 2012. Vol. 53. Issue 2. P. 249-252. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x
- [27] Association of sleep with sudden unexpected death in epilepsy / A. Ali et al. *Epilepsy & Behavior*. 2017. Vol. 76. P. 1-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.021
- [28] Circumstances of SUDEP: A nationwide population-based case series / O. Sveinsson et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 5. P. 1074-1082. doi: 10.1111/epi.14079
- [29] After sudden unexpected death in epilepsy: Lessons learned and the road forward / E. Donner et al. *Epilepsia*. 2016. Vol. 57. Suppl. 1. P. 46-53. doi: 10.1111/epi.13235
- [30] Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation / O. Devinsky et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 3. P. 555-561. doi: 10.1111/epi.13998
- [31] Combined analysis of risk factors for SUDEP / D. Hesdorffer et al. *Epilepsia*. 2011. Vol. 52. Issue 6. P. 1150-1159. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
- [32] Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy / N. Sethi et al. *Neurology*. 2015. Vol. 85. Issue 13. P. 1185-1186. doi: 10.1212/wnl.0000000000002011
- [33] Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study / S. Fazel et al. *The Lancet*. 2013. Vol. 382. Issue 9905. P. 1646-1654. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60899-5
- [34] The incidence of SUDEP / O. Sveinsson, T. Andersson, S. Carlsson, T. Tomson *Neurology*. 2017. Vol. 89. Issue 2. P. 170-177. doi: 10.1212/wnl.0000000000004094
- [35] St. Louis E., Dworetzky B. Postconvulsive central apnea and asystole. *Neurology*. 2019. Vol. 92. Issue 3. P. 115-116. doi: 10.1212/wnl.0000000000006765
- [36] Ryvlin P., Tomson T., Devinsky O. Prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *European Neurological Review*. 2018. Vol. 13. Issue 2. P. 72-77. doi: 10.17925/enr.2018.13.2.72
- [37] Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention / C. DeGiorgio, A. Curtis, D. Hertling, B. Moseley. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018. Vol. 139. Issue 3. P. 220-230. doi: 10.1111/ane.13049
- [38] Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection / T. Manolis, A. Manolis, H. Melita, A. Manolis. *Seizure*. 2019. Vol. 64. P. 65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.007
- [39] Peng W., Danison J., Seyal M. Postictal generalized EEG suppression and respiratory dysfunction following generalized tonic-clonic seizures in sleep and wakefulness. *Epilepsia*. 2017. Vol. 58. Issue 8. P. 1409-1414. doi: 10.1111/epi.13805
- [40] Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention / O. Devinsky et al. *The Lancet Neurology*. 2016. Vol. 15. Issue 10. P. 1075-1088. doi: 10.1016/s1474-4422(16)30158-2
- [41] Mueller S. Brainstem Network Disruption in Focal Epilepsy and Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP). *US Neurology*. 2018. Vol. 14. Issue 1. P. 27-28. doi: 10.17925/usn.2018.14.1.27
- [42] Laryngospasm, central and obstructive apnea during seizures: Defining pathophysiology for sudden death in a rat model / K. Nakase et al. *Epilepsy Research*. 2016. Vol. 128. P. 126-139. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.004
- [43] The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures / N. Lacuey et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 3. P. 573-582. doi: 10.1111/epi.14006
- [44] Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) / L. Vilella et al. *Neurology*. 2018. Vol. 92. Issue 3. P. e171-182. doi: 10.1212/wnl.0000000000006785
- [45] Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures / V. Alexandre et al. *Neurology*. 2015. Vol. 85. Issue 18. P. 1598-1603. doi: 10.1212/wnl.0000000000001949
- [46] Obstructive sleep apnea in refractory epilepsy: A pilot study investigating frequency, clinical features, and association with risk of sudden unexpected death in epilepsy / A. McCarter et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 10. P. 1973-1981. doi: 10.1111/epi.14548
- [47] Genome-wide Polygenic Burden of Rare Deleterious Variants in Sudden Unexpected Death in Epilepsy / C. Leu et al. *Ebiomedicine*. 2015. Vol. 2. Issue 9. P. 1063-1070. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.005
- [48] Bagnall R., Crompton D., Semsarian C. Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Frontiers In Neurology*. 2017. Vol. 8. Issue 348. doi: 10.3389/fneur.2017.00348
- [49] Intercal cardiac repolarization abnormalities in people with epilepsy / N. Kishk et al. *Epilepsy & Behavior*. 2018. Vol. 79. P. 106-111. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.028
- [50] Genetic biomarkers for the risk of seizures in long QT syndrome / D. Auerbach, et al. *Neurology*. 2016. Vol. 87. Issue 16. P. 1660-1668. doi: 10.1212/wnl.0000000000003056
- [51] Cardiac arrhythmia and neuroexcitability gene variants in resected brain tissue from patients with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) / D. Friedman et al. *Npj Genomic Medicine*. 2018. Vol. 3. Issue 9. doi: 10.1038/s41525-018-0048-5
- [52] Odum N., Bateman L. Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 10. P. e157-160. doi: 10.1111/epi.14552
- [53] Characteristics of postictal generalized EEG suppression in children / B. Moseley et al. *Epilepsy Research*. 2013. Vol. 106. Issue 1-2. P. 123-127. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.007
- [54] Incidence of cardiac fibrosis in SUDEP and control cases / O. Devinsky et al. *Neurology*. 2018. Vol. 91. Issue 1. P. e55-61. doi: 10.1212/wnl.0000000000005740
- [55] Clark D., Riney K. A population-based post mortem study of sudden unexpected death in epilepsy. *Journal Of Clinical Neuroscience*. 2016. Vol. 23. P. 58-62. doi: 10.1016/j.jocn.2015.04.027
- [56] Afandi D., Romus I. Autopsy findings of SUDEP in adolescence. *The Malaysian Journal of Pathology*. 2018. Vol. 40. Issue 2. P. 185-189.
- [57] Pulmonary and cardiac pathology in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) / F. Nascimento et al. *Epilepsy & Behavior*. 2017. Vol. 73. P. 119-125. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.013
- [58] National Association of Medical Examiners position paper: Recommendations for the investigation and certification of deaths in people with epilepsy / O. Middleton et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 3. P. 530-543. doi: 10.1111/epi.14030
- [59] Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy / P. Ryvlin et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 3. P. 562-572. doi: 10.1111/epi.14002
- [60] Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation / O. Devinsky et al. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue 3. P. 555-561. doi: 10.1111/epi.13998
- [61] Hypoxemia following generalized convulsive seizures / S. Rheims et al. *Neurology*. 2018. Vol. 92. Issue 3. P. e183-193. doi: 10.1212/wnl.0000000000006777
- [62] The diagnostic utility of the ictal cry / H. Elzawahry, C. Do, K. Lin, S. Benbadis. *Epilepsy & Behavior*. 2010. Vol. 18. Issue 3. P. 306-307. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.041
- [63] Wearable devices for sudden unexpected death in epilepsy prevention / P. Ryvlin, C. Ciumas, I. Wisniewski, S. Beniczky. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue S1. P. 61-66. doi: 10.1111/epi.14054
- [64] Beniczky S., Conradsen I., Wolf P. Detection of convulsive seizures using surface electromyography. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue S1. P. 23-29. doi: 10.1111/epi.14048
- [65] Arends J. Movement-based seizure detection. *Epilepsia*. 2018. Vol. 59. Issue S1. P. 30-35. doi: 10.1111/epi.14053
- [66] Bartlam R., Mohanraj R. Ictal bradyarrhythmias and asystole requiring pacemaker implantation: Combined EEG-ECG analysis of 5 cases. *Epilepsy & Behavior*. 2016. Vol. 64. Part A. P. 212-215. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.06.026
- [67] Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting / J. Arends et al. *Neurology*. 2018. Vol. 91. Issue 21. P. e2010-2019. doi: 10.1212/wnl.0000000000006545
- [68] Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use / C. Jory et al. *Seizure*. 2016. Vol. 36. P. 4-15. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.013
- [69] Xu Z., Ayyappan S., Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): What do patients think? *Epilepsy & Behavior*. 2015. Vol. 42. P. 29-34. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.11.007
- [70] Effect of providing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information to persons with epilepsy (PWE) and their caregivers-Experience from a tertiary care hospital / D. Radhakrishnan et al. *Acta Neurologica Scandinavica*. 2018. Vol. 138. Issue 5. P. 417-424. doi: 10.1111/ane.12994
- [71] Farrell K. SUDEP Challenge Initiative. 2018. URL: <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/our-programs/sudep-institute/sudep-challenge-initiative>

References

- [1] Thurman, D., Logroscino, G., Beghi, E., Hauser, W., Hesdorffer, D., & Newton, C. et al. (2017). The burden of premature mortality of epilepsy

- in high-income countries: a systematic review from the mortality task force of the international league against epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 17-26. doi: 10.1111/epi.13604
- [2] Levira, F., Thurman, D., Sander, J., Hauser, W., Hesdorffer, D., & Masanja, H. et al. (2017). Premature mortality of epilepsy in low- and middle-income countries: a systematic review from the mortality task force of the international league against epilepsy. *Epilepsia*, 58(1), 6-16. doi: 10.1111/epi.13603
- [3] Greenlund, S., Croft, J., & Kobau, R. (2017). Epilepsy by the numbers. *Epilepsy & Behavior*, 69, 28-30. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.01.016
- [4] Tomson, T., Surges, R., Delamont, R., Haywood, S., & Hesdorffer, D. (2016). Who to target in sudden unexpected death in epilepsy prevention and how? Risk factors, biomarkers, and intervention study designs. *Epilepsia*, 57(S.1), 4-16. doi: 10.1111/epi.13234
- [5] Holst, A., Winkel, B., Risgaard, B., Nielsen, J., Rasmussen, P., & Haunsø, S. et al. (2013). Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: A nationwide study. *Epilepsia*, 54(9), 1613-1620. doi: 10.1111/epi.12328
- [6] Devinsky, O., Spruill, T., Thurman, D., & Friedman, D. (2016). Recognizing and preventing epilepsy-related mortality. *Neurology*, 86(8), 779-786. doi: 10.1212/wnl.0000000000002253
- [7] Gorton, H., Webb, R., Carr, M., DelPozo-Banos, M., John, A., & Ashcroft, D. (2018). Risk of unnatural mortality in people with epilepsy. *JAMA Neurology*, 75(8), 929-938. doi: 10.1001/jamaneurol.2018.0333
- [8] Nashef, L., So, E., Ryvlin, P., & Tomson, T. (2012). Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 53(2), 227-233. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x
- [9] Maguire, M. J., Jackson, C. F., Marson, A. G., & Nevitt, S. J. (2016). Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database of Systematic Reviews*, 7, CD011792. doi: 10.1002/14651858.CD011792.pub2
- [10] Chapman, D., Panelli, R., Hanna, J., & Jeffs, T. (2011). *Sudden unexpected death in epilepsy* (pp. 7, 11-15). Camberwell, Vic.: Epilepsy Australia.
- [11] Ryvlin, P., & Cascino, G. (2017). Sudden unexpected death in epilepsy patients is often misdiagnosed as sudden cardiac death. *Neurology*, 89(9), 878-879. doi: 10.1212/wnl.0000000000004301
- [12] Thom, M., Michalak, Z., Wright, G., Dawson, T., Hilton, D., & Joshi, A. et al. (2016). Audit of practice in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) post mortems and neuropathological findings. *Neuropathology And Applied Neurobiology*, 42(5), 463-476. doi: 10.1111/nan.12265
- [13] Shankar, R., Cox, D., Jalihal, V., Brown, S., Hanna, J., & McLean, B. (2013). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): Development of a safety checklist. *Seizure*, 22(10), 812-817. doi: 10.1016/j.seizure.2013.07.014
- [14] Devinsky, O., Friedman, D., & Besag, F. (2018). Nocturnal monitoring in epilepsy: Evidence mounts. *Neurology*, 91(16), 731-732. doi: 10.1212/wnl.0000000000006345
- [15] Novak, J., Miller, P., Markovic, D., Meymandi, S., & DeGiorgio, C. (2015). Risk assessment for sudden death in epilepsy: The SUDEP-7 Inventory. *Frontiers In Neurology*, 6, 252. doi: 10.3389/fneur.2015.00252
- [16] Shankar, R., Donner, E., McLean, B., Nashef, L., & Tomson, T. (2017). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disorders*, 19(1), 1-9. doi: 10.1684/epd.2017.0891
- [17] Harden, C., Tomson, T., Gloss, D., Buchhalter, J., Cross, J., & Donner, E. et al. (2017). Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors. *Neurology*, 88(17), 1674-1680. doi: 10.1212/wnl.0000000000003685
- [18] Keller, A., Whitney, R., Li, S., Pollanen, M., & Donner, E. (2018). Incidence of sudden unexpected death in epilepsy in children is similar to adults. *Neurology*, 91(2), e107-111. doi: 10.1212/wnl.0000000000005762
- [19] Devinsky, O., Friedman, D., Cheng, J., Moffatt, E., Kim, A., & Tseng, Z. (2017). Underestimation of sudden deaths among patients with seizures and epilepsy. *Neurology*, 89(9), 886-892. doi: 10.1212/wnl.0000000000004292
- [20] Annegers, J. (1997). United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*, 38(S.11), S9-12. doi: 10.1111/j.1528-1167.1997.tb06137.x
- [21] Nashef, L. (1997). Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia*, 38(S.11), S6-8. doi: 10.1111/j.1528-1167.1997.tb06130.x
- [22] Devinsky, O., Bundock, E., Hesdorffer, D., Donner, E., Moseley, B., & Cihan, E. et al. (2018). Resolving ambiguities in SUDEP classification. *Epilepsia*, 59(6), 1220-1233. doi: 10.1111/epi.14195
- [23] Nass, R., Meiling, S., Andrié, R., Elger, C., & Surges, R. (2017). Laboratory markers of cardiac and metabolic complications after generalized tonic-clonic seizures. *BMC Neurology*, 17(187). doi: 10.1186/s12883-017-0965-4
- [24] Ryvlin, P., Nashef, L., Lhatoo, S., Bateman, L., Bird, J., & Bleasel, A. et al. (2013). Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *The Lancet Neurology*, 12(10), 966-977. doi: 10.1016/s1474-4422(13)70214-x
- [25] van der Lende, M., Hesdorffer, D., Sander, J., & Thijs, R. (2018). Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology*, 91(16), e1508-1518. doi: 10.1212/wnl.0000000000006356
- [26] Hesdorffer, D., Tomson, T., Benn, E., Sander, J., Nilsson, L., & Langan, Y. et al. (2012). Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia*, 53(2), 249-252. doi: 10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x
- [27] Ali, A., Wu, S., Issa, N., Rose, S., Towle, V., Warnke, P., & Tao, J. (2017). Association of sleep with sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 76, 1-6. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.08.021
- [28] Sveinsson, O., Andersson, T., Carlsson, S., & Tomson, T. (2018). Circumstances of SUDEP: A nationwide population-based case series. *Epilepsia*, 59(5), 1074-1082. doi: 10.1111/epi.14079
- [29] Donner, E., Waddell, B., Osland, K., Leach, J., Duncan, S., Nashef, L., & Picot, M. (2016). After sudden unexpected death in epilepsy: Lessons learned and the road forward. *Epilepsia*, 57(S.1), 46-53. doi: 10.1111/epi.13235
- [30] Devinsky, O., Friedman, D., Duckrow, R., Fountain, N., Gwinn, R., & Leiphart, J. et al. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation. *Epilepsia*, 59(3), 555-561. doi: 10.1111/epi.13998
- [31] Hesdorffer, D., Tomson, T., Benn, E., Sander, J., Nilsson, L., & Langan, Y. et al. (2011). Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*, 52(6), 1150-1159. doi: 10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
- [32] Sethi, N., Lhatoo, S., Tao, J., Nashef, L., Tomson, T., & Ryvlin, P. et al. (2015). Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*, 85(13), 1185-1186. doi: 10.1212/wnl.0000000000002011
- [33] Fazel, S., Wolf, A., Långström, N., Newton, C., & Lichtenstein, P. (2013). Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *The Lancet*, 382(9905), 1646-1654. doi: 10.1016/s0140-6736(13)60899-5
- [34] Sveinsson, O., Andersson, T., Carlsson, S., & Tomson, T. (2017). The incidence of SUDEP. *Neurology*, 89(2), 170-177. doi: 10.1212/wnl.0000000000004094
- [35] St. Louis, E., & Dworetzky, B. (2019). Postconvulsive central apnea and asystole. *Neurology*, 92(3), 115-116. doi: 10.1212/wnl.0000000000006765
- [36] Ryvlin, P., Tomson, T., & Devinsky, O. (2018). Prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *European Neurological Review*, 13(2), 72-77. doi: 10.17925/enr.2018.13.2.72
- [37] DeGiorgio, C., Curtis, A., Hertling, D., & Moseley, B. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurologica Scandinavica*, 139(3), 220-230. doi: 10.1111/ane.13049
- [38] Manolis, T., Manolis, A., Melita, H., & Manolis, A. (2019). Sudden unexpected death in epilepsy: The neuro-cardio-respiratory connection. *Seizure*, 64, 65-73. doi: 10.1016/j.seizure.2018.12.007
- [39] Peng, W., Danison, J., & Seyal, M. (2017). Postictal generalized EEG suppression and respiratory dysfunction following generalized tonic-clonic seizures in sleep and wakefulness. *Epilepsia*, 58(8), 1409-1414. doi: 10.1111/epi.13805
- [40] Devinsky, O., Hesdorffer, D., Thurman, D., Lhatoo, S., & Richerson, G. (2016). Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *The Lancet Neurology*, 15(10), 1075-1088. doi: 10.1016/s1474-4422(16)30158-2
- [41] Mueller, S. (2018). Brainstem Network Disruption in Focal Epilepsy and Sudden Unexplained Death in Epilepsy (SUDEP). *US Neurology*, 14(1), 27-28. doi: 10.17925/usn.2018.14.1.27
- [42] Nakase, K., Kollmar, R., Lazar, J., Arjomandi, H., Sundaram, K., & Silverman, J. et al. (2016). Laryngospasm, central and obstructive apnea during seizures: Defining pathophysiology for sudden death in a rat model. *Epilepsy Research*, 128, 126-139. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2016.08.004
- [43] Lacuey, N., Zonjy, B., Hampson, J., Rani, M., Zaremba, A., & Sainju, R. et al. (2018). The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia*, 59(3), 573-582. doi: 10.1111/epi.14006
- [44] Vilella, L., Lacuey, N., Hampson, J., Rani, M., Sainju, R., & Friedman, D. et al. (2018). Postconvulsive central apnea as a biomarker for sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Neurology*, 92(3), e171-182. doi: 10.1212/wnl.0000000000006785
- [45] Alexandre, V., Mercedes, B., Valton, L., Maillard, L., Bartolomei, F., & Szurhaj, W. et al. (2015). Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology*, 85(18), 1598-1603. doi: 10.1212/wnl.0000000000001949
- [46] McCarter, A., Timm, P., Shepard, P., Sandness, D., Luu, T., & McCarter, S. et al. (2018). Obstructive sleep apnea in refractory epilepsy: A

- pilot study investigating frequency, clinical features, and association with risk of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*, 59(10), 1973-1981. doi: 10.1111/epi.14548
- [47] Leu, C., Balestrini, S., Maher, B., Hernández-Hernández, L., Gormley, P., & Hämeäläinen, E. et al. (2015). Genome-wide Polygenic Burden of Rare Deleterious Variants in Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Ebiomedicine*, 2(9), 1063-1070. doi: 10.1016/j.ebiom.2015.07.005
- [48] Bagnall, R., Crompton, D., & Semsarian, C. (2017). Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Frontiers In Neurology*, 8, 348. doi: 10.3389/fneur.2017.00348
- [49] Kishk, N., Sharaf, Y., Ebraheim, A., Baghdady, Y., Alieldin, N., Afify, A., & Eldamaty, A. (2018). Interictal cardiac repolarization abnormalities in people with epilepsy. *Epilepsy & Behavior*, 79, 106-111. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.10.028
- [50] Auerbach, D., McNitt, S., Gross, R., Zareba, W., Dirksen, R., & Moss, A. (2016). Genetic biomarkers for the risk of seizures in long QT syndrome. *Neurology*, 87(16), 1660-1668. doi: 10.1212/wnl.0000000000003056
- [51] Friedman, D., Kannan, K., Faustin, A., Shroff, S., Thomas, C., & Heguy, A. et al. (2018). Cardiac arrhythmia and neuroexcitability gene variants in resected brain tissue from patients with sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Npj Genomic Medicine*, 3(9). doi: 10.1038/s41525-018-0048-5
- [52] Odom, N., & Bateman, L. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy, periictal physiology, and the SUDEP-7 Inventory. *Epilepsia*, 59(10), e157-160. doi: 10.1111/epi.14552
- [53] Moseley, B., So, E., Wirrell, E., Nelson, C., Lee, R., Mandrekar, J., & Britton, J. (2013). Characteristics of postictal generalized EEG suppression in children. *Epilepsy Research*, 106(1-2), 123-127. doi: 10.1016/j.eplepsyres.2013.05.007
- [54] Devinsky, O., Kim, A., Friedman, D., Bedigian, A., Moffatt, E., & Tseng, Z. (2018). Incidence of cardiac fibrosis in SUDEP and control cases. *Neurology*, 91(1), e55-61. doi: 10.1212/wnl.0000000000005740
- [55] Clark, D., & Riney, K. (2016). A population-based post mortem study of sudden unexpected death in epilepsy. *Journal Of Clinical Neuroscience*, 23, 58-62. doi: 10.1016/j.jocn.2015.04.027
- [56] Afandi, D. & Romus, I. (2018). Autopsy findings of SUDEP in adolescence. *The Malaysian Journal of Pathology*, 40(2), 185-189.
- [57] Nascimento, F., Tseng, Z., Palmiere, C., Maleszewski, J., Shiomi, T., McCrillis, A., & Devinsky, O. (2017). Pulmonary and cardiac pathology in sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Epilepsy & Behavior*, 73, 119-125. doi: 10.1016/j.yebeh.2017.05.013
- [58] Middleton, O., Atherton, D., Bundock, E., Donner, E., Friedman, D., & Hesdorffer, D. et al. (2018). National Association of Medical Examiners position paper: Recommendations for the investigation and certification of deaths in people with epilepsy. *Epilepsia*, 59(3), 530-543. doi: 10.1111/epi.14030
- [59] Ryvlin, P., So, E., Gordon, C., Hesdorffer, D., Sperling, M., & Devinsky, O. et al. (2018). Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia*, 59(3), 562-572. doi: 10.1111/epi.14002
- [60] Devinsky, O., Friedman, D., Duckrow, R., Fountain, N., Gwinn, R., & Leiphart, J. et al. (2018). Sudden unexpected death in epilepsy in patients treated with brain-responsive neurostimulation. *Epilepsia*, 59(3), 555-561. doi: 10.1111/epi.13998
- [61] Rheims, S., Alvarez, B., Alexandre, V., Curot, J., Maillard, L., & Bartolomei, F. et al. (2018). Hypoxemia following generalized convulsive seizures. *Neurology*, 92(3), e183-193. doi: 10.1212/wnl.0000000000006777
- [62] Elzawahry, H., Do, C., Lin, K., & Benbadis, S. (2010). The diagnostic utility of the ictal cry. *Epilepsy & Behavior*, 18(3), 306-307. doi: 10.1016/j.yebeh.2010.04.041
- [63] Ryvlin, P., Ciumas, C., Wisniewski, I., & Beniczky, S. (2018). Wearable devices for sudden unexpected death in epilepsy prevention. *Epilepsia*, 59(S.1), 61-66. doi: 10.1111/epi.14054
- [64] Beniczky, S., Conradsen, I., & Wolf, P. (2018). Detection of convulsive seizures using surface electromyography. *Epilepsia*, 59(S.1), 23-29. doi: 10.1111/epi.14048
- [65] Arends, J. (2018). Movement-based seizure detection. *Epilepsia*, 59(S.1), 30-35. doi: 10.1111/epi.14053
- [66] Bartlam, R., & Mohanraj, R. (2016). Ictal bradyarrhythmias and asystole requiring pacemaker implantation: Combined EEG-ECG analysis of 5 cases. *Epilepsy & Behavior*, 64(Pt.A), 212-215. doi: 10.1016/j.yebeh.2016.06.026
- [67] Arends, J., Thijs, R., Gutter, T., Ungureanu, C., Cluitmans, P., & Van Dijk, J. et al. (2018). Multimodal nocturnal seizure detection in a residential care setting. *Neurology*, 91(21), e2010-2019. doi: 10.1212/wnl.0000000000006545
- [68] Jory, C., Shankar, R., Coker, D., McLean, B., Hanna, J., & Newman, C. (2016). Safe and sound? A systematic literature review of seizure detection methods for personal use. *Seizure*, 36, 4-15. doi: 10.1016/j.seizure.2016.01.013
- [69] Xu, Z., Ayyappan, S., & Seneviratne, U. (2015). Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): What do patients think?. *Epilepsy & Behavior*, 42, 29-34. doi: 10.1016/j.yebeh.2014.11.007
- [70] Radhakrishnan, D., Ramanujam, B., Srivastava, P., Dash, D., & Tripathi, M. (2018). Effect of providing sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) information to persons with epilepsy (PWE) and their caregivers-Experience from a tertiary care hospital. *Acta Neurologica Scandinavica*, 138(5), 417-424. doi: 10.1111/ane.12994
- [71] Farrell, K. (2018). SUDEP Challenge Initiative. Retrieved from <https://www.epilepsy.com/living-epilepsy/our-programs/sudep-institute/sudep-challenge-initiative>