



Nagły zgon sercowy a nagły zgon u chorych na padaczkę

Sudden cardiac death (SCD) and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP)

Iwona Mańka-Gaca¹, Beata Łabuz-Roszak² 

¹Oddział Neurologii, Szpital Miejski w Zabrze

²Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu,
Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

STRESZCZENIE

Nagle niespodziewane zgony u osób dotychczas uważanych za zdrowe stanowią istotne wyzwanie dla współczesnej medycyny. Wciąż poszukuje się przyczyn tego zjawiska i próbuje poznać jego patomechanizm. Wśród osób szczególnie narażonych znajdują się osoby chorujące na padaczkę. Każdy niespodziewany zgon u chorego na padaczkę, którego ogólny stan zdrowia był dobry, aktywność życiowa normalna i u którego nie znaleziono innej przyczyny chorobowej tego zdarzenia, określa się terminem nagłej niespodziewanej śmierci u chorych na padaczkę (*sudden unexpected death in epilepsy* – SUDEP). Pomimo trudności w przewidywaniu nagłych zgonów szczególnym nadzorem należy objąć osoby z grupy podwyższonego ryzyka, do których niewątpliwie należą chorzy z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz z padaczką.

SŁOWA KLUCZOWE

padaczka, nagły zgon sercowy, nagła niespodziewana śmierć u chorych na padaczkę

ABSTRACT

Sudden unexpected death in people previously considered healthy represents an important challenge for modern medicine. The causes of this phenomenon are constantly being sought and attempts are being made to understand its pathomechanism. Among those at great risk are patients with epilepsy. Every unexpected death in a patient with epilepsy who was generally healthy in normal life activity and no other cause of the death was identified, is considered sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). Despite the difficulty in predicting sudden death, special attention should be paid to those at high risk, especially affected by cardiovascular diseases and epilepsy.

KEY WORDS

epilepsy, sudden cardiac death, sudden unexpected death in patient with epilepsy, SUDEP

Received: 22.11.2017

Revised: 06.04.2018

Accepted: 24.04.2018

Published online: 21.03.2019

Adres do korespondencji: Dr hab. n. med. Beata Łabuz-Roszak, Katedra i Zakład Podstawowych Nauk Medycznych, Wydział Zdrowia Publicznego w Bytomiu, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach, ul. Piekarska 18, 41-902 Bytom, tel. + 48 32 397 65 45, e-mail: broszak@sum.edu.pl

Copyright © Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach
www.annales.sum.edu.pl



WPROWADZENIE

Mimo ogromnego postępu w diagnostyce i leczeniu wielu chorób, jaki dokonał się na przełomie XX i XXI wieku, nagłe, niespodziewane zgony u osób dotąd uważanych za zdrowe ciągle są zagadką. Medycyna często pozostaje wobec nich bezsilna, dlatego poznanie patomechanizmu tego zjawiska i próba wyłonienia grup ryzyka wśród ogólnej populacji są bardzo ważne.

Nagły zgon sercowy

Nagły zgon sercowy (NZS) to nagłe zatrzymanie krążenia w obecności innej osoby w ciągu godziny od początku ostrych objawów lub nieoczekiwany zgon bez świadków u osoby, która w ciągu ostatnich 24 godzin czuła się dobrze [1,2,3,4,5,6]. Poprzedzony jest on nagłym zatrzymaniem krążenia (NZK), czyli ustaniem czynności mechanicznej serca, z następującą utratą przytomności i niewydolnością wielonarządową. Nagły zgon sercowy może być spowodowany zaburzeniami rytmu serca (zgon arytmiczny) lub rzadziej przez mechanizmy hemodynamiczne, np. pęknięcie serca czy tętniaka aorty (zgon niearytmiczny).

Najczęstszym mechanizmem elektrofizjologicznym (75–80%) odpowiedzialnym za NZK i jednocześnie NZS jest migotanie komór (*ventricular fibrillation* – VF). Inne mechanizmy to niestabilny hemodynamicznie jedno- lub wielokształtny częstoskurcz komorowy (*ventricular tachycardia* – VT), bloki przedsionkowo-komorowe (III stopnia), asystolia oraz zorganizowana czynność elektryczna bez tętna (*pulseless electrical activity* – PEA), czyli rozkojarzenie elektryczno-mechaniczne (15–20% przypadków).

W badaniach holterowskich, w czasie których wystąpił nagły zgon sercowy, w 80% przypadków zarejestrowano tachyarytmie, a w 15–20% bradyarytmie. Nawet u chorych, u których za NZS odpowiada bezpośrednio tachyarytmia, bradykardia może występować jako czynnik wywołujący zaburzenia, a następnie jako postać terminalna [4].

Ryzyko NZS wzrasta z wiekiem. Wyróżnia się dwa okresy zwiększonego ryzyka: od 1 do 6 miesiąca życia oraz od 45 do 75 roku życia – zapadalność wynosi wtedy 1–2/1000/rok, natomiast u osób do 30 roku życia – 1/100 000/rok. Częściej NZS występuje u mężczyzn w wieku poniżej 65 roku życia i u rasy czarnej. Stanowi też około 15–30% wszystkich zgonów ogółem, w 2/3 przypadków bez pierwotnie rozpoznawanej choroby serca [1,2,4]. W różnych badaniach zaobserwowano o 40–80% wyższe ryzyko NZS, jeśli w rodzinie wystąpił taki incydent [4].

Nagły zgon sercowy występuje najczęściej w godzinach porannych między 7.00 a 11.00, co może być tłumaczone wzmożoną impulsacją układu współczulnego [7,8].

W większości przypadków (około 80%) przyczyną nagłych zgonów jest choroba wieńcowa, następnie pierwotne kardiomiopatie (około 10–15%) oraz choroby elektryczne serca (około 5–10%) – zespoły wydłużonego QT, zespół Brugadów oraz zespół Wolffa-Parkinsono-

na-White'a (WPW). U około 5% występuje idiopatyczne migotanie komór [9,10,11,12,13,14,15,16,17].

Ostre niedokrwienie mięśnia sercowego powoduje zaburzenia rytmu serca w wyniku złożonych mechanizmów wynikających z aktywacji współczulnej, przesunięcia równowagi jonowej, powstawania wolnych rodników w wyniku reperfuzji i zmian właściwości elektrycznych komórek, co prowadzi do wymykania się ośrodków obwodowych automatyzmu spod ośrodków nadrzędnych. Częściowo podobne mechanizmy spotykamy w kardiomiopatiach.

W zespole WPW najczęstszą przyczyną NZK jest migotanie przedsionków (*fibrillatio atriorum* – FA) przechodzące w migotanie komór wskutek wzmożonej impulsacji adrenergicznej, wtórnej do zaburzeń hemodynamicznych. Napadowe FA występuje u 11,5–32% chorych z zespołem WPW. Ryzyko zgonu jest większe u osób młodych, płci męskiej z minimalnym odstępem RR podczas migotania poniżej 250 ms [4].

Wysokie ryzyko zgonu, najczęściej w mechanizmie migotania komór, występuje również w zespole wydłużonego QT (*long QT syndrome* – LQTS), który może być pierwszym (i niestety ostatnim) objawem nawet u 10% dzieci z tym schorzeniem. Do 12 roku życia większe zagrożenie występuje u płci męskiej, natomiast w późniejszym wieku u płci żeńskiej, prawdopodobnie ze względu na niekorzystny wpływ estrogenów. W około 40–50% występują epizody częstoskurczu komorowego *torsade de points*, manifestujące się omdleniem lub drgawkami [15,16,17,18].

Przebyte w przeszłości omdlenie, zarówno u pacjentów z LQTS, jak i z zespołem Brugadów, znacznie podnosi ryzyko nagłego zgonu. Oceniono je na 8% u osób z bezobjawowym EKG, natomiast u chorych ze zmianami w EKG i omdleniem w wywiadzie ryzyko NZS rośnie nawet do 80% [9,10,19,20].

Mutacje białek kanałów jonowych nie są częste, jednak stanowią wysokie ryzyko NZS, co potwierdzono w kilku badaniach. U osób zmarłych nagle, u których wcześniej nie stwierdzano żadnych chorób, Tester i wsp. [21] oraz Ackerman i wsp. [22] zaobserwowali mutacje charakterystyczne dla LQTS w 30% przypadków, natomiast dla CPVT (wielokształtny częstoskurcz komorowy zależny od katecholamin) w 14%. W badaniu Albert i wsp. [23] 10% kobiet posiadało mutację w genie dla kanału sodowego.

Obserwacje te stanowią dowód co do konieczności pobierania materiału do badań genetycznych u każdego chorego z prawidłowym strukturalnie sercem, u którego doszło do nagłego zgonu z niewyjaśnionych przyczyn [24].

Nagły zgon u chorych na padaczkę

Pacjenci chorzy na padaczkę są trzykrotnie bardziej zagrożeni zgonem, również nagłym, niż populacja ogólna [25,26]. Współczynnik zgonu jest wyższy w pierwszym roku od rozpoznania niż w kolejnych latach. Przyczyną śmierci mogą być urazy, zachłyśnięcia w przebiegu



napadu padaczkowego, niedotlenienie okołonapadowe, wystąpienie drgawkowego stanu padaczkowego oraz samobójstwa. Szczególną grupę stanowią nagłe zgony, bez uchwytnej przyczyny.

Terminem nagłej niespodziewanej/niewyjaśnionej śmierci u chorych na padaczkę (*sudden unexpected/unexplained death in epilepsy* – SUDEP) określa się niespodziewany zgon u chorego na padaczkę, którego ogólny stan zdrowia był dobry, aktywność życiowa normalna i u którego nie znaleziono innej przyczyny chorobowej tego zdarzenia [27,28,29]. Występuje on u 1/500–1/1000 pacjentów z padaczką w ciągu roku i nawet u 1/100–1/300 w grupie lekoopornej, a według Téllez-Zenteno i wsp. [30] średnio u 0,3/1000/rok i 3,6/1000/rok, stanowiąc 2–17% wszystkich zgonów u tych chorych [30,31].

Ryzyko nagłego zgonu związane jest z liczbą napadów, typem napadów (większe w padaczce ogniskowej oraz u chorych z napadami toniczno-klonicznymi) [32,33,34], ilością zażywanych leków przeciwpadaczkowych, ich częstą zmianą, niskim stężeniem leku we krwi lub nagłym odstawieniem [35,36].

Chorzy zażywający więcej niż dwa leki przeciwpadaczkowe są bardziej zagrożeni SUDEP [25,33], jednak według niektórych autorów wynika to raczej z lekooporności padaczki i złej kontroli napadów niż samych leków, za czym przemawia występowanie nagłych zgonów u chorych na padaczkę jeszcze przed wprowadzeniem farmakoterapii [37]. Mimo to w kilku badaniach potwierdzono niekorzystny wpływ głównie karbamazepiny i fenytoiny [36]. Opisano również kilka przypadków nagłych zgonów pacjentów zażywających lamotryginę w monoterapii, a u jednego chorego dodatkowo rozpoznano wrodzony zespół wydłużonego QT [38,39]. W innym obszernym badaniu występowanie zgonów u pacjentów zażywających preparaty lamotryginy, gabapentyny i tiagabiny nie było istotnie częstsze w porównaniu z grupami chorych zażywających placebo [40].

Prace porównujące śmiertelność w grupach pacjentów leczonych lekami przeciwpadaczkowymi i operacyjnie są niejednoznaczne – w części brak jest różnic [41], w innych obserwowano korzystniejszy efekt leczenia operacyjnego, jeśli wiązało się ono z poprawą kliniczną [42,43].

W grupie podwyższonego ryzyka SUDEP znajdują się chorzy niestosujący się do zaleceń lekarskich, doznający napadów w godzinach nocnych oraz pozostający bez kontroli. Zgon występuje częściej u młodych mężczyzn, nadużywających alkoholu, ze zmianami organicznymi w mózgu, pod wpływem silnych przeżyć emocjonalnych. Jako możliwe przyczyny zgonu wymienia się zaburzenia pracy serca, bezdech centralny z hipowentylacją, neurogeny obrzęk płuc oraz zachłyśnięcie [44]. Poczynione obserwacje wskazują, że SUDEP może wystąpić w trakcie drgawek z natychmiastową następczą arytmia lub zaburzeniami rytmu i oddechu, które po-

jawiają się w pewnym odstępie czasu od wystąpienia drgawek [45].

Przypuszcza się, że nagła śmierć związana z zaburzeniami rytmu serca wynika z zależnej od ośrodkowego układu nerwowego zmiany poziomu amin katecholowych [46,47,48]. Aminy katecholowe zwiększają zapotrzebowanie mięśnia sercowego na tlen, pośredniczą w skurczu naczyniowym oraz prawdopodobnie wywierają bezpośredni wpływ toksyczny na komórki mięśnia sercowego [49,50]. Teorię ośrodkowo aktywowanego skurczu naczyń wieńcowych potwierdza Garaizar [51] oraz Tigarán i wsp. [52], których obserwacje ujawniły obniżenia odcinka ST w EKG w czasie napadu padaczkowego. Według innych autorów w badaniach autopsyjnych serca u chorych na padaczkę, którzy zmarli nagłe, nie znaleziono dowodu na ostre niedokrwienie mięśnia sercowego. W ocenianych tętnicach wieńcowych i układzie przewodzącym nie stwierdzono różnic w porównaniu ze zmianami stwierdzonymi w grupie kontrolnej [53].

Pośród ośrodkowych struktur autonomicznych odgrywających rolę w mechanizmie SUDEP należy wyróżnić wiezisko czołowe, którego elektryczna stymulacja może wywołać bezdech u chorych na padaczkę, oraz korę wyspy, gdyż zlokalizowane tu ognisko predysponuje do wystąpienia zgonu z przyczyn mózgowych [54].

Kolejnym zagadnieniem rozważanym w ocenie ryzyka nagłych zgonów w padaczce jest wpływ lateralizacji półkulowej. Część prac potwierdza teorię, że zmiany ogniskowe występujące w prawej półkuli wywołują częściej tachykardię, natomiast w lewej półkuli bradykardię, jednak nie znaleziono istotnej korelacji między stroną a ryzykiem nagłego zgonu [55].

W predyspozycji do SUDEP znaczenie mogą mieć również genetycznie uwarunkowane zaburzenia funkcji kanałów jonowych [3,56].

Dysfunkcja kanałów sodowych odgrywa istotną rolę w elektrofizjologicznych podstawach padaczki oraz w zaburzeniach rytmu serca. Kanałopatia może być odpowiedzialna za SUDEP, czego przykładem jest mechanizm nagłego zgonu w zespole Dravet. Inna potencjalna przyczyna SUDEP to zaburzenia układu autonomicznego. Wykazano, że osoby z padaczką lekooporną mają zmniejszoną zmienność rytmu serca. Pod uwagę trzeba też wziąć dodatkowy wpływ leków przeciwpadaczkowych modyfikujących aktywność autonomiczną.

PODSUMOWANIE

Pomimo trudności w przewidywaniu nagłych zgonów szczególnym nadzorem należy objąć osoby z grupy podwyższonego ryzyka, do których niewątpliwie należą chorzy z chorobami układu sercowo-naczyniowego oraz z padaczką.



Author's contribution

Study design – I. Mańka-Gaca

Manuscript preparation – I. Mańka-Gaca, B. Łabuz-Rozszak

Literature research – I. Mańka-Gaca, B. Łabuz-Rozszak

PIŚMIENICTWO

1. Zipes D.P., Wellens H.J. Sudden cardiac death. *Circulation* 1998; 98(21): 2334–2351.
2. Neuspiel D.R., Kuller L.H. Sudden and unexpected natural death in childhood and adolescence. *JAMA* 1985; 254(10): 1321–1325.
3. Martin C.A., Matthews G.D., Huang C.L. Sudden cardiac death and inherited channelopathy: the basic electrophysiology of the myocyte and myocardium in ion channel disease. *Heart* 2012; 98(7): 536–543, doi: 10.1136/heartjnl-2011-300953.
4. Dłużniewski M., Kucha M., Grzywanowska-Łaniewska I., Pikto-Pietkiewicz W. Nagła śmierć sercowa. Co lekarz praktyk wiedzieć powinien. Tom I–II. Wyd. Czeleż. Lublin 2009.
5. Kaufenstein S., Kiehne N., Jenewein T., Biel S., Kopp M., König R., Erkapic D., Rothschild M., Neumann T. Genetic analysis of sudden unexplained death: a multidisciplinary approach. *Forensic Sci. Int.* 2013; 229(1–3): 122–127, doi: 10.1016/j.forsciint.2013.03.050.
6. Wang D., Shah K.R., Um S.Y., Eng L.S., Zhou B., Lin Y., Mitchell A.A., Nicaş L., Prinz M., McDonald T.V., Sampson B.A., Tang Y. Cardiac channelopathy testing in 274 ethnically diverse sudden unexplained deaths. *Forensic Sci. Int.* 2014; 237: 90–99, doi: 10.1016/j.forsciint.2014.01.014.
7. Peters R.W. Propranolol and the morning increase in sudden cardiac death: (The Beta-Blocker Heart Attack Trial Experience). *Am. J. Cardiol.* 1990; 66(16): 57G–59G.
8. Willich S.N., Levy D., Rocco M.B., Tofler G.H., Stone P.H., Muller J.E. Circadian variation in the incidence of sudden cardiac death in the Framingham Heart Study population. *Am. J. Cardiol.* 1987; 60(10): 801–806.
9. Brugada P. Brugada syndrome: More than 20 years of scientific excitement. *J. Cardiol.* 2016; 67(3): 215–220, doi: 10.1016/j.jcc.2015.08.009.
10. Zumhagen S., Zeidler E.M., Stallmeyer B., Ernsting M., Eckardt L., Schulze-Bahr E. Tpeak-Tend interval and Tpeak-Tend/QT ratio in patients with Brugada syndrome. *Europace* 2016; 18(12): 1866–1872, doi: 10.1093/europace/euw033.
11. Kaufenstein S., Kiehne N., Peigneur S., Tytgat J., Bratzke H. Cardiac channelopathy causing sudden death as revealed by molecular autopsy. *Int. J. Legal Med.* 2013; 127(1): 145–151, doi: 10.1007/s00414-012-0679-5.
12. Zentner D., Thompson T., Taylor J., Bogwitz M., Trainer A., Vohra J., Winship I., James P.A. A rapid scoring tool to assess mutation probability in patients with inherited cardiac disorders. *Eur. J. Med. Genet.* 2018; 61(2): 61–67, doi: 10.1016/j.ejmg.2017.10.020.
13. Ingles J., Sarina T., Yeates L., Hunt L., Macciocia I., McCormack L., Winship I., McGaughan J., Atherton J., Semsarian C. Clinical predictors of genetic testing outcomes in hypertrophic cardiomyopathy. *Genet. Med.* 2013; 15(12): 972–977, doi: 10.1038/gim.2013.44.
14. Yu S., Li G., Huang C.L., Lei M., Wu L. Late sodium current associated cardiac electrophysiological and mechanical dysfunction. *Pflugers Arch.* 2018; 470(3): 461–469, doi: 10.1007/s00424-017-2079-7.
15. Auerbach D.S., Biton Y., Polonsky B., McNitt S., Gross R.A., Dirksen R.T., Moss A.J. Risk of cardiac events in Long QT syndrome patients when taking antiseizure medications. *Transl. Res.* 2018; 191: 81–92.e7, doi: 10.1016/j.trsl.2017.10.002.
16. Sauer A.J., Moss A.J., McNitt S., Peterson D.R., Zareba W., Robinson J.L., Qi M., Goldenberg I., Hobbs J.B., Ackerman M.J., Benhorin J., Hall W.J., Kaufman E.S., Locati E.H., Napolitano C., Priori S.G., Schwartz P.J., Towbin J.A., Vincent G.M., Zhang L. Long QT syndrome in adults. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2007; 49(3): 329–337.
17. Goldenberg I., Moss A.J. Long QT syndrome. *J. Am. Coll. Cardiol.* 2008; 51(24): 2291–2300, doi: 10.1016/j.jacc.2008.02.068.
18. Molnar J., Rosenthal J.E., Weiss J.S., Somberg J.C. QT interval dispersion in healthy subjects and survivors of sudden cardiac death: circadian variation in a twenty-four-hour assessment. *Am. J. Cardiol.* 1997; 79(9): 1190–1193.
19. Priori S.G., Napolitano C., Gasparini M., Pappone C., Della Bella P., Brignole M., Giordano U., Giovannini T., Menozzi C., Bloise R., Crotti L., Terreni L., Schwartz P.J. Clinical and genetic heterogeneity of right bundle branch block and ST-segment elevation syndrome: A prospective evaluation of 52 families. *Circulation* 2000; 102(20): 2509–2515.
20. Brugada J., Brugada R., Antzelevitch C., Towbin J., Nademanee K., Brugada P. Long-term follow-up of individuals with the electrocardiographic pattern of right bundle-branch block and ST-segment elevation in precordial leads V1 to V3. *Circulation* 2002; 105(1): 73–78.
21. Tester D.J., Spoon D.B., Valdivia H.H., Makielski J.C., Ackerman M.J. Targeted mutational analysis of the RyR2-encoded cardiac ryanodine receptor in sudden unexplained death: a molecular autopsy of 49 medical examiner/coroner's cases. *Mayo Clin. Proc.* 2004; 79(11): 1380–1384.
22. Ackerman M.J., Tester D.J., Jones G.S., Will M.L., Burrow C.R., Curran M.E. Ethnic differences in cardiac potassium channel variants implications for genetic susceptibility to sudden cardiac death and genetic testing for congenital long QT syndrome. *Mayo Clin. Proc.* 2003; 78(12): 1479–1487.
23. Albert C.M., Nam E.G., Rimm E.B., Jin H.W., Hajjar R.J., Hunter D.J., MacRae C.A., Ellinor P.T. Cardiac sodium channel gene variants and sudden cardiac death in women. *Circulation* 2008; 117(1): 16–23.
24. Basso C., Carturan E., Pilichou K., Rizzo S., Corrado D., Thiene G. Sudden cardiac death with normal heart: molecular autopsy. *Cardiovasc. Pathol.* 2010; 19(6): 321–325, doi: 10.1016/j.carpath.2010.02.003.
25. Nilsson L., Farahmand B.Y., Persson P.G., Thiblin I., Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353(9156): 888–893.
26. Cockerell O.C. The mortality of epilepsy. *Curr. Opin. Neurol.* 1996; 9(2): 93–96.
27. Annegers J.F. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997; 38(11 Suppl.): S9–12, doi: 10.1111/j.1528-1157.1997.tb06137.x.
28. Doble S.N., Thomas S.V. Sudden unexpected death in epilepsy. *Indian J. Med. Res.* 2017; 145(6): 738–745, doi: 10.4103/ijmr.IJMR_548_17.
29. Allen L.A., Harper R.M., Kumar R., Guye M., Ogren J.A., Lhatoo S.D., Lemieux L., Scott C.A., Vos S.B., Rani S., Diehl B. Dysfunctional brain networking among autonomic regulatory structures in temporal lobe epilepsy patients at high risk of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front. Neurol.* 2017; 8: 544, doi: 10.3389/fneur.2017.00544.
30. Téllez-Zenteno J.F., Ronquillo L.H., Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res.* 2005; 65(1–2): 101–115.
31. Ficker D.M. Sudden unexplained death and injury in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl. 2: S7–S12.
32. Langan Y., Nashef L., Sander J.W. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005; 64(7): 1131–1133.
33. Walczak T.S., Leppik I.E., D'Amelio M., Rarick J., So E., Ahman P., Ruggles K., Cascino G.D., Annegers J.F., Hauser W.A. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001; 56(4): 519–525.
34. Ryvlin P., Montavont A., Kahane P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr. Opin. Neurol.* 2006; 19(2): 194–199.
35. Langan Y., Sander J.W. Sudden unexpected death in patients with epilepsy. Definition, epidemiology and therapeutic implications. *CNS Drugs* 2000; 13(5): 337–349.
36. Timmings P.L. Sudden unexpected death in epilepsy: is carbamazepine implicated? *Seizure* 1998; 7(4): 289–291.
37. Walczak T. Do antiepileptic drugs play a role in sudden unexpected death in epilepsy? *Drug Saf.* 2003; 26(10): 673–683.
38. Aurlin D., Taubøll E., Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol. Scand.* 2007; 115(3): 199–203.
39. Aurlin D., Leren T.P., Taubøll E., Gjerstad L. New SCN5A mutation in a SUDEP victim with idiopathic epilepsy. *Seizure* 2009; 18(2): 158–160, doi: 10.1016/j.seizure.2008.07.008.
40. Leestma J.E., Annegers J.F., Brodie M.J., Brown S., Schraeder P., Siscovick D., Wannamaker B.B., Tennis P.S., Cierpial M.A., Earl N.L. Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997; 38(1): 47–55.
41. Stavem K., Guldvog B. Long-term survival after epilepsy surgery compared with matched epilepsy controls and the general population. *Epilepsy Res.* 2005; 63(1): 67–75.
42. Vickrey B.G., Hays R.D., Rausch R., Engel J. Jr, Visscher B.R., Ary C.M., Rogers W.H., Brook R.H. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995; 346(8988): 1445–1449.
43. Sperling M.R., Harris A., Nei M., Liporace J.D., O'Connor M.J. Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005; 46(Suppl. 11): 49–53.
44. Rufo-Campos M. Mortality in epilepsies. *Rev. Neurol.* 2000; 30 Suppl. 1: S110–114.



45. Earnest M.P., Thomas G.E., Eden R.A., Hossack K.F. The sudden unexplained death syndrome in epilepsy: dermatographic, clinical, and postmortem features. *Epilepsia* 1992; 33(2): 310–316.
46. Li L.M., Roche J., Sander J.W. Ictal ECG changes in temporal lobe epilepsy. *Arq. Neuropsiquiatr.* 1995; 53(3-B): 619–624.
47. Blumhardt L.D., Smith P.E., Owen L. Electrocardiographic accompaniments of temporal lobe epileptic seizures. *Lancet* 1986; 1(8489): 1051–1056.
48. Davis A.M., Natelson B.H. Brain-heart interactions. The neurocardiology of arrhythmia and sudden cardiac death. *Tex. Heart Inst. J.* 1993; 20(3): 158–169.
49. Tokgözoğlu S.L., Batur M.K., Topçuoğlu M.A., Saribas O., Kes S., Oto A. Effects of stroke localization on cardiac autonomic balance and sudden death. *Stroke* 1999; 30(7): 1307–1311.
50. Shanlin R.J., Sole M.J., Rahimifar M., Tator C.H., Factor S.M. Increased intracranial pressure elicits hypertension, increased sympathetic activity, electrocardiographic abnormalities and myocardial damage in rats. *J. Am. Coll. Cardiol.* 1988; 12(3): 727–736.
51. Garaizar C. Sudden unexpected and unexplained death in epilepsy. *Rev. Neurol.* 2000; 31(5): 436–441.
52. Tigarán S., Rasmussen V., Dam M., Pedersen S., Høgenhaven H., Friberg B. ECG changes in epilepsy patients. *Acta Neurol. Scand.* 1997; 96(2): 72–75.
53. Opeskin K., Thomas A., Berkovic S.F. Does cardiac conduction pathology contribute to sudden unexpected death in epilepsy? *Epilepsy Res.* 2000; 40(1): 17–24.
54. Cheung R.T., Hachinski V. The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch. Neurol.* 2000; 57(12): 1685–1688.
55. Nei M., Ho R.T., Abou-Khalil B.W., Drislane F.W., Liporace J., Romeo A., Sperling M.R. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45(5): 338–345.
56. Heron S.E., Scheffer I.E., Berkovic S.F., Dibbens L.M., Mulley J.C. Channelopathies in idiopathic epilepsy. *Neurotherapeutics* 2007; 4(2): 295–304.