



# Otonom Semptomlu Nöbetler ve Epilepside Beklenmeyen Ani Ölümler (SUDEP)

## *Seizures with Autonomic Symptoms and Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP)*

© Rabia Gökçen Gözübatık Çelik<sup>1</sup>, © Çiğdem Özkara<sup>2</sup>

<sup>1</sup>İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

<sup>2</sup>Cerrahpaşa Tıp Fakültesi, Nöroloji Anabilim Dalı, İstanbul, Türkiye

### Öz

Otonom sinir sistemi bilinçli kontrolün olmadığı bir sistemdir. Sempatik ve parasempatik olmak üzere iki bölümden oluşur. Santral sinir sisteminde otonom sistemden sorumlu ana merkez hipotalamustur. Otonom nöbet semiyolojisinde rol alan diğer anatomik yapılar singulat girus, amigdala, paraventriküler nükleustur. Otonom epilepsilerin fizyopatolojisinde yer alan santral otonom ağ non-dominant hemisferde temsil edilirken otonom bulgular temporal ve insuler lob epilepsilerde sıktır. Hastalarda klinik olarak; kan basıncı değişiklikleri, kalp ritim bozuklukları (taşikardi, bradikardi, aritmi, asistoli), solunumsal değişiklikler (apne, hipopne, bradipne), tükürük artışı, kusma/öğürme, pilo-ereksiyon, terleme artışı, midriazis/miyozis, tükürme, acil miksiyon, su içme, genital otomatizm, barsak motilite bozuklukları nöbet öncesi/sırası/ve sonrasında görülebilen otonom semptomlardır; temporal lob epilepsisinde daha sıktır. Otonom nöbetli hastaların ani ölüm riski de diğer epilepsi hastalarına göre daha fazladır. Epilepside ani beklenmedik ölüm (SUDEP); epilepsi hastasında boğulma, travma ve status epileptikus dışlandıktan sonra; ani, beklenmedik, görgü tanığı ya da ölüm sırasında nöbet kanıtı olsun olmasın meydana gelen; postmortem incelemelerde ölüme neden olan yapısal veya toksik bir sebep saptanmayan ölüm olarak tanımlanır; epilepsideki ölümlerin %17'sinden sorumludur. SUDEP'nin etiolojisinde; altta yatan postiktal kardiyorespiratuvar disfonksiyon olduğu öne sürülür. Ani ölüm riski için SpO<sub>2</sub> eşik değerinin %80-86 olduğu bildirilirken, iktal olaylar, otonom sistemin kronik aktivasyonu nedeniyle ölümcül aritmileri tetiklerler. Özellikle uykuda olan jeneralize tonik klonik nöbetler, dirençli epilepsiler SUDEP ile ilgilendirilen risk faktörlerindedir. Kardiyorespiratuvar bulgulu otonom semptomlu nöbetlere bu risklere katkıda bulunabileceği açısından dikkat edilmelidir.

**Anahtar Kelimeler:** Otonom nöbetler, epilepsi, SUDEP

### Abstract

The autonomic nervous system, formerly the vegetative nervous system, is a division of the peripheral nervous system that supplies smooth muscle and glands, and thus influences the function of internal organs. The hypothalamus is the main center responsible for the autonomic functions in the central nervous system. Other anatomical structures can be listed as cingulate gyrus, amygdala, paraventricular nucleus. The central autonomic network involved in the pathophysiology of autonomous epilepsy is represented in the non-dominant hemisphere. Autonomic seizures are shown in temporal and insular lobe epilepsies commonly. Blood pressure changes, heart rhythm disturbances (tachycardia, bradycardia, arrhythmia, asystole), respiratory changes (apnea, hypopnea, bradypnea), salivation increase, vomiting/retching, pilo-erection, sweating increase, mydriasis/miosis, spitting, water drinking, genital automatism, intestinal motility disorders are clinical signs in autonomic epilepsy. SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) is defined as sudden, unexpected, nontraumatic, non-drowning death in an individual with epilepsy, witnessed or unwitnessed, in which post-mortem examination does not reveal an anatomical or toxicological cause of death. The vast majority of SUDEPs occur in the aftermath of a generalised tonic-clonic seizure. It's responsible for 17% of deaths in epileptic patients. Witnessed recorded SUDEP cases involve postictal cardiorespiratory dysfunction with failure of arousal. It is reported that the threshold value of SpO<sub>2</sub> is 80-86% for the risk of sudden death. While patients who have had seizures remotely and have had successful epilepsy surgeries also carry the SUDEP risk, the most important risk factor is a history of generalised tonic-clonic seizures.

**Keywords:** Autonomic seizures, epilepsy, SUDEP

**Yazışma Adresi/Address for Correspondence:** Dr. Rabia Gökçen Gözübatık Çelik, İstanbul Bakırköy Prof. Dr. Mazhar Osman Ruh Sağlığı ve Sinir Hastalıkları Eğitim ve Araştırma Hastanesi, Nöroloji Kliniği, İstanbul, Türkiye

Tel.: +90 554 937 00 87 E-posta: gokcen3@hotmail.com ORCID: orcid.org/0000-0002-8186-8703

**Geliş Tarihi/Received:** 22.10.2018 **Kabul Tarihi/Accepted:** 15.02.2019

©Telif Hakkı 2019 Türk Nöroloji Derneği  
Türk Nöroloji Dergisi, Galenos Yayınevi tarafından basılmıştır.

## Giriş

### Otonom Sistem ve Otonom Sistemin Serebral Fonksiyonu

Otonom sinir sistemi bilinçli bir kontrol olmaksızın insanın fizyolojik süreçlerini düzenleyen bir sistemdir. Sempatik ve parasempatik olmak üzere birbirine antagonist olarak çalışan iki sistemden oluşur. Sempatik ve parasempatik sistemin terminal nöronları gangliyonlardadır. Çok sayıda sinir hücresinden oluşan gangliyonlar merkezi sinir sisteminin dışında yer alırlar. İç organların çoğu hem sempatik hem de parasempatik liflerden innerve olabilir. Sempatik liflerin uyarılması kalbin atım sayısını ve atım hacmini artırır; barsak motilitesini azaltır, safra kesesi ile bronşları gevşetir ve sindirim kanalı sfinkterlerinde kontraksiyona sebep olurken parasempatik liflerin uyarılmasıyla vücut tam tersi bir etki gösterir.

Santral sinir sisteminde (SSS) otonom sistemden sorumlu ana merkez hipotalamustur. Hipotalamus, özellikle beyin sapı ve spinal korddaki alt otonomik merkezleri kontrol eden bir üst merkez olarak kabul edilir. Hipotalamus eksternal ve internal imputlardan, visseral ve ağrı afferentlerinden, humoral sinyallerden, sirkadiyen durumlardan, limbik sistem ve bu sistem aracılığıyla oluşan kognitif durumlardan alınan cevapları koordine eder. Nöroendokrin ve somatomotor sistem cevaplarının (sfinkter, respiratuvar motor nöronlar) kontrolü ile de vücut homeostazını sağlar.

Hipotalamusun ön kısmının uyarılmasıyla parasempatik cevaplar, arka kısmının uyarılması ile de sempatik yanıtlar ortaya çıkar. Vücut otonom sistemini oluşturan vazopressor, vazodilatatör, kardiyokseletör, kardiyodekaletör ve solunumsal alanlar beyinde retiküler formasyon içerisinde bulunurlar. Bu sistemler arasındaki ana kontrolün ise SSS'ye inen ve SSS'den çıkan yollar arasındaki bağlantılarla sağlandığı öne sürülmektedir. Bu bağlantıların ana kontrolünde görev alan nöronlar ise sempatik sistemin torakolumbar segmentinde ve parasempatik sistemin kraniosakral segmentinde bulunur (1).

Hipotalamus dışında da birçok santral bağlantı otonomik fonksiyonlarda rol oynar. Bunlar insular korteks, anterior singulat korteks, amigdala, preoptik alan, periaquaduktal alan, parabrakiyal nükleus, soliter yolun çekirdeği, ventrolateral medulla ve medullar raphe çekirdeği şeklinde özetlenebilir (Tablo 1) (1).

### Otonom Sistem ve Epilepsi

Epilepsi, uzun süreli ya da yaşam boyu tedaviyi gerektirebilen ve beyindeki sinir hücrelerinin artmış uyarılabilirliğinden kaynaklanan kronik nörolojik bir hastalıktır. Uluslararası Epilepsi Derneği, epilepsi nöbetini beyindeki nöronların aşırı ve eş zamanlı aktivitesine bağlı geçici belirti ve/veya bulgu olarak, epilepsiyi ise bu durumun nörobiyolojik, bilişsel, psikolojik ve sosyal sonuçları ile birlikte epileptik nöbetlere neden olabilen bir beyin bozukluğu şeklinde tanımlamıştır (2,3). Epilepsi nöbeti nöronların hipersenkron ve tekrarlayıcı aktivasyonu sonucunda hipereksitabilite oluşması esasına dayanır (4,5).

Nöbetler beyinde etkilenen bölgeyle ilişkili olarak farklı semiyolojik özellikler gösterirler. Bu derlemede otonom bulguların ön planda olduğu tabloların incelenmesi amaçlanmıştır.

Otonom nöbet semiyolojisinde rol alan anatomik yapılar genellikle singulat girus, amigdala, paraventricüler nükleus, lateral hipotalamustur. Otonomik bir nöbette kardiyovasküler, solunum, gastro-intestinal, kütanoz, pupillar, genital ve üriner sistemlerle ilişkili bulgular izlenebilir (6). Epilepsi hastalarında klinik olarak kan basıncı değişiklikleri, kalp ritim bozuklukları (taşikardi, bradikardi, aritmi, asistoli), solunumsal değişiklikler (apne, hipopne, bradipne), tükürük artışı, kusma/öğürme, pilo-ereksiyon, terleme artışı, midriazis ve miyozis, tükürme, acil miksiyon, su içme, barsak motilite bozuklukları nöbet öncesi/sırası/sonrasında görülebilen otonom semptomlardır (7,8)

Günümüzde fonksiyonel görüntüleme çalışmaları ile, beyinde birçok farklı özellikte ve donanımda network (ağlar) varlığı tespit edilmiş olup beyin bu ağlar aracılığıyla fonksiyonlarını yerine getirdiği anlaşılmaya başlanmıştır (9). Otonom epilepsilerin fizyopatolojisinde yer alan santral otonom ağ (network) ağırlıklı olarak non-dominant hemisferde temsil edilirken, otonom bulgular temporal lob epilepsisi (TLE) ve insular lob epilepsilerinde siktir (10).

### A. Kardiyopulmoner Sistem ve Otonom Epilepsi

Epilepsi hastalarındaki kardiyak ve pulmoner sistemle ilgili altta yatan mevcut patolojiler, nöbet sırasında daha da bozularak semptom oluşturabilir. Ancak genellikle hastalarda altta herhangi bir patoloji olmaksızın nöbet esnasında kardiyak aritmi, asistol, bradipne-apne, hiperventilasyon, kan basıncı değişiklikleri gibi otonom değişiklikler görülebilir (11).

Tablo 1. Otonom sinir sisteminin santral komponentleri

Anatomik yapılar	Fonksiyonları
İnsular korteks	Visseral ağrı sıcaklık hissi entegrasyonu
Anterior singulat korteks	Hedefe yönelik davranışları içeren otonomik cevapların modülasyonu
Amigdala	Duysal stimülasyon şiddetini ayarlama
Hipotalamusun preoptik alanı	Homeostaz, immünomodülasyonu sağlamak için endokrin ve davranışsal tepkileri entegre etme
Periaquaduktal gri madde	Otonom somatik ve ağrı modülasyonu için cevapları entegre etme
Parabrakiyal nükleus	Hipotalamus talamus ve amigdalaya somatik ve visseral girdileri gönderme
Solitar traktus çekirdeği	Tat ve visseral afferentleri kontrol etme ve diğer alanlara refleks cevap sağlama
Ventrolateral medulla	Kan basıncı ve solunum sisteminin vazomotor kontrolü
Medullar raphe	Ciltteki sempatik (vazokonstriksiyon) ve termoregulasyonun kontrolü

Epilepsi nöbetleri, sıklıkla kardiyak hastalıklar ve senkop (özellikle konvulzif senkop) gibi klinikte benzer özellik taşıyabilen hastalıklarla ayırıcı tanıya girer. Bu nedenle 1970'lerden itibaren bu benzerlikleri araştıran çalışmalar literatürde mevcuttur. Bu çalışmalardan birinde olası bir epilepsi tanısı olan ve nöroloji bölümüne başvuran hastaların %20'sinde kardiyak aritmi olduğu saptanmıştır (12).

Konvulzif senkop otonom disfonksiyona bağlı oluşan, klinikte sık karşılaşılan ve epilepsi nöbeti ile karışan bir klinik durumdur. "Konvulzif senkop" terimi ilk olarak "yavaş nabız, baş dönmesi ve hafif epileptik ataklar" olarak tanımlanırken (13), daha sonra bir Adam Stokes atağı olarak isimlendirilmiştir. Konvulzif senkop prevalansının kan donörleri arasında yapılan çalışmada %0,03 olduğu bildirilmiştir (14). Ayrıca, uzun süreli video-elektroensefalogram (VEEG) sırasında kardiyak monitörizasyonu da yapılması psikojen nöbet ayırıcısına katkıda bulunur. Çalışmalarda, sempatik tonusun epileptik nöbetlerde non-epileptik olanlara göre anlamlı olarak yüksek olduğu saptanmıştır. Bu nedenle detaylı VEEG ve elektrokardiyografi (EKG) monitörizasyonu ayırıcı tanıda önemli rol oynar (15,16).

Literatürde farklı oranlar bildirmekle beraber epilepsi nöbeti sırasında kalp hızı artışı %38-100 arasında değişir. Bir metaanalizde iktal taşikardi prevalansının %82 olduğu bildirilmiştir. Bu çalışmaya göre fokal (%64) ve jeneralize nöbetler (%71) için iktal taşikardi görülmesi açısından anlamlılık izlenmezken özellikle temporal nöbetlerde kardiyak ritim değişikliklerinin saptandığı belirtilmiştir (17). Yaşla ilişkili olarak ise literatürde sıklıkla genç olgu örnekleri (ortalama 26 yıl) paylaşılsa da yapılan diğer bir metaanalizde kalp ritim değişikliği eğiliminin 30-40 yaşından büyükler için anlamlı olduğu bildirilmiştir (18,19).

Epilepsi hastalarında otonom etkilenmenin altındaki patofizyoloji birçok çalışmada araştırılmış, ancak kesin bir sonuca ulaşılammıştır. Epilepsinin yalnızca sempatik aktivasyon, vagal aktivasyon, sempatik-vagal supresyon ile birlikte vagal supresyon (ki bu aritmiler için bir risk faktörüdür) ile ilişkili olmadığı, bazı antiepileptik ilaçların (AEİ) kardiyak aritmiye yol açabildiği ve kardiyak uyarılabilirliği ve iletimi etkilediği, ek olarak AEİ'lerin bozulmuş otonomik kardiyak etkiye katkıda bulunduğu bildirilmiştir (20,21). Özellikle dirençli epilepsilerde vagal tonusun daha düşük olduğunu tespiti bu durumu destekler niteliktedir (22). Hayvan çalışmalarında da nöbet sırasında vagal sinir aktivitesinin baskılandığını, baroreflekslerin devre dışı kalarak postiktal dönemde kalpte inhibisyon olduğunu göstermiştir (21).

Parasempatik veya sempatik merkezlerin nöbetlerin elektriksel yayılımı yoluyla seçici aktivasyonu iktal kalp değişikliklerini açıklayabilir. İktal kalp hızı değişikliklerinin nöbetle ilişkili fiziksel veya psikolojik etkilere bağlı olmadığı, alta yatan otonom sistem bozukluğundan kaynaklandığı düşünülmektedir. Özellikle dirençli epilepsilerde kalp hızı değişiklikleri daha da sık gözlenir. Jeneralize nöbetlerin %64'ünde, fokal nöbetlerin ise %71'inde nöbet sırasında taşikardiye rastlanılır. Bradikardi ise daha nadir bir otonom semptomdur ve sıklıkla çocuklarda tespit edilir (23).

Lateralizasyon hipotezine göre, sol taraflı ilişkili nöbetlerde bradiaritmisi, sağ taraflı olanlarda ise taşiaritmiler daha sık izlenmektedir (24). Sol insular korteksin elektriksel uyarımı, parasempatik aracılı bir yolun neden olduğu bradikardi, sağ insular korteksin uyarılması ise taşikardiyi tetiklemiş ve kardiyak sempatik regülasyonda sağ hemisferin baskınlığı iddia edilmiş

olsa da literatürde birçok olgu sunumlarında farklı lateralizasyon bulguları nedeniyle bu hipotez kanıtlanmış değildir (25).

Derin sterotaktik VEEG'si ile tespit edilen 9 nöbetinin incelendiği diğer çalışmada, iktal anterior hippokampus ve amigdala aktivitesinin taşikardi ile yakın ilişkili olduğunu ancak iktal insula aktivitesinden bağımsız olduğunu saptamışlardır. Jeneralize veya fokal nöbetlerde kalp ritmiyle ilgili bir değişiklik gözlenmezken özellikle sağ hemisfer kaynaklı TLE'lerde daha erken ve daha hızlı bir ritim izlenebilir. Alta yatan mekanizma net değildir ancak sempatik hiperaktivite ve parasempatik tonda azalma hipotezler arasındadır. İktal taşikardi için herhangi bir lateralizasyon değerinin olmadığı savunulmuştur (23).

İktal asistoli nöbet sırasında karşılaşılan fatal seyredabilen bir otonom semptomdur. Bir metaanalizde %0,22-0,4 oranında iktal asistoli olduğu saptanmış ve bu oranın dirençli epilepsilerde VEEG kayıtları sırasında %16'ya yükseldiği bildirilmiştir. Daha çok fokal, sol taraf temporal lob nöbetlerde ortaya çıkan bu bulgunun patofizyolojisinde santral otonomik disregülasyon rol oynamakla beraber kronik epilepsili hastalarda nöronal networklerle ilişkili olabileceği düşünülmektedir. Ayrıca, yeni tanı epilepsi hastaları için kadın cinsiyet ve öyküsünde kardiyak patoloji varlığı iktal asistoli açısından önemli risk faktörleridir; bu hastalarda %30 oranında iktal asistolinin tekrarlama riski vurgulanmaktadır (26).

Nöbetlerde kan basıncı değişikliklerine de rastlanır. Bir çalışmada, iktal hipertansiyon %26,3; hipotansiyon %8,7 oranında gözlemlendiğini bunların %60'nın temporal başlangıçlı nöbetler olduğunu ve yine iktal ve pre-iktal dönemde hem sistolik hem de diastolik tansiyonun anlamlılık düzeyinde yükseldiğini saptanmıştır. İktal bradikardi ise temporal nöbetli bir hastada kaydedilmiştir (27).

Sonuç olarak, iktal kardiyak aritmilerin altında yatan mekanizmalar hala belirsizdir ve çoğu hasta da alta yatan kardiyak bir risk faktörü bulunmamaktadır. İktal aritmiler sıklıkla, eşzamanlı VEEG ve EKG monitörizasyonu sırasında tesadüfen tespit edilir. Potansiyel ölümcül olan bu durumun erken tanısı ve klinik farkındalığın artması için günümüze kadar birçok çalışma yapılmıştır; yapılmaktadır. Bu amaç doğrultusunda ortaya çıkarılan olası genomik biyobelirteçlerin, epileptogenezde ve kardiyorespiratuvar patofizyolojide (yani nörokardiyak genler) rol oynayan kanalopatiler yüz güldürücü gelişmeler arasında yer alırlar. Halen, epilepsi sendromu tipine veya kalıcı kalp pili yerleştirilmesine işaret eden iktal bradikardi/asistol ve nöbet kontrolüne ilişkin klinik bir kılavuz bulunmamaktadır. Bununla birlikte, klinik olarak stabil olan hastalar da dahil olmakla beraber, potansiyel olarak ölümcül bir risk olan iktal asistoli tedavisinde hastalara kalp pili yerleştirilmesi çoğu araştırmacıların ortak önerisi olarak bildirilir (28).

Otonom regülasyonda rol oynayan bir diğer sistem pulmoner sistemdir. Otonom nöbetlerde pulmoner sistemle ilgili apne, hipopne gibi bulgulara da rastlanır. Bunlardan en iyi bilineni peri-iktal apnedir ve prevalansı %47'dir. Hastalar nöbet öncesi apnenin genellikle farkında değildir bu nedenle tanıda polisomnografik kayıt yapılmalıdır (29). Özellikle farkındalığın bozulduğu otomatizmler fokal nöbetler veya non-motor fokal nöbetlerde peri-iktal apne görülme sıklığı artar. Kardiyak sistemde olduğu gibi pulmoner otonom bozukluklarda da daha çok temporal lob

kaynaklı epilepsilerde gözlenir. Sıklıkla 60 saniyeden uzun ağır apne ve ağır hipoksi ile birlikte (SpO<sub>2</sub> <75%) (29).

## B. Epilepside Ani Beklenmedik Ölüm [(SUDEP) Sudden Unexpected Death in Epilepsy]

SUDEP bir epilepsi hastasında boğulma, travma ve status epileptikus dışlandıktan sonra; ani, beklenmedik, görgü tanığı ya da ölüm sırasında nöbet kanıtı olsun olmasın meydana gelen; postmortem incelemelerde ölüme neden olan yapısal veya toksik bir sebep saptanmayan ölüm olarak tanımlanır.

Epilepsi hastaları genel popülasyona göre daha yüksek mortalite oranlarına sahiptirler. Bilinen ölüm nedenleri arasında status epileptikus, kazalar, boğulma, intihar ve pnömoni gibi nöbetlerin komplikasyonları yer alırken, SUDEP ise epilepsiye bağlı ölümlerin önde gelen diğer bir nedenidir (30). Yapılan çalışmalar SUDEP insidansının, genç erişkin epilepsi hastalarında (20-45 yaş arası), kontrol popülasyonlara göre 27 kat daha fazla olduğunu (31); Amerika'da yapılan bir diğer çalışma ise inmeden sonraki ölümlerin ikinci önemli nörolojik sebebinin yine SUDEP olduğunu tespit etmiştir (32). Kronik epilepsi hastalarının kesitsel çalışmalarında SUDEP insidansı 1-2/1.000 hasta-yıl iken; toplum tabanlı çalışmalarda yeni tanı alan epilepside SUDEP insidansının yılda 1/10.000 hasta-yıl olduğu tahmin edilmektedir. Tedaviye dirençli epilepsi hastalarının çalışmalarında ise daha yüksek bir insidansla, her bir hasta için yılda 500 kez SUDEP olgusu bildirilmiştir. Çocuklardaki insidansı ise diğer yaş gruplarından daha düşüktür (yaklaşık 0.2/1000 hasta-yıl) (33). 2017 yılında, Amerikan Nöroloji Akademisi ve Amerikan Epilepsi Derneği tarafından geliştirilen sistematik bir gözden geçirme ve uygulama rehberi, SUDEP'nin ortalama 4.500 çocuğu ve orta dereceli kanıtlara göre her yıl 1/1000 yetişkini etkilediğini ortaya koymuştur (Düzye B). Bu kılavuz ayrıca SUDEP için majör risk faktörlerinin, jeneralize tonik-klonik nöbetlerin varlığı ve sıklığı olduğunu da bildirmiştir (34).

SUDEP için kesin, muhtemel, olası, neredeyse SUDEP, SUDEP değil şeklinde tanımlar mevcuttur (35):

- Kesin SUDEP (Definite SUDEP): Ani, beklenmedik, tanık olsun veya olmasın, travma ve boğulmaya bağlı olmayan, status epileptikus olmaksızın nöbet kanıtı olsun veya olmasın epilepsili bireylerde vuku bulan ölümdür. Ayrıca postmortem muayene başka bir ölüm nedeni ortaya koymamalıdır.
- Muhtemel SUDEP (Probable SUDEP): Kesin SUDEP ile aynıdır, yalnız otopsi yapılmamıştır.
- Olası SUDEP (Possible SUDEP): Ölüm nedeni konusunda SUDEP ile yarışan başka bir faktör vardır.
- Neredeyse SUDEP (Near SUDEP): Epilepsili bir hastada, yapısal bir sebep yokken kardiyorespiratuvar arrest sonrası bir saatte fazla resüsitasyon ihtiyacının olması.
- SUDEP değil (Not SUDEP): Epilepsili hastanın ölümüne yol açan, açık seçik bir nedeni olması.
- Sınıflandırılmayan (Unclassified): Eksik bilgi nedeniyle sınıflandırmanın mümkün olmadığı epilepsili hasta ölümü.

Ölümden önce veya sonra ortaya çıkan, SUDEP ile birlikte ölüme neden olabileceği düşünülen bir durum olması durumunda buna "SUDEP Artı" (SUDEP Plus) denir. SUDEP sınıflandırması bu terime ön ek olarak getirilir; Kesin SUDEP Artı (Definite SUDEP Plus), Muhtemel SUDEP Artı (Probable SUDEP Plus) gibi.

Ani beklenmedik ölümün (SUDEP) etiyojisi henüz tam bilinmemektedir. SUDEP'ye neden olan göreceli olarak güçlü kanıtlara sahip dört ana mekanizma kardiyak disfonksiyon, solunum fonksiyon bozukluğu, beyin sapı uyarma sistemi disfonksiyonu ve nörotransmitter ve nöromodülatör sistemde düzensizliktir. Anatomik olarak otonom disfonksiyonla ilişkili olan sol insuler bölge patolojisi hipotez edilmekle beraber genetik olarak da SUDEP riskini artıran ve patofizyolojiye katkıda bulunan birkaç gen mutasyonu tanımlanmıştır (33,36,37,38).

Kardiyovasküler disfonksiyon, ilk tanımından bu yana SUDEP için önde gelen mekanizma olarak kabul edilmiştir. Epilepsi hastalarında otonom sinir sisteminin kronik, tekrarlanan aktivasyonu, iktal olaylar sırasında veya arasında nihayetinde ölümcül aritmileri tetikleyen sempatovalgal bozukluğa da yol açabilir. Nöbet sırasında veya sonrasında çeşitli tipte kardiyak aritmiler ortaya çıkar. Bunlardan en sık görüleni sinüs taşikardisidir, ancak supraventriküler/ventriküler taşikardi, bradikardi, atriyoventriküler blok ve asistol de gözlenebilen diğer aritmilerdir (11,39). Nöbet sırasında ya da sonrasında taşiaritmilerin görülme sıklığı sırasıyla %57 ve %2 iken (16,17) başka bir çalışmada video elektrografik monitor ile izlemeyle hastaların %0.27'sinde iktal asistol olduğu gözlemlenmiştir (39). Kardiyak ölüm riski açısından yapılan geniş bir popülasyon çalışmasında EKG'deki OTC değeri >470 veya <393 msec olan hastaların, mortalite riskinin arttığı gözlenmiştir. VEEG altında yapılan nöbet kaydı çalışmalarında ise OTC ile SPO<sub>2</sub>'nin birbirinden bağımsız olarak SUDEP için risk faktörü olduğu gösterilmiştir. Farklı görüşler bildirilse de epilepsi hastalarının ani ölüm riski taşıyanlarını tespit etmede bu iki parametrenin yol gösterici olabileceği hipotez edilmektedir (11). Jeneralize tonik klonik nöbet (JTKN) varlığı tüm epilepsi hastalarında ani ölüm riski için önemli risk faktörlerinden biridir. Ancak JTKN'den bağımsız olarak, JTKN olmadan senede 1-2 nöbet SUDEP riskini 5 kat, 3 veya fazla nöbet ise 15 kat artırır (40). İnteriktal uykuda kalp hızı yavaşlaması ve aritmilerin izlenmesi başta olmak üzere, düşük vagal ve yüksek sempatik tonusun kardiyovasküler hastalık ve SUDEP için ciddi risk faktörleri olduğu bilinir (22). Bu nedenle yapılan çalışmalar vagal sinir uyarımı (VNS) tedavisi altındaki epilepsi hastalarının ani ölüm riskinin uzun dönemde belirgin azaldığını ortaya koymuştur (41). Nöbete erken müdahale ile solunum, kardiyak ve serebral disfonksiyonun şiddeti azaltılarak nöbet süresinin kısaltılması SUDEP riskini azaltır (11,42,43).

Solunum fonksiyon bozukluğu, ilk çalışmalarda SUDEP'nin bir mekanizması olarak kabul edilmemiştir. 1996 yılında, solunum ve sürekli video-EEG monitorizasyonu kullanılarak yapılan bir çalışmada, nöbet sırasında hastaların %59'unda apne ve %35'inde oksijen desatürasyonunun (%55-83 arasında değişen oranda) geliştiği saptanmıştır (44). Nöbetler sırasında bildirilen obstrüktif ve mikst tip apnelerin iktal hipoksemiye neden olarak kardiyak repolarizasyon anormalliklerine (uzun veya kısa QT aralıklarını) neden olabildiği kanıtlanmıştır (45) Oksijen desatürasyonu nöbetin süresi postiktal hareketsizlikle korelasyon gösterir. Jeneralize olsun olmasın tüm nöbetlerde oksijen satürasyonu %33'ten fazla düşüş gösterebilir (46). Bu nedenle nöbet kaydı sırasında SPO<sub>2</sub> monitörizasyonu çok önemlidir ve çalışmalarda ani ölüm riski için SPO<sub>2</sub> eşik değerinin %80-86 olduğu bildirilmiştir (11). Epilepsi izleme biriminin, 93,791 hastayı izleyen ve 11 kesin SUDEP olgusunu

İçeren retrospektif çalışmasında (MORTEMUS), ani ölümün postiktal dönemlerdeki solunum disfonksiyonu, bradikardi ve uyarılma sistemi disfonksiyonu ile ilişkili olduğunu; ayrıca bazı SUDEP hastalarında geçici taşiaritmileri tespit ettiklerini ancak bunların ardından yine bradikardi ve asistolinin takip ettiğini gözlemlemişlerdir (47). Beyindeki uyarılma sistemi, beyin sapında yer alan; serotonin, norepinefrin, histamin, dopamine, asetilkolinin etkileriyle uyanıklığı ve bilinci kontrol eden bir grup nörotransmitter üreten çekirdektir (48,49). Serotonerjik sistemle ilgili hayvan modellerinden yola çıkarak epilepsi hastalarında yapılan çalışmalarda, selektif serotonin re-uptake inhibitörlerinin jeneralize tip nöbetlerde olmasa da fokal nöbetlerde postiktal oksijen desatürasyonunu azalttığı tespit edilmiştir (50). Postiktal dönemlerde öksürme ve hareket gibi koruyucu reflekslerin kaybı, hastaları hava yolu obstrüksiyonu ve aspirasyonundan kaynaklanan artan ölüm riskine maruz bırakmaktadır (49). Beyin sapı uyarılma sistemi ayrıca kardiyovasküler, solunum ve otonomik nöronları kontrol eden nöronlara da sahiptir. Bu nedenle, nöbetlerin beyin sapına yayılması da bu üç sistemin işlevini etkileyebilir.

Günümüzde SUDEP tanısı açısından biyobelirteç araştırmaları sürmektedir. Bu belirteçler arasında nokturnal nöbetler, uzamış post-İktal EEG supresyonu, iktal/post-iktal hipoksemi, duygudurum bozuklukları ve serotonerjik disfonksiyonun diğer biyobelirteçleri ve gen polimorfizmleri yer alır (51).

Serotonerjik nöronlar merkezi kemoreseptörlerdir, solunum yolunu uyarır ve hiperkapniye yanıt olarak uykudan uyanmaya neden olur, hava yolu tıkanıklığı ile postiktal apne sırasında asfiksi önlemek için önemlidir. Bu nedenle serotonerjik terapiler SUDEP riskini azaltma potansiyeline sahiptir (38). Diğer beyin sapı nörotransmitterleri ve nöromodülatörler de SUDEP patofizyolojisinde önemli bir rol oynayabilir. Serotonin, noradrenalin, asetilkolin ve glutamat salgılayan beyin sapı nöronlarının artan ve azalan düzeyleri ve fonksiyonlarında dikkate değer bir ilişki vardır. Bu beyin sapı nöronlarının uyanıklık kontrolü ile ilişkili yükselen uyarılma sisteminin bir parçası olduğu ve ayrıca tüm solunum yolu ve karbondioksit kemoresepsiyonu düzenlediği düşünülmektedir. Adenozin SUDEP için risk oluşturabilecek diğer bir nörotransmitterdir. Adenozin reseptör agonisti kafein, kortikal uyarılabilirliği artırarak nöbet eşliğini azaltır (52).

GABA ve opioid reseptör aktivasyonu solunumu engelleyerek kardiyorespiratuvar kontrol merkezlerini inhibe eder, SUDEP için risk oluşturabilir. Nöbetler sırasında azalan projeksiyonlar ve bu reseptörlerin ilaç veya rekreasyon ilaçlarıyla (alkol dahil olmak üzere) aktivasyonu, postiktal kardiyorespiratuvar inhibisyon olasılığını artırabilir. Sonuç olarak, optimal farmakolojik hedefler belirsiz kalmasına rağmen, serotonin, adenozin veya diğer nörokimyasal sistemleri modüle eden ilaçların SUDEP'yi önlemeye yardımcı olabileceği düşünülmektedir.

Birçok genetik mutasyonun; artmış epilepsi şiddeti, artmış postiktal parasempatik aktivite, değişmiş otonomik fonksiyon, nöbet sonrası bilincin baskılanmış seviyelerinin uzaması ve bozulmuş beyin sapı kardiyorespiratuvar kontrolü dahil olmak üzere birçok mekanizma yoluyla SUDEP için bir artış riski ile ilişkili olduğu bildirilmiştir (38,53,54). Epileptik ensefalopatilere (örneğin; Dravet sendromu *SCN1A* geni) ve kardiyak kanalopatilere (örneğin; long QT sendromu) neden olan mutasyonlar bu genlere örnek gösterilebilir (55,56). Çocuklarda SUDEP, daha önce bahsedilen tüm

risk faktörleriyle ilişkili olup, ani bebek ölüm sendromu (SIDS) ve çocuklukta ani açıklanamayan ölüm ile benzer klinik ve patolojik özelliklere sahiptir. Her üç koşulda genellikle erkek hastalarda uyku sırasında meydana gelirken, yüzüstü pozisyonda yatış risk faktörü olarak bilinmektedir. SIDS'nin hipotez mekanizmaları da SUDEP gibi kalp, solunum ve uyarılma sistemi disfonksiyonunu içerir ve SUDEP'ye benzeyen serotonin sistemindeki defektlerle ilişkilendirilir (38).

SUDEP için diğer risk faktörleri ise şöyle sıralanabilir: Erken başlayan epilepsi, genç birey, erkek cinsiyet, yüzükoyun pozisyon, noktürnal nöbetler, mental gerilik, ilaca dirençli nöbetler, sık nöbet geçirme, hızlı ilaç değişimi, düşük AEİ düzeyleri, psikotrop ilaç kullanımı, alkol veya madde bağımlılığı (11,57).

SUDEP'nin önlenmesinde çeşitli stratejiler arasında ilk adım, bu durumun bilincini artırmaktır. 2014 yılında 1150 Amerikan ve Kanadalı nöroloji uzmanının katıldığı SUDEP farkındalık anket çalışmasında, nöroloji uzmanlarının %7'den azının SUDEP'yi akla getirebildikleri, %11,6'sının ise klinikte SUDEP konusunda herhangi bir bilgiye sahip olmadıkları gözlenmiştir (58). Kanadalı pediatrişlerin bir başka araştırmasında ise doktorların sadece %33'unun SUDEP'yi duydukları bildirilmiştir (37,59). Bu nedenle SUDEP'nin artan farkındalığı ve buna yönelik çalışmaların teşvik edilmesi birincil önleme yöntemidir. Nöbetlerin VNS, epilepsi cerrahisi, frenik sinir elektrodu ve diyafram pacer (solunum durmasını engeller) gibi seçeneklerle daha iyi kontrolü SUDEP'yi önleyebilir ancak bunların hastaya özel seçenekler olduğu unutulmamalıdır (60). Ayrıca, kronik bir hastalık olan epilepsi, nöbetlerin remisyona girdiği hastalarda da SUDEP riski oluşturmaya devam eder. Bu durum, başarılı epilepsi cerrahisi geçirmiş olan hastalar için de geçerlidir. Özellikle pre-operatif dönemde jeneralize nöbetleri olan ve geç dönemde hastalığı tekrarlayan olgular SUDEP için daha fazla risk taşırlar (61,62). Hayvanlarda ve insanlarda yapılan birkaç çalışma, serotonin disfonksiyonunun SUDEP riskini artırdığını ve serotonin etkisini artıran tedavinin SUDEP'yi azaltma potansiyeline sahip olduğunu göstermektedir. Bu olası tedaviler arasında, seçici serotonin geri alım inhibitörleri en çok araştırılan medikal tedavilerdir. Gelecekte, beyin sapı uyarılma sisteminin işlevini değiştiren diğer ilaçlar SUDEP'yi önlemek için bir seçenek oluşturabilir. SUDEP nedeniyle ölüm olgularının raporlandırılması ve SUDEP'li hastaların postmortem muayenelerinin teşvik edilmesi de patofizyolojiyi aydınlatmada yardımcı olacaktır. Ancak unutulmamalıdır ki nöbetlerin etkin kontrolü, SUDEP'yi önlemede tek etkili stratejidir, ileri dönemlerdeki en büyük amaç ise hem SUDEP insidansının hem de SUDEP tehditinin hastalar ve aileleri üzerindeki endişesini azaltmaktır (57).

### C. Nöbetle İlişkili Diğer Otonom Bulgular

Nöbet öncesi/sonrası ve nöbet sırasında gözlenen diğer otonom bulgular kusma, tükürme, öksürme, piloereksiyon, terleme, genital otomatizm olarak sıralanabilir. Literatürde bulguların lateralizasyon ve lokalizasyon yönlendirimi açısından bir çok çalışma mevcuttur. Diğer otonom bulgularda olduğu gibi bu semptomlarda sıklıkla TLE hastalarında gösterilmiştir.

İktal kusma, fokal ve jeneralize nöbetlerde izlenebilen ön temporal ve insuler tutulumla ilişkilendirilen otonom semptomdur. Hastalarda sol meziotemporal ve bilateral insuler

tutulmuş saptanırken (63) sağ TLE'de de epileptiform aktivite izlendiğine dair yayınlarda mevcuttur. Ayrıca iktal kusma, insula etkilenmeden sadece amigdala ve diğer mezial yapıların tutulumuyla da ortaya çıkabilir (64). Patofizyolojisinde sadece korteksin tonik aktivasyonu değil, subkortikal yapıların retiküler alandaki dorsal vagal kompleksin, santral patern jeneratörlerinin hepsinin serbestleşme-inhibisyonundan kaynaklandığı da hipotez edilir (64). Hipereksitabl santral otonomik networklerle ilişkilendirilen Panayiotopoulos sendromunda da iktal kusma otonom belirti olarak karşımıza çıkar (65).

İktal tükürme ise sıklıkla nondominant hemisfere işaret eden nadir (%0,3-0,6) bir otonom semptomdur (66). Dominant hemisfer tutulumunu da işaret eden olgular bulunmakta olup (67), SEEG çalışmasında iktal tükürme operkuloinşuler korteks tutulması ve bu nedenle ağızda kötü tat ile ilişkilendirilmiştir (68) ancak bu görüşe karşıt yazarlar da bulunmaktadır (69).

Peri-iktal öksürme; yine nondominant hemisfer başlangıçlı temporal epilepsilerde daha sıklıkla izlenen otonom bir bulgu olarak bilinir (70).

Piloereksiyonun nöbet öncesi/sırasında zorlukla tespit edilen, nadir, dikkatli bir muayene ile anlaşılabilen diğer bir otonom bulgudur. Bilateral izlenmesinin herhangi bir lokalize veya lateralize değeri bulunmazken, unilateral piloereksiyon ipsilateral epileptojenik alanı gösterir (71). Patofizyolojisinde amigdala ve insula ilişkili santral otonom network bozukluğu sorumlu tutulur. Genellikle sol hemisfer ve özellikle TLE'lerinde tespit edilse de (72); medial frontal lob kaynaklı bir epilepsi olgusunda da izlenmiştir (73).

Unilateral terleme çok daha nadir görülen bir diğer otonom semptomdur. Olgu sunumlarında tek taraflı terlemenin sıklıkla ipsilateral sol temporal/temporoparietal veya posterior insular bölgeden başlayan nöbetlerde ortaya çıktığı not edilmiştir (74).

Genital otomatizmler erkeklerde ve yaşla artan bir prevalansla karşımıza çıkar. Görece nadiren (%4-11) sayılabilen genital otomatizmler sıklıkla ipsilateral temporal lob kaynaklı nöbetlerde izlenir. Anatomik olarak perisilvian singulat girus ve parasentral lob ile ilişkilendirilir. Genital seksüel auralar ise parietal lob kaynaklı nöbetlerde izlenir (75).

Otoimmün ensefalitlerle ilişkili nöbetlerde otonomik disfonksiyon bildirilmiştir. Peritonik gastrointestinal bulgular, piloereksiyon, iktal ateş, idrar dürtüsü ve öksürük gibi otonom bulguların otoimmün antikor pozitif grupta daha sık görüldüğü bildirilmiştir. İktal ateş- voltaja bağımlı potasyum kanal kompleks antikor ile, pilomotor nöbet ise gama amino butirik asit reseptör antikor ilişkili bulunmuştur (76). Bu nedenle öyküsünde status epileptikus ve/veya psikiyatrik bir bozukluğu olan ve peri-iktal otonomik nöbetleri olan epilepsi hastalarında otoimmün ensefalitler akla gelmelidir.

Otonom semptomlu nöbetlerin olduğu epilepsiler için diğerlerinde olduğu gibi AEİ'ler tedavide kullanılır. Ancak, bahsedilen bu patofizyolojiler doğrultusunda nöbet kontrolü için doğal yollardan vagus uyarımı tedavi seçimi olarak önerilebilir. Bunlar arasında; psikolojik stresi azaltma: yavaş nefes egzersizleri, meditasyon, müzik (Mozart K488), affetme egzersizleri, gülme, pozitif emasyon ve sosyal kontakt, egzersiz, beslenme (omega 3, oruç, probiotikler), masaj, yüzü soğuk su ile yıkama, sağ tarafına yatmak gibi fizyolojik yöntemler sayılabilir (77). Dirençli

nöbetlerde VNS tedavisi kullanılırken bu açıdan da faydalı olabileceği düşünülebilir.

Sık ve uzun süreli nöbetler SUDEP riskini artırır. Bu nedenle epilepsi hastalarında doğru ve etkili tedavi seçimi bu riski azaltmak için önemlidir. Ancak bazı AEİ'ler kardiyak yan etki profilleri nedeniyle ani ölüme yol açabilir. Bunlardan en iyi bilinenleri bradikardi, sinüs arresti ve atrioventriküler blok gibi ciddi kardiyotoksik yan etkileri olan karbamazepin (KBZ) ve intravenöz fenitoindir (21,78). Lamotirijin (LTG), fenobarbital ise bilinen diğer riskli anti epileptiklerdir. Ancak son dönemdeki yayınlar monoterapi olarak verilen KBZ'nin SUDEP riskini artırmadığını göstermektedir. İdiyopatik jeneralize epilepsi tanılı JTKN olan hastalarda ise LTG monoterapisinin özellikle kadınlarda genetik yatkınlık sonucu ölümcül aritmilere neden olabileceği ortaya çıkmış (79,80,81), ancak semptomatik veya nedeni bilinmeyen (kriptojenik) epilepsilerde böyle bir ilişkiye rastlanılmamıştır. Bunlara ek olarak, sodyum kanal blokörü olarak bilinen KBZ, fenitoin ve LTG'nin kanalopati zemininde gelişen Dravet Sendromu, jeneralize epilepsi febril nöbet plus gibi hastalıklarda da nöbet sıklığında paradoksal olarak artışa yol açtığı ve juvenil myoklonik epilepsi de miyokloniler üzerine olumsuz etkisi olduğu bilinmektedir. Bu nedenle SUDEP riski taşıyan ve genetik epilepsi tanılı (idiyopatik jeneralize epilepsi) olgularda bahsedilen tedavilerde kullanılmaması uygun olacaktır. Bu anti epileptiklerin zorunluluk nedeniyle kullanıldığı durumlarda ise daha çok monoterapi şeklinde verilmesi ve diğer kardiyotoksik ilaçlarla birlikte kullanılmamasına özen gösterilmelidir ancak genel olarak SUDEP ile AEİ'ler arasında belirgin bir ilişkinin bulunmadığı kanısına varılmıştır (82).

Sonuç olarak; nöbet semiyolojisinde otonom semptomlar sık olmayarak gözlenebilir. Lateralizasyon ve lokalizasyon değerleri çok net değildir. Bazı otonom bulgulu nöbetler belli otoantikörlerle ilişkilendirilebilir. Özellikle kardiyopulmoner semptomlu otonom nöbetleri olan hastalarda, otonom disfonksiyon nedeniyle diğer epilepsi hastalarına göre daha yüksek oranda SUDEP olabileceği unutulmamalıdır. Semptomların erken tanısı ve klinik farkındalığın artması hastalar için hayat kurtarıcı olabilir.

## Etik

**Hakem Değerlendirmesi:** Editörler kurulu tarafından değerlendirilmiştir.

## Yazarlık Katkıları

Cerrahi ve Medikal Uygulama: Ç.Ö., Konsept: Ç.Ö., Dizayn: Ç.Ö., R.G.G.Ç., Veri Toplama veya İşleme: R.G.G.Ç., Analiz veya Yorumlama: R.G.G.Ç., Ç.Ö., Literatür Arama: R.G.G.Ç., Yazan: R.G.G.Ç., Ç.Ö.

**Çıkar Çatışması:** Yazarlar bu makale ile ilgili olarak herhangi bir çıkar çatışması bildirmemiştir.

**Finansal Destek:** Çalışmamız için hiçbir kurum ya da kişiden finansal destek alınmamıştır.

## Kaynaklar

1. Flemming KD, Jones LK. Mayo Clinic Neurology Board Review-Basic Sciences and Psychiatry for Initial Certification,USA: 2015:120-168.
2. Emre M. Nöroloji Temel Kitabı, 1. Baskı. Güneş Tıp Kitabevi, İstanbul: 2013.
3. Fisher RS, van Emde Boas W, Blume W, Elger C, Genton P, Lee P. Epileptic seizures and epilepsy: definitions proposed by the International League

- Against Epilepsy (ILAE) and the International Bureau for Epilepsy (IBE). *Epilepsia* 2005;46:470-472.
4. Aminoff MJ. *Electroencephalography. General Principles and Clinical applications* In Aminoff Mj (ed): *Electrodiagnosis in Clinical Neurology*. 3 ed. New York Churchill Livingstone 1992: 41-91.
  5. Bradley DG, Denoff RB, Fenickol GM et al. *Neurology In Clinical Practice*, 2nd Edition 1996;11:1625-1652.
  6. Benarroch EE. The central autonomic network: functional organization, dysfunction, and perspective. *Mayo Clin Proc* 1993;68:988-1001.
  7. Musilová K, Kuba R, Brázdil M, Tyrlíková I, Rektor I. Occurrence and lateralizing value of "rare" peri-ictal vegetative symptoms in temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2010;19:372-375.
  8. Emir GK, Ünal Y, Kutlu G. Peri-iktal Su İçme ve Temporal Lob Epilepsisi: Olgu Sunumu *Epilepsi* 2017;23:123-126.
  9. Macey PM, Ogren JA, Kumar R, Harper RM. Functional Imaging of Autonomic Regulation: Methods and Key Findings. *Front Neurosci* 2016;9:513.
  10. Di Vito L, Mauguière F, Catenox H, Rheims S, Bourdillon P, Montavont A, Isnard J. Epileptic networks in patients with bitemporal epilepsy: the role of SEEG for the selection of good surgical candidates. *Epilepsy Res* 2016;128:73-82.
  11. Goldenholz DM, Kuhn A, Austermuehle A, Bachler M, Mayer C, Wassertheurer S, et al. Long-term monitoring of cardiorespiratory patterns in drug-resistant epilepsy. *Epilepsia* 2017;58:77-84.
  12. Schort GD, Mcleod AA, Jewit DE. *British Medical Journal*. 1977; ii.1454
  13. Acierno L. *The History of Cardiology*. New York: Parthenon Publishing Group Inc, 1994.
  14. Lin JT, Ziegler DK, Lai CW, Bayer W. Convulsive syncope in blood donors. *Ann Neurol* 1982;11:525-528.
  15. Ozkara C, Metin B, Kucukoglu S. Convulsive syncope: a condition to be differentiated from epilepsy. *Epileptic Disord* 2009;11:315-319.
  16. Jeppesen J, Beniczky S, Johansen P, Sidenius P, Fuglsang-Frederiksen A. Comparing maximum autonomic activity of psychogenic non-epileptic seizures and epileptic seizures using heart rate variability. *Seizure* 2016;37:13-19.
  17. Eggleston KS, Olin BD, Fisher RS. Ictal tachycardia: The head-heart connection. *Seizure* 2014;23:496-505.
  18. Umetani K, Singer DH, McCraty R, Atkinson M. Twenty-four hour time domain heart rate variability and heart rate: relations to age and gender over nine decades. *J Am Coll Cardiol* 1998;31:593-601.
  19. Antelmi I, de Paula RS, Shinzato AR, Peres CA, Mansur AJ, Grupi CJ. Influence of age, gender, body mass index, and functional capacity on heart rate variability in a cohort of subjects without heart disease. *Am J Cardiol* 2004;93:381-385.
  20. Jansen K, Lagae L. Cardiac changes in epilepsy. *Seizure* 2010;19:455-460.
  21. Sevcencu C, Struijk JJ. Autonomic alterations and cardiac changes in epilepsy. *Epilepsia* 2010;51:725-737.
  22. Sivakumar SS, Namath AG, Tuxhorn IE, Lewis SJ, Galán RF. Decreased heart rate and enhanced sinus arrhythmia during interictal sleep demonstrate autonomic imbalance in generalized epilepsy. *J Neurophysiol* 2016;115:1988-1999.
  23. Chouchou F, Bouet R, Pichot V, Catenox H, Mauguière F, Jung J. The neural bases of ictal tachycardia in temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2017;128:1810-1819.
  24. Tinuper P, Bisulli F, Cerullo A, Caracangiu R, Marini C, Pierangeli G, et al. Ictal bradycardia in partial epileptic seizures: autonomic investigation in three cases and literature review. *Brain* 2001;124:2361-2371.
  25. Oppenheimer SM, Gelb A, Girvin JP, Hachinski VC. Cardiovascular effects of human insular cortex stimulation. *Neurology* 1992;42:1727-1732.
  26. Tényi D, Gyimesi C, Kupó P, Horváth R, Bóné B, Barsi P, et al. Ictal asystole: A systematic review. *Epilepsia* 2017;58:356-362.
  27. Jaychandran R, Chaitanya G, Satishchandra P, Bharath RD, Thennarasu K, Sinha S. Monitoring peri-ictal changes in heart rate variability, oxygen saturation and blood pressure in epilepsy monitoring unit. *Epil Res* 2016;125:10-18.
  28. Hampel KG, Thijs RD, Elger CE, Surges R. Recurrence risk of ictal asystole in epilepsy. *Neurology* 2017;89:785-791.
  29. Lacuey N, Zonjy B, Hampson JP, Rani MRS, Zaremba A, Sainju RK, et al. The incidence and significance of periictal apnea in epileptic seizures. *Epilepsia* 2018;59:573-582.
  30. Fazel S, Wolf A, Långström N, Newton CR, Lichtenstein P. Premature mortality in epilepsy and the role of psychiatric comorbidity: a total population study. *Lancet* 2013;382:1646-1654.
  31. Holst AG, Winkel BG, Risgaard B, Nielsen JB, Rasmussen PV, Haunsø S, et al. Epilepsy and risk of death and sudden unexpected death in the young: a nationwide study. *Epilepsia* 2013;54:1613-1620.
  32. Thurman DJ, Hesdorff DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014;55:1479-1485.
  33. Lacuey N, Zonjy B, Theerannaew W, Loparo KA, Tatsuoka C, Sahadevan J, et al. Left-insular damage, autonomic instability, and sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2016;55:170-173.
  34. Harden C, Tomson T, Gloss D, Buchhalter J, Cross JH, Donner E, et al. Practice guideline summary: Sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: Report of the Guideline Development, Dissemination, and Implementation Subcommittee of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Neurology* 2017;88:1674-1680.
  35. Nashef L, So E, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:227-233.
  36. Ruthirago D, Julayanont P, Karukote A, Shehabeldin M, Nugent K. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Ongoing challenges in finding mechanisms and prevention. *Int J Neurosci* 2018;128:1052-1060.
  37. Shankar R, Donner EJ, McLean B, Nashef L, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what every neurologist should know. *Epileptic Disord* 2017;19:1-9.
  38. Devinsky O, Spruill T, Thurman D, Friedman D. Recognizing and preventing epilepsy-related mortality: A call for action. *Neurology* 2016;86:779-786.
  39. van der Lende M, Surges R, Sander JW, Thijs RD. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69-74.
  40. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, Sander JW, Nilsson L, Langan Y, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:1150-1159.
  41. Ryvlin P, Ciumas C, Wisniewski I, Beniczky S. Wearable devices for sudden unexpected death in epilepsy prevention. *Epilepsia* 2018;59(Suppl 1):61-66.
  42. Seyal M, Bateman LM, Li CS. Impact of perictal interventions on respiratory dysfunction, postictal EEG suppression, and postictal immobility. *Epilepsia* 2013;54:377-382.
  43. Alexandre V, Mercedes B, Valton L, Maillard L, Bartolomei F, Szurhaj W, et al. Risk factors of postictal generalized EEG suppression in generalized convulsive seizures. *Neurology* 2015;85:1598-1603.
  44. Nashef L, Walker F, Allen P, Sander JW, Shorvon SD, Fish DR. Apnoea and bradycardia during epileptic seizures: relation to sudden death in epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996;60:297-300.
  45. Seyal M, Pascual F, Lee CY, Li CS, Bateman LM. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia* 2011;52:2105-2111.
  46. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain* 2008;131:3239-3245.
  47. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, Bateman LM, Bird J, Bleasel A, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966-977.
  48. Starzl TE, Taylor CW, Magoun HW. Ascending conduction in reticular activating system, with special reference to the diencephalon. *J Neurophysiol* 1951;14:461-477.
  49. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014;10:271-282.
  50. Richerson GB, Boison D, Faingold CL, Ryvlin P. From unwitnessed fatality to witnessed rescue: Pharmacologic intervention in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2016;57(Suppl 1):35-45.
  51. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012;53:249-252.

52. Chroscinska-Krawczyk M, Jargiello-Baszak M, Walek M, Tylus B, Czuczwar SJ. Caffeine and the anticonvulsant potency of antiepileptic drugs: experimental and clinical data. *Pharmacol Rep* 2011;63:12-18.
53. Devinsky O. Sudden, unexpected death in epilepsy. *N Engl J Med*. 2011;365:1801-1811.
54. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, Lam L, Cutmore C, Garry SI, et al. Exomebased analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control, and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2016;79:522-534.
55. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, Sander JW, Thijs RD. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016;64:69-74.
56. Anderson JH, Bos JM, Cascino GD, Ackerman MJ. Prevalence and spectrum of electroencephalogram-identified epileptiform activity among patients with long QT syndrome. *Heart Rhythm* 2014;11:53-57.
57. Jones LA, Thomasa RH. Sudden death in epilepsy: Insights from the last 25 years. *Seizure* 2017;44:232-236.
58. Friedman D, Donner EJ, Stephens D, Wright C, Devinsky O. Sudden unexpected death in epilepsy: knowledge and experience among U.S. and Canadian neurologists. *Epilepsy Behav* 2014;35:13-18.
59. Donner E. Talking about SUDEP: physician perspective. *Epilepsy Curr* 2013;13:16.
60. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011;10:961-968.
61. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, Nolan SJ. Treatments for the prevention of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev* 2016;7:CD011792.
62. Mclean B, Shankar R, Hanna J, Jory C, Newman C. Sudden unexpected death in epilepsy: measures to reduce risk. *Pract Neurol* 2017;17:13-20.
63. Catenoix H, Isnard J, Guénot M, Petit J, Remy C, Mauguère F. The role of the anterior insular cortex in ictal vomiting: a stereotactic electroencephalography study. *Epilepsy Behav* 2008;13:560-563.
64. Pietrafusa N, de Palma L, De Benedictis A, Trivisano M, Marras CE, Vigevano F, et al. Ictal vomiting as a sign of temporal lobe epilepsy confirmed by stereo-EEG and surgical outcome. *Epilepsy Behav* 2015;53:112-116.
65. Panayiotopoulos CP. Early-onset benign childhood occipital seizure susceptibility syndrome: a syndrome to recognize. *Epilepsia* 1999;40:621-630.
66. Baumgartner C, Lurger S, Leutmezer F. Autonomic symptoms during epileptic seizures. *Epileptic Disord* 2001;3:103-116.
67. Ozkara C, Hanoglu L, Eşkazan E, Kulaksizoglu IB, Ozyurt E. Ictal spitting during a left temporal lobe-originated complex partial seizure: a case report. *Epileptic Disord* 2000;2:169-172.
68. Kahane P, Minotti L. Spitting automatism. *Epileptic Disord* 2000;2:231-232.
69. Kellinghaus C, Loddenkemper T, Kotagal P. Ictal spitting: clinical and electroencephalographic features. *Epilepsia* 2003;44:1064-1069.
70. Cascino GD, Sutula TP. Thirst and compulsive water drinking in medial basal limbic epilepsy: an electroclinical and neuropathological correlation. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1989;52:680-681.
71. Loddenkemper T, Kellinghaus C, Gandjour J, Nair DR, Najm IM, Bingaman W, et al. Localising and lateralising value of ictal piloerection. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004;75:879-883.
72. Stefan H, Pauli E, Kerling F, Schwarz A, Koebnick C. Autonomic auras: left hemispheric predominance of epileptic generators of cold shivers and goose bumps? *Epilepsia* 2002;43:41-45.
73. Seo DW, Lee HS, Hong SB, Hong SC, Lee EK. Pilocarpic seizures in frontal lobe epilepsy: case report. *Seizure* 2003;12:241-244.
74. Franco AC, Noachtar S, Rémi J. Ictal ipsilateral sweating in focal epilepsy. *Seizure* 2017;50:4-5.
75. Dede HÖ, Bebek N, Gürses C, Baysal-Kıraç L, Baykan B, Gökyiğit A. Genital automatisms: Reappraisal of a remarkable but ignored symptom of focal seizures. *Epilepsy Behav* 2018;80:84-89.
76. Baysal-Kirac L, Tuzun E, Erdag E, Ulusoy C, Vanli-Yavuz EN, Ekizoglu E, et al. Neuronal autoantibodies in epilepsy patients with peri-ictal autonomic findings. *J Neurol* 2016;263:455-466.
77. Yuen AWC, Walcutt IA, Sander JW. An acidosis-sparing ketogenic (ASK) diet to improve efficacy and reduce adverse effects in the treatment of refractory epilepsy. *Epilepsy Behav* 2017;74:15-21.
78. Kasarskis EJ, Kuo CS, Berger R, Nelson KR. Carbamazepine-induced cardiac dysfunction: characterization of two distinct clinical syndromes. *Arch Intern Med* 1992;152:186-191.
79. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L, Taubøll E. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 2012;53:258-266.
80. Makkar RR, Fromm BS, Steinman RT, Meissner MD, Lehmann MH. Female gender as a risk factor for torsades de pointes associated with cardiovascular drugs. *JAMA* 1993;270:2590-2597.
81. Lehmann MH, Hardy S, Archibald D, MacNeil DJ. JTc prolongation with d, lsotalol in women versus men. *Am J Cardiol* 1999;83:354-359.
82. Aurlien D, Gjerstad L, Taubøll E. The role of antiepileptic drugs in sudden unexpected death in epilepsy. *Seizure* 2016;43:56-60.