

DECESUL SUBIT, NEAȘTEPTAT, ÎN CAZURI DE EPILEPSIE. TANATOGENEZĂ ȘI PROFILAXIE

Sudden death, unexpected in cases of epilepsy. Thanatogenesis and prophylaxis.

Conf. Dr. L. Hecser, Dr. H. Jung, Dr. Katalin Palfi Siklodi, Dr. Anamaria Murariu
Institutul de Medicină Legală, Târgu Mureș

REZUMAT

Fiziopatologia morții subite, neașteptate, în epilepsie, a fost precizată treptat în ultimii 15 ani, cu dovezi acumulate că asemenea decese rezultă direct din apariția convulsiilor, în special, convulsiilor tonico-clonice generalizate. Deși rolul respectiv al disfuncțiilor cardiace și respiratorii fatale rămâne neclar, datele recente sugerează că aritmiile critice cu risc ridicat apar într-o proporție mai mare la pacienți cu epilepsie refractată decât s-a crezut înainte și poate deveni astfel cauza primară pentru moartea subită, neașteptată în epilepsie. În același timp, modul cel mai eficient de prevenire a morții subite, neașteptate, în epilepsie, poate fi supravegherea în timpul nopții a pacienților cu epilepsie refractată.

Cuvinte cheie: moarte subită neașteptată, tanatogeneză, profilaxie

ABSTRACT

The pathophysiology of sudden unexpected death in epilepsy has been progressively unraveled during the last 15 years, with accumulating evidence those such deaths directly results from the occurrence of seizures, in particular generalized tonic-clonic seizures. Through the respective role of seizure-induced respiratory and cardiac fatal dysfunctions remains uncertain, recent data suggest that high-risk ictal arrhythmias occur in a much greater proportion of patients with refractory epilepsy than previously thought, and might thus represent the leading cause of sudden unexpected death in epilepsy. Meanwhile, the most effective way to prevent sudden unexpected death in epilepsy may be the supervision at night of patients with refractory epilepsy.

Key words: epilepsy, sudden unexpected death, thanatogenesis, prevention

INTRODUCERE

Moartea subită, neașteptată, la bolnavi în stările convulsive tonico-clonice – epilepsie (moarte subită, neașteptată-epileptică – MSN-EP), reprezintă cauza principală a mortalității în cazul tinerilor cu epilepsie rezistentă la medicamente. Este definită prin criterii precise care au fost aprobate în 1997 de un consiliu de experți (1). Criteriile pentru MSN-EP definită sau cu probabilitate ridicată sunt următoarele: pacientul a avut epilepsie, a decedat subit în stadiu benign, fiind într-o stare rezonabilă de sănătate, fără o cauză evidentă a decesului în afară de aritmie cardiacă subită, excluzând astfel *status epilepticus*, trauma cauzată de stările convulsive tonico-clonice și înec (1).

O metaanaliză recentă a apariției MSN-EP și a factorilor de risc (2) a identificat 29 de serii care au furnizat informații suficiente pentru a evalua apariția

anuală. Ultima varia între 0 și 9/1000, în funcție de populația studiată. Incidența cea mai scăzută a fost raportată la grupuri de copii neselectați, la care apariția anuală a MSN-EP a fost între 0 și 0.2/1000 (2,3). Totuși, două studii adiționale au raportat recent cifre ușor mai ridicate de 0.43 și 0.69/1000. O apariție relativ scăzută a MSN-EP a fost găsită, de asemenea, în evidența legală și în registrele cu studii privind epilepsia și în registrele de anchete cu valori între 0 și 2.5/1000 (2). Media anuală de apariție a MSN-EP la toate populațiile cu risc scăzut menționate mai sus a fost de 0.3/1000 (2). Dimpotrivă, valorile observate la serii de pacienți care suferă de epilepsie refractată, retardare mentală sau care au frecventat clinici pentru epilepsie ori centre sanitare, variau între 1.2 și 9/1000, media fiind de 3.6/1000 (2). Prin urmare, într-o revizie care a extras date de la toate seriile de epilepsii rezistente la medicamente care oferă cifre detaliate de MSN-EP

și pacient-ani de tratament, s-a descoperit un total de 154 cazuri de MSN-EP a 41439 persoane-ani, rezultând o medie anuală de apariție a MSN-EP de 3.7/1000 (4).

FIZIOPATOLOGIE ȘI FACTORII DE RISC AI MSN-EP

Precizarea mecanismelor MSN-EP rezultă din mai multe surse de dovezi, inclusiv observarea unor asemenea decese și a posibililor factori de precipitare, a descoperirilor patologice postmortem, a modelelor experimentale de MSN-EP, demonstrarea disfuncțiilor cardiace sau respiratorii severe legate de atac și factorii de risc identificați în studii caz-control sau studii contingent. Descoperirile originale recente și reviziile sistematice s-au concentrat asupra apariției asistoliei critice și a factorilor de risc pentru MSN-EP (2, 5, 6, 7, 8). De altfel, abordarea mecanismelor și principiile profilactice sunt recente (9).

MSN-EP în caz de epilepsie, ca o complicație directă a stării convulsive

Printre cazurile rare de MSN-EP, majoritatea pacienților s-au dovedit a suferi de o stare convulsivă generalizată sau parțială, chiar înainte de deces, sugerând o disfuncție cardiacă sau respiratorie legată de o stare convulsivă tonico-clonică (8,10). Prin urmare, o apariție ridicată a shock-proteinei HSP-40 a fost observată în neuronii din hipocamp la pacienții cu MSN-EP, dar nu și la aceia care au suferit deces cardiac subit, sugerând apariția unei crize epileptice chiar înainte de MSN-EP (11). De asemenea, această opinie este susținută indirect de către asocierea raportată între riscul la MSN-EP și tipul frecvenței stărilor convulsive tonico-clinice (8,10,12).

MSN-EP în caz de epilepsie, ca rezultat al unei disfuncții respiratorii induse de stare convulsivă epileptică

O incidență importantă de cazuri de MSN-EP poate rezulta din disfuncție respiratorie indusă de convulsie tonico-clonică, conform descrierii clinice a unor cazuri de MSN-EP asistate, a precizărilor patologice la pacienți cu MSN-EP și a hipoventilației și apneei centrale demonstrate pe animale (oi) abordate ca model pentru deces subit epileptic (13,14,15,16). Atât apneea centrală, cât și cea obstructivă pot apărea în timpul unei convulsii tonico-clinice sau imediat după acest proces. Apneea obstructivă va complica de obicei convulsii

tonico-clinice generalizate (CTCG), în timp ce apneea centrală poate apărea atât în timpul stării tonico-clinice generalizate, cât și în timpul celei parțiale (15).

MSN-EP ca rezultat al unei disfuncții cardiace induse de convulsii tonico-clinice

O serie de anomalii cardiace intercritice în timpul stării convulsive clonico-tonice și postmortem sunt răspunzătoare pentru posibilitatea evoluției la MSN-EP cardiogenă indusă de convulsia tonico-clonică. Dovada cea mai convingătoare derivă din observarea aritmiilor în timpul convulsiei și în special asistola în timpul crizei epileptice (6). Totuși, până în prezent, apariția asistoliei ictale la pacienții care trec prin monitorizare cu video-encefalograma pe termen lung a fost considerată a fi foarte scăzută, variind între 3,4-4/1000 de pacienți în două grupe mari de pacienți de 589 și respectiv 1244 de persoane (17,18). Această viziune a fost modificată dramatic de un studiu de perspectivă, de termen lung al ECG făcut pe o serie de 20 de pacienți cu epilepsie parțial refractară, care au primit un aparat implantat de înregistrare a fluctuațiilor (6). Acești 20 de pacienți au avut o medie de vârstă de 40 de ani (vârsta 24-56) și nu prezentau nici o boală cardiacă sau anormalitate la examinarea cardiologică de rutină și 12-lead ECG. Au fost monitorizate un total de 220000 de ore petrecute cu pacienții în mai mult de 24 de luni, pe durata cărora au fost consemnate 377 de înregistrări ECG în timpul convulsiei. Trei pacienți (15%) au suferit un episod de sistolă de acces, posibil fatală, de cel puțin 5 secunde, ducând la o inserare permanentă de pacemaker. Deși această incidență surprinzător de ridicată de asistolă de acces pare a fi, la prima vedere, într-o contradicție impresionantă cu cele raportate în seriile de monitorizare video-ECG menționate mai sus, ea este, de fapt, consecvența în observațiile următoare. Asistola de acces nu a apărut în timpul fiecărei convulsii înregistrată, ci mai degrabă după 8, 23 și 30 de convulsii tonico-clinice fără asistolă, și o durată de monitorizare de 28, 60 și 162 de zile (8). Asemenea evenimente pot fi astfel omise într-o perioadă de 1-2 săptămâni de monitorizare îndelungată video-ECG. Mai mult, luând în considerare incidența de asistolă de acces per pacient-zile de monitorizare, au fost 4 evenimente per 9167 pacienți-zile (6), o sumă care este de fapt mai scăzută decât cea calculată la seria cea mai mare de monitorizare video-ECG (11 evenimente/12440 de pacienți-zile) (18). Astfel, asistolia ictală poate să apară ocazional la o proporție mai mare de pacienți cu epilepsie refractară decât s-a

crezut inițial. Totuși, riscul ca acești pacienți să sufere în cele din urmă de MSN-EP cardiogenă, nu se cunoaște în momentul de față. Din cauza acestei incertitudini, se recomandă cu obiectivitate o inserție permanentă de pacemaker la fiecare pacient care dă dovada privind asistolia de „criză”. Observațiile de mai sus ridică, de asemenea, o problemă dificilă și încă nerezolvată: ce eforturi trebuie făcute pentru a detecta aritmiile posibil fatale la populația generală de pacienți cu epilepsie refractară (9).

Alte anomalii cardiace, inclusiv ischemia miocardică, prelungirea-QT indusă de convulsii tonico-clonice și schimbările intercritice în variabilitatea ritmului cardiac au fost descrise la pacienți cu epilepsie (19, 20, 21, 22, 23), dar contribuția acestora la MSN-EP rămâne a fi determinată.

FACTORII DE RISC PENTRU MSN-EP ÎN CAZ DE EPILEPSIE

O mare varietate de factori de risc pentru MSN-EP au fost raportați folosind surse variate de populații și tipuri de control al cazurilor sau studii de grup (2, 5). Se va concentra asupra factorilor cei mai relevanți cu privire la fiziopatologie și strategia de tratament.

Impactul medicamentelor antiepileptice (MAE) la riscul față de MSN-EP a fost analizat din mai multe unghiuri: câteva serii au sugerat schimbări MAE mai frecvente sau doze MAE sub-optimale în momentul decesului MSN-EP al pacienților (9,12), dar o serie de studii controlate pe caz au eșuat în a confirma aceste descoperiri sau în a detecta o diferență în răspunsul la tratamentul cu MAE la pacienții epileptici MSN-EP sau fără MSN-EP (9,10). Efectul secundar aritmogen posibil al *carbamazepinei* a fost suspectat, de asemenea, a contribui la riscul pentru MSN-EP (8), în special atunci când este asociat cu niveluri ridicate de plasmă peste 40 mmol/l (9), dar această problemă rămâne, de asemenea, de dezbătut (12). În final, mai multe studii (8, 12, 24, 25) au raportat o asociere între MSN-EP și un număr mai mare de MAE prescrise anterior sau concomitent, o descoperire care poate reflecta alternativ efecte secundare cardiace putative ale MAE sau impactul unei epilepsii mai severe. Conform ultimei ipoteze, MSN-EP pare a fi asociată cu frecvența ridicată de convulsii tonico-clonice (8, 10, 12). Tipul convulsiei are impact, de asemenea, asupra riscului la MSN-EP, cu risc mai mare la pacienții cu CTCG (8, 10).

Studiul control de caz cel mai recent și cel mai mare pentru MSN-EP demonstrează multe dintre problemele de mai sus și permite concluzii mai

practice (8). În acest sens, 154 de pacienți cu diagnosticul de MSN-EP confirmat patologic au fost comparați și 16 pacienți vii, cu epilepsie, în raport cu vârsta și zona geografică. Analiza retrospectivă a regresiei logistice limitate a demonstrat că un trecut cu CTCG, frecvență ridicată de CTCG în timpul a trei luni anterioare, folosirea curentă de carbamazepine și folosirea de mai mult de 4 MAE (dar nu politerapie curentă), au fost factori independenți de risc pentru MSN-EP (8), accentuând complexitatea relației dintre tratamentul antiepileptic și MSN-EP și posibilitatea pentru rezultate discordante în literatură.

Un alt studiu recent (9) a comparat datele EKG intercritice, critice și postcritice de la 21 de pacienți cu MSN-EP și 43 de pacienți consecutivi cu convulsii refractare parțiale. Pacienții cu MSN-EP au arătat ritm cardiac critic maxim, semnificativ mai ridicat decât ceilalți pacienți, sugerând stimulare autonomă indusă de atac, mai ridicată (9). Această diferență la ritmul cardiac critic maxim a fost și mai pronunțată în timpul convulsiilor tonico-clonice apărute în somn, care au fost, de asemenea, mai frecvente la pacienții cu MSN-EP (9).

PROFILAXIA MSN-EP ÎN CAZ DE EPILEPSIE

La un control clinic la câteva sute de decese legate de epilepsie, raportate de Ryvlin și colab. (26), s-a estimat că 39% din asemenea decese la adulți și 59% la copii ar putea fi evitate prin îngrijire-terapie corespunzătoare. Totuși, această estimare a fost bazată pe presupuneri discutabile privind impactul teoretic al strategiilor de diagnostic și de terapie, așa cum au fost ilustrate strategii încă neclare privind corelația dintre MSN-EP și tratamentul cu MAE. Similar, impactul operațiilor epilepsiei cu risc de MSN-EP rămâne controversat (26).

DECES ȘI DECES SUBIT NEAȘTEPTAT ÎN CAZ DE EPILEPSIE DUPĂ OPERAȚIE PENTRU DIAGNOSTICUL DE EPILEPSIE ÎN RELAȚIE CU REZULTATUL CONVULSIILOR DUPĂ OPERAȚIE

Mai multe studii au comparat incidența de mortalitate la pacienții cu și fără convulsii tonico-clonice postoperatorii, după operație pentru epilepsie (27, 28, 29, 30). Două dintre aceste studii nu au putut arăta nici o diferență a ratei de decese între pacienții vindecați și cei nevindecați de operație, dar concluzia lor a fost amânată de faptul că rezultatul convulsiilor tonico-clonice a fost apreciat la numai 2 ani după operație, în timp ce datele

despre mortalitate acoperă o perioadă mai mare de urmărire (29, 30). Astfel, o incidență necunoscută de pacienți cu convulsii tonico-clonice recurente în momentul ultimului control ar fi putut fi clasificată greșit ca fără convulsii, bazat pe evaluarea lor la 2 ani după operație (29, 30). În contrast cu studiile anterioare, două grupuri din SUA au găsit incidență de deces semnificativ mai redusă la pacienții vindecați prin operația lobului temporal în comparație cu aceia la care aceeași procedură chirurgicală a eșuat (27, 28). Aceste rezultate au sugerat că operația epilepsiei la lobul temporal (ELT) a redus în mod dramatic riscul la MSN-EP în subgrupa de pacienți fără convulsii, cu condiția ca și riscul la MSN-EP înainte de operație să fie comparabil cu acela al pacienților care au suferit convulsii tonico-clonice recurente după operație. Această ultimă premisă majoră este provocată, totuși, de observația că prognosticul clinic al eșecului operației chirurgicale la ELT, printre care, CTCG (9, 26), pot fi, de asemenea, și factori de risc pentru MSN-EP (8,10). Prin urmare, într-un studiu recent pe 21 de pacienți cu ELT care au fost supuși unei evaluări detaliate cu ECG de 24 de ore înainte de a trece prin operație pentru epilepsie, variabilitatea ritmului cardiac înainte de operație a fost găsită a fi asociată cu rezultatul convulsiilor tonico-clonice după operație, cu valori semnificativ mai reduse la pacienții cu rezultat slab (23). Variabilitatea redusă a ritmului cardiac este un factor de risc cunoscut pentru deces subit la pacienții fără epilepsie (9). Astfel, există o posibilitate ca majoritatea poverii MSN-EP înainte de operație observată la ELT refractară o poartă pacienții care în cele din urmă nu vor face față operației lobului temporal, în timp ce aceia care pot fi vindecați pot prezenta risc scăzut privind MSN-EP, chiar și înainte de operație (26).

INCIDENȚELE DE MORTALITATE LA PACIENȚII CU EPILEPSIE REFRACTARĂ TRATAȚI CHIRURGICAL VERSUS MEDICAL

În patru studii, s-au comparat grupuri de pacienți cu epilepsie rezistentă la medicamente, tratați chirurgical și medical (29, 30, 31, 32). Trei studii nu au putut demonstra vreo diferență la mortalitate între pacienții care au fost supuși operației și aceia care nu au fost supuși unei operații (29, 30, 31), în timp ce o singură serie (32) a raportat o incidență semnificativ mai scăzută de deces la pacienții care au fost supuși operației în comparație cu aceia care au fost tratați medical. Totuși, această ultimă precizare, poate fi explicată în parte prin diferențele

dintre tipul de epilepsie la cele două populații, și frecvența mai mare a convulsiilor la început la pacienții care nu au fost operați (61). În studiul efectuat de Stavem și Guldvog (30), în care nu s-a putut detecta nici o diferență între pacienții tratați chirurgical și cei tratați medical, grupul cel din urmă a fost ajustat mai cu grijă la pacienții care au fost supuși operației, în ceea ce privește vârsta, genul, timpul internării în centrul pentru epilepsie și tipul convulsiei. Totuși, frecvența convulsiilor la început a fost semnificativ mai ridicată și durata epilepsiei mai mică în grupul pentru operație chirurgicală (29).

REZULTATUL INTERVENȚIEI CHIRURGICALE ÎN EPILEPSIE ȘI MSN-EP: O CONEXIUNE PERISYLVIANĂ

În prezent, datele disponibile nu permit finalizarea unor concluzii ferme cu privire la impactul operației în caz de epilepsie privind riscul MSN-EP, iar studiile următoare sunt mandatate a avea o mai bună evaluare a rolului unor factori care pot crea confuzie, inclusiv diferențele înainte de operație între candidații chirurgicali excelenți sau slabi. Această problemă rămâne totuși dificil de abordat fără o mai bună înțelegere a cauzelor care stau la baza eșecurilor chirurgicale la epilepsie, în special la ELT. Conceptul de epilepsie plus-temporală oferă un cadru original de abordare a acestei probleme, în relație cu mecanismele MSN-EP (33). Epilepsia plus-temporală se referă la o zonă epileptogenă care cuprinde, în primul rând, lobul temporal, dar se extinde peste limita unei rezecții standard, manifestând astfel rezonanță electro-clinică și magnetică, arătând trăsături foarte sugestive de ELT, incluzând semne de scleroză ale hipocâmpului, în timp ce nu răspunde la lobectomie temporală anterioară (33). Regiunea perisylviană este des implicată în această formă de epilepsie (9), incluzând două structuri ale creierului care pot juca un rol important în fiziopatologia MSN-EP – insula și cortexul frontal. Stimularea electrică a cortexului precentral s-a dovedit a soliciita apnee la pacienții cu epilepsie (34), în timp ce stimularea în cortexul insular pare a promova deces subit cerebral (35). În ciuda indicațiilor clare conform cărora cortexul insular reglează funcția cardiovasculară la animale și la oameni, totuși, sunt disponibile puține date cu privire la implicația sa în aritmii critice severe sau MSN-EP (9, 18, 36). Acest lucru poate rezulta din numărul limitat de pacienți la care a fost investigată *insula* în timpul monitorizării EEG invazive (9, 26).

Din acest punct de vedere este interesant de notat că unul din trei pacienți raportați recent cu convulsii hipermotorii nocturne de origine insulară (26), au decedat în cele din urmă de MSN-EP (36).

PROFILAXIA MSN-EP NECORELATĂ CU TERAPIE

În profilaxia MSN-EP se pot folosi și alte acțiuni în afară de cele medicale sau chirurgicale. În particular, s-a arătat recent că supravegherea noptea a fost asociată cu risc semnificativ mai scăzut pentru MSN-EP (8). Supravegherea a inclus prezența în dormitor a unei persoane cu inteligență normală, cu vârsta de cel puțin 10 ani, sau folosirea de precauții speciale cum ar fi verificări regulate pe durata nopții sau folosirea unui dispozitiv de auscultare (8).

În această tematică, fiziopatologia MSN-EP a fost precizată treptat în ultimii 15 ani, cu dovezi acumulate că asemenea decese rezultă direct din apariția convulsiilor tonico-clonice, în special epileptice. Deși rolul respectiv al disfuncțiilor cardiace și respiratorii fatale rămâne neclar, datele recente sugerează că aritmiile critice cu risc ridicat apar într-o

proporție mult mai mare la pacienți cu epilepsie refractară decât s-a crezut înainte și pot astfel deveni cauza primară pentru MSN-EP. Această precizare importantă ridică o serie de probleme nerezolvate privind următoarele: eforturile care ar trebui dezvoltate pentru a detecta aritmiile în timpul accesului posibil fatal la pacienții cu epilepsie rezistentă la medicamente; posibilele efecte aritmogene secundare ale MAE, în special a *carbamazepinei*; și rolul structurilor creierului care sunt implicate în reglarea cardiovasculară, în special cortexul insular. Ultimele două probleme complice, de asemenea, evaluarea strategiilor terapeutice medicale și chirurgicale corespunzătoare pentru a preveni MSN-EP, în asemenea măsură încât nu a apărut nici o recomandare clară în literatura de specialitate. Într-adevăr, impactul unui management agresiv al MAE și al operației pentru epilepsie în cazul riscului pentru MSN-EP rămâne controversat și necesită evaluări ulterioare. În același timp, modul cel mai eficient de prevenire a MSN-EP poate fi supravegherea pe timpul nopții a pacienților cu epilepsie refractară (9, 26).

BIBLIOGRAFIE

1. Leestma JE, Annegers JF, Brodie MJ, et al – Sudden unexplained death in epilepsy: observations from a large clinical development program. *Epilepsia* 1997; 38:47-55.
2. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S – Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 2005; 65:101-115.
3. Camfield P, Camfield C – Sudden unexpected death in people with epilepsy: a pediatric perspective. *Semin Pediatr Neurol* 2005; 12:10-14.
4. Ryvlin P, Kahane P – Does epilepsy surgery lower the mortality of drug-resistant epilepsy? *Epilepsy Res* 2003; 56:105-120.
5. Tomson T, Beghi E, Sundqvist A, Johannessen SI – Medical risks in epilepsy: a review with focus on physical injuries, mortality, traffic accidents and their prevention. *Epilepsia* 2005; 46(suppl.11):54-61.
6. Rugg-Gunn FJ, Simister RJ, Squirrell M, et al – Cardiac arrhythmias in focal epilepsy: a prospective long-term study. *Lancet* 2004; 364:2212-2219.
7. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, et al – EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia* 2004; 45:338-345.
8. Langan Y, Nashef L, Sander JW – Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005; 64:1131-1133.
9. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P – Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr Opin Neurol* 2006; 19:194-195.
10. Opekin K, Harvey AS, Corder SM, Berkovic SF – Sudden unexpected death in epilepsy in Victoria. *J Clin Neurosci* 2000; 7:34-37.
11. Thom M, Seetah S, Sisodiya S, et al – Sudden and unexpected death in epilepsy (SUDEP): evidence of acute neuronal injury using HSP-70 and c-Jun immunohistochemistry. *Neuropathol Appl Neurobiol* 2003; 29:132-143.
12. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, et al – Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353:888-893.
13. Terrence CF, Rao GR, Perper JA – Neurogenic pulmonary edema in unexpected unexplained death in epileptic patients. *Ann Neurol* 1981; 9:458-464.
14. Singh B, al-Shahwan A, al-Deeb SM – Partial seizures presenting as life-threatening apnea. *Epilepsia* 1993; 34:901-903.
15. Nashef L, Walker F, Allen P, et al – Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60:297-300.
16. So EL, Sam MC, Langerlund TL – Postictal central apnea as a cause of SUDEP: evidence from near-SUDEP incident. *Epilepsia* 2000; 41:1494-1497.
17. Scott CA, Fish DR – Cardiac asystole in partial seizures. *Epileptic Disord* 2000; 2:89-92.
18. Rocamora R, Kurthen M, Lickfett L, et al – Cardiac asystole in epilepsy: clinical and neurophysiologic features. *Epilepsia* 2003; 44:179-185.
19. Nei M, Ho RT, Sperling MR – EKG abnormalities during partial seizures in refractory epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41:542-548.
20. Tigarar S, Molgaard H, McClelland R, et al – Evidence of cardiac ischemia during seizures in drug refractory epilepsy patients. *Neurology* 2003; 60:492-495.
21. Hiltz MJ, Platsch G, Druschky K, et al – Outcome of epilepsy surgery correlates with sympathetic modulation and neuroimaging of the heart. *J Neurol Sci* 2003; 216:153-162.
22. Evrengul H, Tanriverdi H, Dursunoglu D, et al – Time and frequency domain analysis of heart rate variability in patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2005; 63:131-139.
23. Persson H, Kumlien E, Ericson M, Tomson T – Preoperative heart rate variability in relation to surgery outcome in refractory epilepsy. *Neurology* 2005; 65:1021-1025.
24. Racoosin JA, Feeny J, Burkhart G, Boehm G – Mortality in antiepileptic drug development programs. *Neurology* 2001; 56:514-519.
25. Nilsson L, Bergman U, Diwan V, et al – Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia* 2001; 42:667-673.
26. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P – The impact of epilepsy surgery on mortality. *Epileptic Disord* 2005; 7(suppl.1):39-46.

27. **Sperling MR, Harris A, Nei M, et al** – Mortality after epilepsy surgery. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl.11):49-53.
28. **Salanova V, Markand O, Worth R** – Temporal lobe epilepsy: analysis of failures and the role of reoperation. *Acta Neurol Scand* 2005; 111:126-133.
29. **Nilsson L, Ahibom A, Farahmand BY, Tomson T** – Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2003; 44:575-581.
30. **Stawem K, Guldvog B** – Long-term survival after epilepsy surgery compared with matched epilepsy controls and the general population. *Epilepsy Res* 2005; 63:67-75.
31. **Guldvog B, Loyning Y, Hauglie-Hanssen E, et al** – Surgical versus medical treatment for epilepsy. I: Outcome related to survival, seizures, and neurologic deficit. *Epilepsia* 1991; 32:375-388.
32. **Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, et al** – Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995; 346:1445-1449.
33. **Ryvlin P, Kahane P** – The hidden causes of surgery-resistant temporal lobe epilepsy: extratemporal or temporal plus? *Curr Opin Neurol* 2005; 18:125-127.
34. **Ryvlin P** – Beyond pharmacotherapy: surgical management. *Epilepsia* 2003; 44(supp.5):23-28.
35. **Cheung RT, Hachinski V** – The insula and cerebrogenic sudden death. *Arch Neurol* 2000; 57:1685-1688.
36. **Seeck M, Zaim S, Chaves-Virscher V, et al** – Ictal bradycardia in a young child with focal cortical dysplasia in the right insular cortex. *Eur J Paediatr Neurol* 2003; 7:177-181.