

'Sudden unexpected death in epilepsy' (SUDEP)

Sudden unexpected death in epilepsy

Mw. M. van der Lende¹, mw. S. Shmueli², mw. prof. dr. E.M.A. Aronica³, dr. R.D. Thijs⁴

SAMENVATTING

'Sudden unexpected death in epilepsy' (SUDEP) verwijst naar een plots en onverwacht overlijden van iemand met epilepsie waarvoor bij obductie geen doodsoorzaak wordt gevonden. SUDEP is de meest voorkomende direct aan epilepsie gerelateerde doodsoorzaak. De incidentie kan oplopen tot 9 per 1.000 persoonsjaren. Mensen met therapieresistente epilepsie en frequente tonisch-clonische aanvallen lopen het grootste risico. De pathofysiologie is nog onduidelijk, maar vermoedelijk zijn er meerdere uitlokkende of bijdragende factoren in het spel. SUDEP treedt meestal 's nachts op en zonder getuigen. Slachtoffers worden vaak in hun bed aangetroffen met aanwijzingen van een doorgemaakte epileptische aanval, zoals een tongbeet of urine-incontinentie. Er zijn nog geen bewezen preventieve maatregelen, en op dit moment is het optimaal behandelen van tonisch-clonische aanvallen de beste methode om het risico op SUDEP te verkleinen. Het is belangrijk om SUDEP met patiënten en families te bespreken, met name bij hoogrisicopatiënten.

(TIJDSCHR NEUROL NEUROCHIR 2017;118(4):128-34)

SUMMARY

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) is the most common cause of direct epilepsy-related premature mortality. Incidence rates up to 9 per 1,000 patient years have been reported. People with refractory epilepsy and frequent tonic clonic seizures are at highest risk. The cause of SUDEP is unknown, but likely heterogeneous regarding mechanisms and circumstances. SUDEP mostly occurs at night and is unwitnessed in most cases. Victims are generally found in or beside their bed and often with signs of a recent seizure, like a tongue bite and urinary incontinence. As no evidence-based interventions for prevention are currently available, optimal treatment of tonic clonic seizures is the best way to minimize SUDEP risk. It is crucial to inform patients and families about SUDEP, particularly those at high risk.

¹arts-onderzoeker/promovendus, Stichting Epilepsie Instellingen (SEIN), Heemstede, en afdeling Neurologie, Leids Universitair Medisch Centrum, Leiden, ²arts-onderzoeker/promovendus, SEIN, en UCL Institute of Neurology, Londen, Verenigd Koninkrijk, ³neuropatholoog, SEIN, en afdeling Pathologie, Academisch Medisch Centrum, Amsterdam, ⁴neuroloog, SEIN, en afdeling Neurologie, LUMC, Leiden, en UCL Institute of Neurology, Londen, Verenigd Koninkrijk.

Correspondentie graag richten aan: dr. R.D. Thijs, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN), afdeling Research, Postbus 540, 2130 AM Hoofddorp, e-mailadres: rthijs@sein.nl

Belangenconflict/financiële ondersteuning: mw. prof. dr. E.M.A. Aronica ontvangt financiële ondersteuning van de Christelijke Vereniging voor de Verpleging van Lijders aan Epilepsie. Dr. R.D. Thijs ontvangt financiële ondersteuning van het Nationaal Epilepsiefonds, Fonds Nuts Ohra, Medtronic, ZonMw, de Christelijke Vereniging voor de Verpleging van Lijders aan Epilepsie, de AC Thomson Stichting, en vergoedingen voor het geven van lezingen van Medtronic, UCB en GSK.

Trefwoorden: epilepsie, mortaliteit, 'sudden unexpected death in epilepsy' (SUDEP).

Keywords: epilepsy, mortality, Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP).

Ontvangen 23 februari 2017, geaccepteerd 12 juli 2017.

INLEIDING

Plotse, onverwachte dood is een ingrijpende gebeurtenis en komt opvallend veel voor bij mensen met epilepsie. Vaak is er geen aanwijsbare oorzaak. In de literatuur wordt deze situatie omschreven als 'sudden unexpected death in epilepsy', ofwel SUDEP. Het treft vooral jonge mensen en heeft een grote impact op nabestaanden en familie. Het is de meest voorkomende direct aan epilepsie gerelateerde doodsoorzaak. Vanwege de jonge leeftijd van overlijden gaan van alle neurologische ziekten, op beroertes na, door SUDEP de meeste productieve levensjaren verloren.¹

De oorzaak van SUDEP is nog niet bekend. Er zijn al wel meerdere risicofactoren voor SUDEP bekend: mensen met therapieresistente epilepsie en frequente tonisch-clonische aanvallen lopen het grootste risico.² De NVN-richtlijn beveelt aan om SUDEP actief te bespreken met hoogrisicogroepen. Dit blijkt echter vaak niet de praktijk te zijn. In tegenstelling tot andere oorzaken van plotse dood, zoals wiegendood, geniet SUDEP nog weinig bekendheid, zowel bij leken als bij professionals.

Dit artikel richt zich op het risicoprofiel voor SUDEP, ontwikkelingen in het onderzoek naar de pathofysiologie, maatregelen om de kans op SUDEP zo mogelijk te verlagen en het hoe en waarom van SUDEP-voorlichting.

DEFINITIE

De diagnose SUDEP wordt gesteld aan de hand van enkele criteria (zie *Tabel 1*). De belangrijkste eis voor de diagnose is een obductie waarmee andere oorzaken van een plots overlijden, zoals een hartinfarct of een longembolie, uitgesloten worden. Wanneer aan alle criteria wordt voldaan, is er sprake van 'definite' SUDEP. Wanneer er geen obductie verricht is, spreken we van 'probable' SUDEP. Als er een concurrerende doodsoorzaak is, bijvoorbeeld wanneer sprake is van aspiratie, spreken we van 'possible' SUDEP.³ SUDEP plus verwijst naar de situatie dat er een bijkomende aandoening is die mogelijk heeft bijgedragen aan het overlijden, maar waarbij obductie geen aanwijzingen gaf dat deze aandoening de primaire doodoorzaak was (bijvoorbeeld coronaire atherosclerose zonder aanwijzingen voor een infarct).

EPIDEMIOLOGIE

Mensen met epilepsie hebben een 2-3 keer hogere kans op overlijden dan de algemene bevolking.⁴ Voor plotseling overlijden is de kans zelfs 24 keer zo hoog.⁵ Dit is vooral toe te schrijven aan SUDEP: de meest voorkomende directe epilepsiegerelateerde doodsoorzaak. Er overlijden meer epilepsiepatiënten aan SUDEP dan bijvoorbeeld aan status epilepticus of traumata.⁴

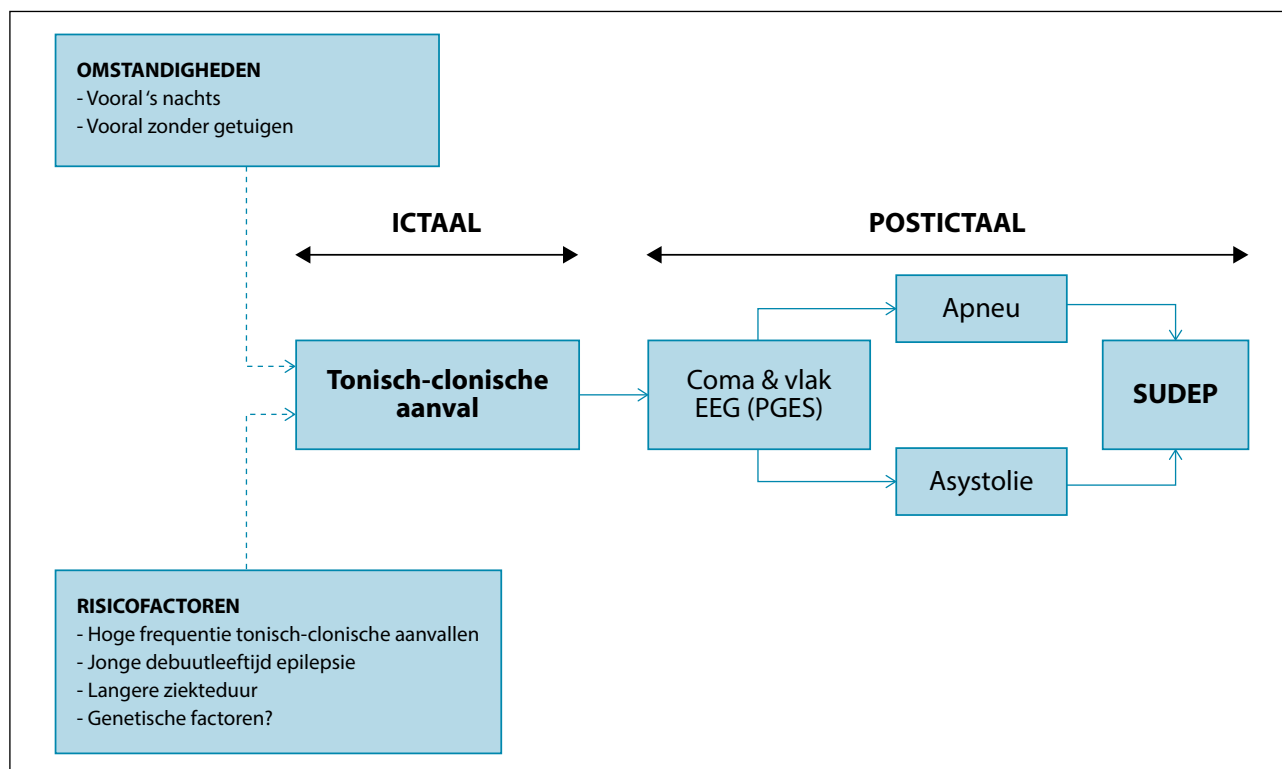
TABEL 1. Criteria voor de diagnose 'definite' SUDEP.

Plotseling en onverwacht overlijden van iemand met epilepsie
In aan- of afwezigheid van een getuige
Geen trauma of verdrinking
Met of zonder aanwijzingen voor een epileptische aanval
Geen sprake van een status epilepticus van ≥ 30 minuten
Geen doodsoorzaak gevonden bij obductie

De incidentie van SUDEP hangt sterk af van de onderzoekspopulatie. In de algemene bevolking worden incidentiecijfers van 0,1 tot 0,4 per 1.000 persoonsjaren gevonden.^{6,7} De incidentie stijgt wanneer er gekeken wordt naar cohorten die geselecteerd zijn op basis van anti-epilepticagebruik (0,5 tot 1,3 per 1.000 persoonsjaren) of cohorten van tertiaire verwijscentra (1,2 tot 5,9 per 1.000 persoonsjaren).^{6,7} Bij patiënten met een zeer hoge aanvalsfrequentie, zoals bij therapieresistente epilepsie, loopt de incidentie op naar 6,3 tot 9,3 per 1.000 persoonsjaren.^{6,7} De incidentie neemt dus toe met de ernst van de epilepsie.⁶⁻⁸ Omdat epilepsie vaak een chronische ziekte is, kan het risico op SUDEP aanzienlijk oplopen, tot 12% bij patiënten met therapieresistente epilepsie bij 40 jaar follow-up.⁸ De piekincidentie van SUDEP ligt bij een leeftijd tussen de 15 en 30 jaar.^{8,9} Een recente meta-analyse liet een gemiddeld SUDEP-risico zien van 0,22 per 1.000 persoonsjaren voor kinderen en 1,2 per 1.000 persoonsjaren voor volwassenen.¹⁰ De incidentie van SUDEP in Nederland is niet bekend. Dit komt onder andere doordat in Nederland relatief weinig obducties worden verricht, waardoor de diagnose 'definite' SUDEP vaak niet gesteld kan worden. In het Verenigd Koninkrijk gaat het om 500 tot 1.000 patiënten per jaar.¹¹

OMSTANDIGHEDEN

SUDEP treedt meestal 's nachts op en zonder getuigen.¹² Slachtoffers worden vaak in hun bed aangetroffen met aanwijzingen van een doorgemaakte epileptische aanval, zoals een tongbeet of urine-incontinentie.¹³ Vaak wordt de patiënt in buikligging gevonden.¹⁴ Dit heeft geleid tot speculaties dat buikslapers een hoger SUDEP-risico zouden hebben.¹⁵ Het is echter zo dat iemand tijdens een tonisch-clonische aanval vaak van houding verandert. Iemand die op zijn rug of zij slaapt kan alsnog in buikligging uit een aanval komen en vice versa.¹⁶ Uit enkele video-opnames van patiënten die aan



FIGUUR 1. SUDEP-model: omstandigheden, risicofactoren en onderliggende (patho)mechanismen. *PGES = 'postictal generalized EEG suppression'.*

SUDEP overlijden blijkt dit ook zo te zijn. Het is dus niet waarschijnlijk dat het aannemen van een andere slaaphouding helpt om SUDEP te voorkomen.

Soms gebeurt het dat iemand aan SUDEP overlijdt in het bijzijn van een getuige. Getuigenverklaringen schetsen een typisch beeld: slachtoffers hebben kort voor het overlijden een meestal tonisch-clonische aanval waarna een moeizame ademhaling met cyanose wordt beschreven.¹⁷

RISICOFACTOREN

Uit patiënt-controle-onderzoeken zijn meerdere risicofactoren voor SUDEP naar voren gekomen. De veruit belangrijkste risicofactor is het hebben van tonisch-clonische aanvallen.¹⁸ Hierbij geldt dat hoe meer aanvallen iemand heeft, hoe groter het SUDEP-risico wordt: vergeleken met mensen zonder tonisch-clonische aanvallen hebben mensen met tonisch-clonische aanvallen bij 1-2 aanvallen per jaar een 5 maal en bij meer dan 3 aanvallen per jaar een 15 maal verhoogd risico.² Het hebben van nachtelijke aanvallen kan het risico nog verder verhogen.¹² Omgekeerd lijkt het risico lager als er maatregelen genomen worden om het toezicht 's nachts te vergroten (bedpartner of het gebruik van een babyfoon). Overige (zwakke) risicofactoren zijn: het hebben van een verstandelijke beperking, lamotriginegebruik bij vrou-

wen (waarschijnlijk een indirect effect: omdat dit vaak gekozen wordt vanwege de minimale teratogene effecten, maar niet altijd optimaal is of niet optimaal gedoseerd wordt om de tonisch-clonische aanvallen tegen te houden), het gebruik van meerdere anti-epileptica (ook hier waarschijnlijk een marker van de epilepsie-ernst), anxiolyticagebruik, geen anti-epileptica (waarschijnlijk vertraging in de diagnose of overlijden bij een van de eerste aanvallen), extratemporale epilepsie, en het mannelijk geslacht.^{2,10}

PATHOFYSIOLOGIE

De onderliggende pathofysiologie is nog niet volledig opgehelderd, maar verschillende (patho)mechanismen, die elkaar kunnen beïnvloeden, lijken een rol te spelen bij het ontstaan van SUDEP (zie *Figuur 1*). Van enkele SUDEP-slachtoffers is een video-EEG-registratie van rond het overlijden beschikbaar. Dit levert belangrijke inzichten op over de SUDEP-pathofysiologie. Het MORTEMUS-onderzoek beschrijft 11 patiënten die tijdens een aanvalsregistratie aan SUDEP zijn overleden.¹⁹ Het kleine aantal metingen lijkt in eerste instantie in tegenspraak met de hoge incidentiecijfers van SUDEP bij therapieresistente epilepsie. Deze bevinding illustreert echter opnieuw dat SUDEP vooral optreedt in situaties waar het toezicht het minst is: eerder thuis dan in

het ziekenhuis en eerder zonder dan met getuigen. Bij alle slachtoffers werd een vergelijkbaar patroon geobserveerd: alle patiënten hadden een focaal beginnend tonisch-clonisch insult, meestal vanuit slaap. Na het insult werd het EEG compleet vlak (dit fenomeen wordt 'postictal generalized EEG suppression' (PGES) genoemd). Binnen 3 minuten werd dit in alle gevallen gevolgd door een ademhalingsstilstand en een hartstilstand. Meestal waren dat eerst voorbijgaande apneus, bradycardieën en asystolieën, maar binnen 11 minuten trad bij iedereen een terminale asystolie op. Dit typische patroon van haperende hartslag en ademhaling is recent in dierproeven gereproduceerd bij *KCNA1*-knock-out muizen.²⁰ Een geïnduceerde epileptische aanval leidde tot een depolarisatiegolf in de hersenstam met irreversibele disfunctie van de hersenstam tot gevolg. De gedachte is dat de tonisch-clonische aanval leidt tot overmatige inhibitie, wat uiteindelijk leidt tot onderdrukking van de vitale functies in de hersenstam.²¹

GENETICA

Genetische factoren spelen mogelijk een rol bij SUDEP. Bij enkele genetische syndromen, zoals het syndroom van Dravet, komt SUDEP veel vaker voor.²²⁻²⁴ Daarnaast zijn er enkele families beschreven met meerdere gevallen van SUDEP en mutaties voor een ionkanaaldefect.^{25,26} Recente onderzoeken laten zien dat SUDEP-slachtoffers vaker mutaties hebben in genen die coderen voor ionkanalen die voorkomen in het hart en de hersenen, alsmede een hogere algehele belasting van pathogene genetische varianten.^{27,28} Het analyseren van het DNA van slachtoffers kan inzicht bieden in mogelijke pathomechanismen voor SUDEP.

ASYSTOLIEËN

Asystolieën spelen een rol in de pathofysiologie van SUDEP, maar de timing is cruciaal. Postictale asystolieën zijn zeldzaam en zijn geassocieerd met SUDEP. Ictale asystolieën daarentegen komen relatief vaak voor: bij 0,3% van de mensen met refractaire epilepsie die een video-EEG ondergaan.²⁹ De ictale asystolie lijkt een benigne fenomeen: ictale asystolieën met fatale afloop worden in de literatuur niet beschreven.²⁹ De langst beschreven ictale asystolie duurde 96 seconden en ging spontaan over.³⁰ Een casereport beschrijft een patiënt die na 44 seconden ictale asystolie werd gereanimeerd en dit heeft overleefd.³¹ Deze casus is als 'near-SUDEP' geclassificeerd. Het is echter nog steeds goed mogelijk dat deze asystolie net als bij de eerder genoemde patiënt ook vanzelf was overgegaan. Ictale asystolieën zijn namelijk qua duur en hartritme patroon op baseline erg vergelijkbaar met de asystolieën zoals die gezien worden bij vasovagale syncope.³²

Het is zelfs gebleken dat temporale aanvallen die gepaard gaan met ictale asystolieën korter duren dan aanvallen zonder asystolie.³³ Het idee is dat de hersenen (in dit geval de epileptische activiteit) het hart als het ware uitzetten en de hartstilstand op zijn beurt weer zorgt voor een snellere beëindiging van de epileptische activiteit. Dat ictale asystolieën niet tot overlijden hebben geleid, wil niet zeggen dat ze niet behandeld moeten worden. Een patiënt die tijdens een epileptische aanval een asystolie krijgt, zal dat niet aan voelen komen met de klassieke syncopale prodromen (wazig zicht et cetera) en kan hierdoor hard ten val komen en zelfs iets breken.^{34,35} Dit kan daarom een reden zijn om een pacemaker te plaatsen. Voor er een pacemaker geplaatst wordt, moet wel eerst worden gekeken of de epilepsie optimaal behandeld wordt. Ictale asystolieën kunnen immers alleen optreden als er nog epileptische aanvallen zijn. Als de epilepsie refractair blijft, is er een indicatie voor een pacemaker.³⁵

PREVENTIE

Er is een direct verband tussen het aantal tonisch-clonische aanvallen en het risico op SUDEP.² Het optimaal behandelen van deze aanvallen is dus de beste methode om het SUDEP-risico te verkleinen. Uit een meta-analyse van medicatietrials voor epilepsie bleek dat SUDEP 7 keer vaker voorkwam in de placebogroep dan in de behandelde groep.³⁶ Dit betrof veelal patiënten die al meerdere middelen gebruikten. Bij het optimaliseren van de behandeling van epilepsie zal eerst moeten worden stilgestaan bij de vraag of iemand wel echt epileptische aanvallen heeft. Soms blijkt dat patiënten met ogenschijnlijk therapieresistente epileptische aanvallen helemaal geen epilepsie hebben, maar psychogene niet-epileptische aanvallen (PNEA) of syncope.³⁷ Als de epilepsie wel zeker is, dan is het vraag of de classificatie van de epilepsie juist is. Een gegeneraliseerde epilepsie die als focale epilepsie wordt behandeld, kan ook leiden tot refractaire aanvallen. De volgende vraag is of de patiënt de medicijnen trouw inneemt. Therapieontrouw is een groot probleem. Uit onderzoek blijkt dat 39% van de patiënten zijn medicijnen niet of onregelmatig inneemt.³⁸ Naast therapieontrouw kunnen ook andere leefstijlfactoren zoals slaaptkort en overmatig alcohol- of drugsgebruik een negatieve invloed op de aanvalsfrequentie hebben. Desondanks zal 30% van de patiënten medicatieresistent blijven. Bij deze patiënten zullen andere therapieën als epilepsiechirurgie of een nervusvasusstimulator overwogen kunnen worden.

Er zijn nog geen bewezen preventieve maatregelen. Nachtelijk toezicht lijkt het risico op SUDEP wel te kunnen verlagen. Een patiënt-controle-onderzoek liet zien dat het slapen met een kamergenoot of de aanwezigheid van een babyfoon

AANWIJZINGEN VOOR DE PRAKTIJK

- 1** 'Sudden unexpected death in epilepsy' (SUDEP) is de belangrijkste epilepsiegerelateerde doodsoorzaak.
- 2** De diagnose vergt een obductie.
- 3** Patiënten met therapieresistente epilepsie lopen een hoog risico op SUDEP, met name als ze ook tonisch-clonische aanvallen hebben.
- 4** Het pathomechanisme van SUDEP is nog onduidelijk. Vermoedelijk is SUDEP het resultaat van meerdere uitlokkende en bijdragende factoren zoals door aanvallen geïnduceerde stoornissen in de ademhaling en het hartritme en genetische factoren.
- 5** Streven naar aanvalsvrijheid is de beste methode om SUDEP te voorkomen.
- 6** SUDEP-voorlichting is gewenst bij hoogrisicopatiënten.

het risico op SUDEP verlaagt.³⁹ Dit suggereert dat vroege signalering van een aanval mogelijk SUDEP kan voorkomen. Dat is nog een hele uitdaging: een recente Nederlandse audit liet zien dat veel aanvallen in de nacht gemist worden.³³ Momenteel wordt veel onderzoek gedaan naar verschillende aanvalsdetectiemethoden.^{33,40} Vooralsnog lijkt dit veelbelovend. Het is de verwachting dat effectieve detectiemethoden kunnen helpen om het SUDEP-risico flink in te perken. Dit alles neemt niet weg dat het SUDEP niet volledig kan voorkomen: er zijn immers gevallen beschreven waarbij iemand ondanks vlotte reanimatie door medisch personeel alsnog aan SUDEP overlijdt.^{17,41}

VOORLICHTING

Het verschil tussen wat neurologen over SUDEP vertellen en wat patiënten graag willen weten is groot. En ook de richtlijnen wereldwijd op dit punt verschillen sterk. In Noord-Amerika bespreekt slechts 7% van de neurologen SUDEP met meer dan 90% van hun patiënten en 12% van de neurologen besprak het nooit. Neurologen die SUDEP wel bespraken, waren vaker neurologen die in de afgelopen 2 jaar zelf een SUDEP-geval hadden meegemaakt of neurologen die veel epilepsiepatiënten zagen. De stemvragen bij de presentatie van collega Leijten op de Biemondcursus in 2016 lieten een vergelijkbaar beeld zien: 3% gaf aan SUDEP altijd te bespreken, 12% alleen bij moeilijk behandelbare aanvallen, 32% soms en 53% besprak het nooit. Dit contrasteert met peilingen onder patiënten: 71% van de patiënten zou graag voorlichting over SUDEP krijgen ongeacht het risico, 27% alleen als ze een verhoogd SUDEP-risico hebben en 2% van de patiënten zou niet over SUDEP voorgelicht willen worden.⁴² Of voorlichting het risico op SUDEP kan verlagen is niet

bekend. Toch kan het belangrijk zijn om patiënten en families goed te informeren. Voorlichting kan de therapietrouw verbeteren en helpen bij het vermijden van situaties die aanvallen kunnen uitlokken, zoals overmatig alcoholgebruik of slaapttekort. Ook kan het helpen dat patiënten eerder contact opnemen bij een aanvalsonregeling. Uiteraard is het bij de voorlichting van belang om na te gaan of er wel enig risico is. Bij bepaalde epilepsiesyndromen, zoals de kinder-absence-epilepsie, is het risico namelijk verwaarloosbaar en zou voorlichting onnodige onrust veroorzaken.

De NVN-richtlijn adviseert dat SUDEP benoemd wordt bij de voorlichting over epilepsie, met name als het risico verhoogd is, zoals bij mensen met refractaire tonisch-clonische aanvallen of bij therapieontrouw.³² Recent is de folder Epilepsie en risico's van het Epilepsiefonds verschenen. Deze folder kan dienen als leidraad. In de folder wordt SUDEP niet geïsoleerd besproken, maar tezamen met alle andere risico's zoals status epilepticus, ongevallen of verdrinking. Ook bij deze risico's spelen aanvallen een rol en zijn de tonisch-clonische aanvallen meer risicovol dan de andere aanvalstypen.

CONCLUSIE

SUDEP is de belangrijkste direct aan epilepsie gerelateerde doodsoorzaak. Patiënten met therapieresistente epilepsie met veel (nachtelijke) tonisch-clonische aanvallen lopen het hoogste risico. SUDEP is het beste te beschouwen als een fataal verlopende (tonisch-clonische) aanval. De pathofysiologie is nog onduidelijk. In de toekomst kan genetisch onderzoek mogelijk meer inzicht bieden. Er zijn op dit moment nog geen bewezen preventieve maatregelen en het optimaal behandelen van de tonisch-clonische aanvallen is de beste

methode om het risico op SUDEP te verkleinen. Voorlichting over SUDEP is gewenst bij hoogrisicopatiënten.

SUDEP-DATABASE

Om alle mogelijke risicofactoren voor SUDEP goed in beeld te krijgen, wordt er een landelijke SUDEP-database opgebouwd. Graag ontvangen wij van u een melding bij een overlijden aan SUDEP (sudep@sein.nl). De SUDEP-database kan ons bij tal van onderzoeken helpen. Als er een obductie verricht wordt, dan heeft het de voorkeur om ook de hersenen te onderzoeken. Hiermee kan de oorzaak van de epilepsie bevestigd worden en wordt de hersenstamregio volgens een vast protocol bekeken. Dit onderzoek vindt plaats bij de afdeling Neuropathologie in het Academisch Medisch Centrum te Amsterdam (prof. dr. Eleonora Aronica). Ook wanneer er geen obductie verricht is, en het overlijden voldoet aan de criteria van 'probable' SUDEP, is het waardevol om dit te melden via sudep@sein.nl.

REFERENTIES

1. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014;55:1479-85.
2. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011;52:1150-9.
3. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012;53:227-33.
4. Hitiris N, Mohanraj R, Norrie J, Brodie MJ. Mortality in epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007;10:363-76.
5. Ficker DM, So EL, Shen WK, et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51:1270-4.
6. Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378:2028-38.
7. Surges R, Thijs RD, Tan HL, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors and potential pathomechanisms. *Nat Rev Neurol* 2009;5:492-504.
8. Sillanpaa M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522-9.
9. Tellez-Zenteno JF, Ronquillo LH, Wiebe S. Sudden unexpected death in epilepsy: evidence-based analysis of incidence and risk factors. *Epilepsy Res* 2005;65:101-15.
10. Harden C, Tomson T, Gloss D, 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;88:1674-80.
11. Hanna NJ, Black M, Sander JW, et al. National Sentinel Clinical Audit of Epilepsy-Related Death. Londen: The Stationery Office; 2002.
12. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A, et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012;53:253-7.
13. Nashef L, Garner S, Sander JW, Fish DR, Shorvon SD. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998;64:349-52.
14. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, et al. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology* 2015;84:703-9.
15. Tao JX, Sandra R, Wu S, et al. Should the "Back to Sleep" campaign be advocated for SUDEP prevention? *Epilepsy Behav* 2015;45:79-80.
16. Shmueli S, Surges R, Sander JW, et al. Prone sleeping and SUDEP risk: The dynamics of body positions in nonfatal convulsive seizures. *Epilepsy Behav* 2016;62:176-9.
17. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:211-3.
18. 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;53:249-52.
19. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, et al. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966-77.
20. Aiba I, Noebels JL. Spreading depolarization in the brainstem mediates sudden cardiorespiratory arrest in mouse SUDEP models. *Sci Transl Med* 2015;7:282ra46.
21. Bauer PR, Thijs RD, Lamberts RJ, et al. Dynamics of convulsive seizure termination and postictal generalized EEG suppression. *Brain* 2017;140:655-68.
22. Cooper MS, McIntosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res* 2016;128:43-7.
23. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, et al. Mortality in Dravet syndrome: A review. *Epilepsy Behav* 2016;64:69-74.
24. Skluzacek JV, Watts KP, Parsy O, et al. Dravet syndrome and parent associations: the IDEA League experience with comorbid conditions, mortality, management, adaptation, and grief. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 2:95-101.
25. Hindocha N, Nashef L, Elmslie F, et al. Two cases of sudden unexpected death in epilepsy in a GEFS+ family with an SCN1A mutation. *Epilepsia* 2008;49:360-5.
26. Kawamata J, Ikeda A, Fujita Y, et al. Mutations in LGI1 gene in Japanese families with autosomal dominant lateral temporal lobe epilepsy: the first report from Asian families. *Epilepsia* 2010;51:690-3.
27. Leu C, Balestrini S, Maher B, et al. Genome-wide polygenic burden of rare deleterious variants in Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *EBioMedicine* 2015;2:1063-70.
28. Bagnall RD, Crompton DE, Petrovski S, et al. Exome-based analysis of cardiac arrhythmia, respiratory control and epilepsy genes in sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2016;79:522-34.
29. Van der Lende M, Surges R, Sander JW, et al. Cardiac arrhythmias during or after epileptic seizures. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:69-74.
30. Chaila EB, Tirupathi S, Delanty N. Ictal bradycardia and asystole associated with intractable epilepsy: a case series. *Br J Cardiol* 2010;17:245-8.
31. Lanz M, Oehl B, Brandt A, et al. Seizure induced cardiac asystole in epilepsy patients undergoing long term video-EEG monitoring. *Seizure* 2011;20:167-72.
32. Brodie MJ, Holmes GL. Should all patients be told about sudden unexpected

- death in epilepsy (SUDEP)? Pros and Cons. *Epilepsia* 2008;49 Suppl 9:99-101.
33. Van der Lende M, Cox FM, Visser GH, et al. Value of video monitoring for nocturnal seizure detection in a residential setting. *Epilepsia* 2016;57:1748-53.
34. Moseley BD, Ghearing GR, Munger TM, et al. The treatment of ictal asystole with cardiac pacing. *Epilepsia* 2011;52:e16-9.
35. Strzelczyk A, Cenusa M, Bauer S, et al. Management and long-term outcome in patients presenting with ictal asystole or bradycardia. *Epilepsia* 2011;52:1160-7.
36. 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;10:961-8.
37. Van Donselaar CA, Carpay JA. [Epilepsy from seizure to care]. *Ned Tijdschr Geneeskd* 2009;153:B327.
38. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008;49:446-54.
39. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005;64:1131-3.
40. Van Andel J, Thijs RD, de Weerd A, et al. Non-EEG based ambulatory seizure detection designed for home use: What is available and how will it influence epilepsy care? *Epilepsy Behav* 2016;57:82-9.
41. Swinghmer J, Devinsky O, Friedman D. Can post-ictal intervention prevent sudden unexpected death in epilepsy? A report of two cases. *Epilepsy Behav* 2012;24:377-9.
42. Kroner BL, Wright C, Friedman D, et al. Characteristics of epilepsy patients and caregivers who either have or have not heard of SUDEP. *Epilepsia* 2014;55:1486-94.