

Univerzita Karlova
Přírodovědecká fakulta

Studijní program: Biologie

Studijní obor: Biologie



Kamila Pšenáková

Úloha respiračnej dysfunkcie pri náhlom neočakávanom úmrtí pri epilepsii

The role of respiratory dysfunction in sudden unexpected death in epilepsy

Bakalářská práce

Vedoucí práce: Mgr. Karolína Liška, Ph.D.

Praha, 2024

Prehlasujem, že som záverečnú prácu vypracovala samostatne a že som uviedla všetky použité informačné zdroje a literatúru. Táto práca, ani jej podstatná časť, nebola použitá k získaniu iného alebo rovnakého akademického titulu.

V Prahe, dňa 07.08.2024

Kamila Pšenáková

Abstrakt

Epilepsia je najčastejšie chronické neurologické ochorenie, ktoré postihuje až 3% svetovej populácie. Vyskytuje sa na celom svete, postihuje ženy aj mužov v každom veku a je charakterizované opakujúcimi sa záchvatmi.

Náhle neočakávané úmrtie pri epilepsii (SUDEP) predstavuje hlavnú príčinu úmrtnosti pacientov s epilepsiou, pričom významnú úlohu v jeho patofyziológii zohráva respiračná dysfunkcia. Táto práca podáva prehľad súčasných poznatkov o respiračnej dysfunkcii pri SUDEP, ďalej sa sústreďuje aj na epidemiológiu, kategorizáciu a rizikové faktory s dôrazom na poznatky o tom, ako sa respiračná dysfunkcia s týmito prvkami prelína a spôsobuje náhlu smrť. Pri štúdiu respiračnej dysfunkcie a jej úlohe pri SUDEP sú kľúčové nielen klinické štúdie, ale aj zvieracie modely, ktoré poskytli podstatné poznatky o genetických a získaných epilepsiách spojených so SUDEP.

Odhalenie patofyziológie a objasnenie úlohy respiračnej dysfunkcie pri SUDEP je nevyhnutné k upresneniu rizikových skupín pacientov, zlepšeniu preventívnych opatrení a ultimátne k zníženiu prevalencie SUDEP.

Kľúčové slová: epilepsia, SUDEP, regulácia dýchania, neočakávané úmrtie, apnoe, CO₂

Abstract

Epilepsy is the most common chronic neurological disease, affecting approximately 3% of the world's population. It occurs worldwide, affects women and men of all ages and is characterised by recurrent seizures.

Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) represents the leading cause of mortality in patients with epilepsy, with respiratory dysfunction playing a significant role in its pathophysiology. This thesis reviews the current knowledge of respiratory dysfunction in SUDEP, and focuses on the epidemiology, categorization and risk factors, with an emphasis on how respiratory dysfunction intersects with these elements to cause sudden death. In the study of respiratory dysfunction and its role in SUDEP, not only clinical studies but also animal models have been crucial and have provided substantial insights into the genetic and acquired epilepsies associated with SUDEP.

Unraveling the pathophysiology and clarifying the role of respiratory dysfunction in SUDEP is essential to recognise at-risk patient groups, improve preventive measures, and ultimately reduce the prevalence of SUDEP.

Key words: epilepsy, SUDEP, respiratory regulation, unexpected death, apnoea, CO₂

Zoznam použitých skratiek

AGS	audiogénny záchvat (z ang. audiogenic seizure)
ASM	protizáchvatové lieky (z ang. anti-seizure medication)
CNS	centrálny nervový systém
CSA	centrálna spánková apnoe
CSF	mozgomiechový mok (z ang. cerebrospinal fluid)
DRG	dorzálna respiračná skupina (z ang. dorsal respiratory group)
DS	Dravetovej syndróm
EEG	elektroencefalografia
EKG	elektrokardiografia
GABA	kyselina gama-aminomaslová (z ang. gamma-aminobutyric acid)
GTCS	generalizovaný tonicko-klonický záchvat (z ang. generalized tonic-clonic seizure)
HRV	variabilita srdečnej frekvencie (z ang. heart rate variability)
KPR	kardiopulmonálna resuscitácia
MORTEMUS	štúdia úmrtnosti pri videoelektroencefalografickom monitorovaní (z ang. mortality in epilepsy monitoring unit study)
OSA	obštrukčná spánková apnoe
PGES	postiktálna generalizovaná elektroencefalografická supresia
SIDS	syndróm náhleho úmrtia dojčiat (z ang. sudden infant death syndrome)
SUDC	syndróm náhleho úmrtia v detstve (z ang. sudden unexpected death in childhood)
SUDEP	náhla neočakávaná smrť pri epilepsii (z ang. sudden unexpected death in epilepsy)
VEEG	videoelektroencefalogram
VEEGm	videoelektroencefalografické monitorovanie
VRG	ventrálna respiračná skupina (z ang. ventral respiratory group)

Obsah

1	Úvod	1
2	SUDEP	2
2.1	Definícia	2
2.1.1	Kategorizácia SUDEP	3
2.2	Epidemiológia a prevalencia	3
2.3	Rizikové faktory	4
2.4	Prevenčia	5
2.5	Možné mechanizmy	7
3	Respirácia	9
3.1	Fyziologická regulácia respirácie	9
3.2	Poruchy respirácie	11
3.2.1	Poruchy prenosu dýchacích plynov	11
3.2.2	Poruchy regulácie respirácie a respiračné zlyhanie	11
3.3	Respiračná dysfunkcia v epilepsii	13
3.3.1	Interiktálna respiračná dysfunkcia	14
3.3.2	Periiktálna respiračná dysfunkcia	15
4	Mechanizmus respiračnej dysfunkcie v SUDEP	17
4.1	Poznatky zo zvieracích modelov	17
4.1.1	Modely genetickej epilepsie	18
4.1.1.1	Modely Dravetovej syndrómu	18
4.1.1.2	Modely epileptickej encefalopatie	19
4.1.1.3	Modely vykazujúce neurogénny pľúcny edém	19
4.1.1.4	Model audiogénnej epilepsie	20
4.1.1.5	KCNA1-null myši model	21
4.1.2	Modely získanej epilepsie	21
4.1.2.1	Model kainovej kyseliny	21
4.1.2.2	Model epilepsie vyvolanej elektrošokom	22
4.1.2.3	Model epilepsie vyvolanej tetanotoxínom	23
4.2	Poznatky z ľudských pacientov	23
4.2.1	Postmortem štúdie	23
4.2.2	Poznatky z VEEGm	24

5	Záver.....	26
6	Zoznam použitej literatúry	27

1 Úvod

Epilepsia je závažné ochorenie, ktoré výrazne znižuje kvalitu života v dôsledku epileptických záchvatov. V Českej republike má aktívnu epilepsiu každý 125. človek. Na 1000 pacientov epilepsie pripadá ročne 1,2 prípadov náhleho neočakávaného úmrtia pri epilepsii (SUDEP) [1].

V roku 1773 náhle zomrela nevlastná dcéra Georgea Washingtona na následky epileptického záchvatu, pričom jej smrť bola jedným z prvých dobre zdokumentovaných prípadov SUDEP [2]. Napriek množstvu záznamov z neočakávaných úmrtí sa SUDEP dostal do popredia výskumu až koncom 90. rokov 20. storočia, kedy sa oficiálne zaviedla jeho definícia [3]. Od tejto doby sa odvetvie vedy v oblasti SUDEP výrazne rozvíjalo s až desaťnásobným nárastom počtu publikácií v porovnaní medzi rokmi 2002 a 2021 [4]. Výskum epilepsie a SUDEP sa aj v Českej republike každým rokom rozrastá vďaka novým projektom, akým je napríklad Epileptologické výskumné centrum (EpiReC), ktoré prepojuje výskum s klinickou praxou [5].

Napriek pokrokom v štúdiu epileptických ochorení je SUDEP naďalej devastujúcim následkom pre veľkú podskupinu pacientov. Medzi možné mechanizmy SUDEP patrí respiračná dysfunkcia, ktorej výskum je kľúčový k odhaleniu presnej patofyziológie SUDEP. Cieľom tejto práce je zhrnúť v súčasnosti známe poznatky o možných mechanizmoch, ktorými respiračné procesy prispievajú k náhlemu úmrtiu u pacientov s epilepsiou.

2 SUDEP

2.1 Definícia

Epilepsia je neurologická porucha, ktorá postihuje až 3% populácie. Je definovaná ako ochorenie, ktorého hlavným príznakom sú opakované spontánne nevyprovokované záchvaty spôsobené abnormálnou elektrickou aktivitou v mozgu [6]. SUDEP, skratka z anglického “sudden unexpected death in epilepsy,” je definovaný ako náhla, neočakávaná smrť pacientov s diagnostikovanou epilepsiou, u ktorých posmrtné vyšetrenia alebo pitva nedokážu určiť jasnú toxikologickú alebo anatomickú príčinu smrti.

Postup určenia príčiny smrti ako SUDEP sa môže naprieč rôznymi zdrojmi líšiť, najmä kvôli výrazu “neočakávaná smrť” v samotnej definícii, čo môže byť jednotlivými výskumníkmi interpretované odlišne [3]. Ďalšou prekážkou pri diagnostikovaní SUDEP je fakt, že veľa z úmrtí počas záchvatov sa odohrá bez svedkov, často v noci. Medzi dôkazy naznačujúce smrť počas epileptického záchvatu patria stopy zubov po zahryznutí do pier alebo jazyku, inkontinencia, narušené okolité prostredie, pád z postele, sekrécia slín, či skrivený výraz tváre [7]. Tieto dôkazy však nie sú dostačujúce na potvrdenie záchvatu, rovnako ako ich neprítomnosť nevyklučuje, že sa záchvat odohral. Veľkú rolu pri diagnóze hrá aj poloha tela, v ktorej je pacient po smrti nájdený. Často sú príčiny smrti epileptikov v noci uvedené ako zadusenie cudzím predmetom, najmä vankúšom, keďže sa pacient počas epileptického záchvatu inštinktívne prevráti na brucho, avšak až 73,3% pacientov zo všetkých evidovaných prípadov SUDEP bolo nájdených práve v polohe na bruchu [8]. Sporné sú taktiež prípady, kedy boli pacienti nájdení vo vani alebo sladkých vodách, keďže ku SUDEP mohlo dôjsť ešte pred ponorením do vody a utopenie v neslanej vode sa pri pitve často nedá jasne určiť [9].

Napriek náročnej diagnostike existujú globálne kritéria, ktoré musia byť splnené, aby bola príčina smrti uvedená ako SUDEP. Tie zahrňujú pacientovu históriu epileptických záchvatov a vylúčenie iných príčin ako sú úrazy, udusenie cudzími predmetmi, utopenie, následok status epilepticus, samovraždy, užívanie návykových látok alebo iné podliehajúce zdravotné ťažkosti [3]. Významná je aj časová súvislosť medzi záchvatom a samotnou zástavou srdca, avšak posledné štúdie naznačujú, že k SUDEP môže vzácné dôjsť aj bez predchádzajúceho záchvatu [10].

2.1.1 Kategorizácia SUDEP

Kategórie SUDEP sa môžu líšiť v závislosti od kontextu a kritérií použitých na klasifikáciu. Jednou zo starších klasifikácií používanou vo výskume prevalencie je rozdelenie podľa úrovni istoty označenia SUDEP ako príčiny smrti. Ide o Definitívny, Pravdepodobný, Možný a Nepravdepodobný SUDEP [11].

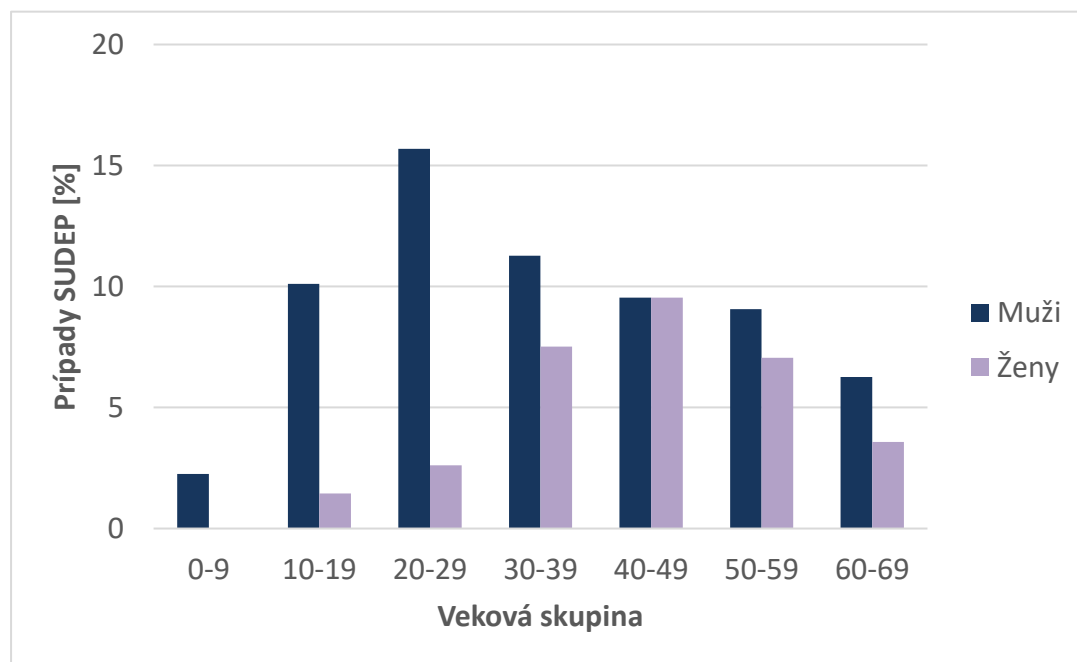
Nové, presnejšie rozdelenie berie v úvahu aj ďalšie kritéria, ako napríklad pokus o resuscitáciu, alebo prítomnosť sprievodného ochorenia, ktoré však samo o sebe smrť nespôsobilo. Definitívny SUDEP spĺňa všetky kritéria pre diagnózu a je potvrdený pitvou. V prípade, že by bolo pacientovi zistené pred smrťou alebo po nej aj sprievodné ochorenie, išlo by o Definitívny SUDEP Plus. Pravdepodobný SUDEP a Pravdepodobný SUDEP Plus je definovaný rovnako ako Definitívny, avšak s tým rozdielom, že nemáme dostupné dáta z posmrtných vyšetrení. V prípade, že je prítomná ešte jedna možná konkurenčná príčina smrti, označujeme úmrtie za Možný SUDEP. Takmer-SUDEP a Takmer-SUDEP Plus popisuje situáciu, kedy je pacient resuscitovaný a prežije viac ako 1 hodinu po počiatočnej kardiopulmárnej zástave. Posledná z kategórií je Nie-SUDEP, kedy je známa príčina smrti [12].

2.2 Epidemiológia a prevalencia

Odhady výskytu SUDEP sa naprieč zdrojmi značne líšia, z dôvodu rôznych definícií SUDEP a nedostatočnej dokumentácii a informovanosti zo strany súdnych lekárov a koronerov. Populačné štúdie odhadujú 1,2 prípadov SUDEP na 1 000 ľudí s epilepsiou ročne [1].

Výskyt SUDEP je nízky u malých detí – 1 z 4500 prípadov, vyšší v období dospievania, vrcholí u mladých dospelých a dospelých a následne sa výrazne znižuje do staroby, kde však môže nastať k nesprávnej diagnóze a SUDEP je pripísaný srdečným príhodám bez dôkladného vyšetrenia alternatívnych príčin. Podobne aj medzi dojčatami a deťmi by mohol byť SUDEP nesprávne diagnostikovaný ako syndróm náhleho úmrtia dojčiat (SIDS) alebo syndróm náhleho úmrtia v detstve (SUDC) [13]. Posledné údaje z populačných štúdií naznačujú, že na výskyt SUDEP má vplyv i pohlavie pacienta, a to najmä u mladých ľudí. Mladí muži sú postihovaní výrazne častejšie ako ženy, príčina tohto javu však nie je známa [Obrázok 1]. Kumulatívne riziko pre pacientov sa

pohybuje okolo 8% do 70. roku života, pričom sa medzi jednotlivcami môže výrazne líšiť v závislosti od rizikových faktorov [13].



Obrázok 1: Vekové a pohlavné rozloženie prípadov SUDEP a Pravdepodobného SUDEP. Údaje prevzaté z literatúry [14, 15].

2.3 Rizikové faktory

Rizikové faktory spojené so SUDEP sa môžu u každého jednotlivca líšiť v závislosti na jeho zdravotnom stave, typu a závažnosti epilepsie, podstupenej farmakologickej liečbe a genetike. Za dominantný rizikový faktor sa považuje anamnéza generalizovaných tonicko-klonických záchvatov (GTCS), ktorá desaťnásobne zvyšuje riziko SUDEP. Pri zvýšenej frekvencii GTCS na 4 až 10 záchvatov ročne sa riziko pri nočných záchvatoch môže zvýšiť až 32-násobne. Ďalším faktorom výrazne zvyšujúcim riziko SUDEP sú životné podmienky, kedy pacient s nikým nezdíeľa posteľ, spálňu a domácnosť. Až 69% prípadov SUDEP boli zapríčinené práve kombináciou zvýšenej frekvencie nočných GTCS a bývaním osamote [Tabuľka 1].

Medzi ďalšie možné faktory zvyšujúce riziko patrí mužské pohlavie, nástup epilepsie pred šestnástym rokom života, adolescentný vek a dlhšia doba od prvotného nástupu epilepsie [16, 17].

Liečba ASM bola taktiež podrobne skúmaná vo vzťahu k riziku SUDEP. U pacientov liečených monoterapiou sa v porovnaní s neliečenými pacientmi riziko znížilo [18]. Pri nasadení väčšieho

množstva ASM používaného v polyterapii, sa informácie výrazne líšia v závislosti na zdroji [18, 19]. Súčasnú štúdiu ukazujú, že zvýšené riziko pri polyterapii je len odrazom vysokej frekvencie záchvatov a rezistencie voči liekom.

Životné podmienky	Žiadne GTCS/rok		1-3 GTCS/rok		≥4 GTCS/rok	
	Počet prípadov/kontroly	OR (95% CI)	Počet prípadov/kontroly	OR (95% CI)	Počet prípadov/kontroly	OR (95% CI)
Zdieľanie domácnosti a spálne	8/318	1	16/50	15,89 (6,05-41,78)	8/21	19,85 (6,37-61,84)
Zdieľanie domácnosti (nie spálne)	4/287	1,10 (0,30-4,02)	18/50	31,34 (11,22-87,53)	27/61	33,55 (12,21-92,18)
Samostatná domácnosť	26/260	3,92 (1,69-9,13)	72/50	65,90 (27,72-156,65)	76/48	81,81 (33,60-199,15)

Tabuľka 1: Incidencia SUDEP v súvislosti s kombináciou GTCS a životných podmienok. Prevzaté a upravené z literatúry [20].

OR=pomer šancí, CI=interval spoľahlivosti, pomeru šancí Žiadnych GTCS bola pridelená hodnota 1

2.4 Prevencia

Prvým kľúčovým krokom k prevencii SUDEP je správna identifikácia ľudí, u ktorých je riziko SUDEP najvyššie. Pacienti majú k dispozícii kontrolný zoznam rizikových faktorov, ktorého účelom je vyčíslit' celkové riziko a poskytnúť pacientom a zdravotníkom podnet ku konverzáciám o prípadných zmenách životného štýlu [21]. Medzi zdravotnými pracovníkmi sa však názory o samotnej potrebe informovať pacientov a ich rodiny o SUDEP líšia, či už z legálneho hľadiska, alebo v snahe zabrániť panickú reakciu a psychologickú ujmu [22]. V modernej dobe je však prakticky nemožné uchrániť pacientov pred informáciami o nebezpečí spojených s ich ochorením. Kontrolný formulár na vyčíslenie rizika SUDEP existuje už aj vo forme jednoduchej aplikácie, ktorú si ktokoľvek môže stiahnuť na svoje mobilné zariadenie. Formulár berie v úvahu nielen faktory spojené so samotnou epilepsiou, ale aj rôzne sociálne, psychologické, či biologické faktory

[23]. Prehľad o potenciálne ohrozených pacientoch je potrebný i pri výbere vhodných kandidátov pre klinické testy [24].

Súčasnú štúdiu sa zaoberajú aj ďalšími spôsobmi identifikácie kritickej skupiny, akými sú napríklad genetické faktory a biomarkery. Jedným z týchto faktorov je veľký počet neurokardiálnych génov, ktoré by mohli predpovedať závažnosť epilepsie a pravdepodobnosť výskytu SUDEP. Pri genetickom testovaní sa zatiaľ analyzovalo len malé množstvo génov, ale vďaka novým, nízko nákladovým technológiám je teraz možné skúmať nové genetické príčiny [25]. Významné sú aj elektroencefalografické (EEG) biomarkery, ktoré nám ukazujú, že pacienti, ktorých postihuje predĺžená postiktálna generalizovaná EEG supresia (PGES) sú častejšími obeťami SUDEP [26].

Za ďalšiu prevenciu SUDEP sa považuje účinná liečba epilepsie a zamedzovanie záchvatov pomocou ASM alebo chirurgických zákrokov. Súčasťou účinnej liečby epilepsie je aj pacientove dodržiavanie liečebného plánu, vrátane úpravy životného štýlu a obmedzenia činností, ktoré by záchvaty vyvolávali [24].

Detekcia záchvatov a kardiorespiračnej dysfunkcie by takisto mohla znížiť riziko SUDEP, keďže záchvat v mnohých prípadoch predchádza SUDEP. Jednou z pomôcok na detekciu záchvatov sú zariadenia špeciálne vyrábané k tomuto účelu. Momentálne je na trhu mnoho druhov, pričom niektoré svoju účinnosť pri prevencii SUDEP uvádzajú priamo v popise produktu, hoci dôkazy o týchto tvrdeniach chýbajú. Pre zistenie ich funkcie ako prevencia SUDEP sú potrebné rozsiahlejšie výskumy a klinické štúdie [21]. Veľa štúdií uvádza nočný dohľad pacienta ako najlepšiu možnú prevenciu. Dôkazom tohto tvrdenia je aj stopercentná úspešnosť resuscitácie v Takmer-SUDEP prípadoch, kedy bolo KPR podané do troch minút. V prípadoch, kedy bolo KPR podané po desiatich minútach, úspešnosť resuscitácie klesá až na 0% [27].

Oddelenia videoelektroencefalografických monitorovaní (VEEGm) sú špecializované pracoviská v nemocniciach, ktoré zabezpečujú niekoľkodennú hospitalizáciu, počas ktorej je rizikovým pacientom zabezpečený nočný dohľad pacienta a prípadne podané KPR. Pacient je sledovaný pomocou videoelektroencefalogramu (VEEG). Počas monitorovania sú pacientom často znížené, a v niektorých prípadoch úplne vysadené ASM. Každý pacient je pri VEEGm sledovaný aj pomocou EKG, monitorovaná je takisto aj saturácia krvi kyslíkom [28]. Monitorovanie na oddelení VEEGm však vystavuje pacientov aj nežiadúcim udalostiam, ktoré postihujú približne 10% pacientov. Patria k nim poranenia súvisiace so záchvatmi, status epilepticus a kardiorespiračné

ťažkosti, pričom SUDEP a takmer-SUDEP boli hlásené vo viac ako 10% európskych a austrálskych oddelení VEEGm. K týmto rizikám môže prispieť vysadenie ASM a fakt, že až 26% pracovísk VEEGm chýba špecializovaný personál [29].

2.5 Možné mechanizmy

Odhalenie mechanizmov SUDEP je zásadným krokom pre identifikáciu rizikových osôb, zlepšenie preventívnych opatrení a v neposlednom rade zníženie stigmy a úmrtnosti spojenej s epilepsiou. Medzi možné mechanizmy vedúce k SUDEP patrí dysfunkcia srdca, mozgu, respirácie, alebo autonómnej nervovej sústavy [30].

Opakované záchvaty spôsobujú u epileptikov rôzne abnormality srdečnej činnosti, ako je napríklad zvýšená srdcová frekvencia, srdcové arytmie, alebo zvýšená variabilita srdcovej frekvencie (HRV) [31]. Niektoré štúdie poukazujú aj na spojitosť užívania ASM a autonómnych dysfunkcií, rovnako ako na koreláciu zníženej HRV s atrofiou špecifických oblastí mozgového kmeňa [32]. Mozgový kmeň zohráva kľúčovú úlohu pri riadení autonómneho nervového systému, riadi vzrušenie, spánok, kardiovaskulárne a respiračné funkcie. Súčasťou mozgového kmeňa je retikulárna formácia, s významnou zónou jadier *nuclei raphes*, čo je centrálnym miestom produkcie serotonínu [33]. Serotonín priamo pôsobí na receptory v srdci a v cievach, a tým ovplyvňuje srdcovú frekvenciu, cievny tonus a iné kardiovaskulárne funkcie [34]. Významný je aj v regulácii dýchania, zohráva dôležitú úlohu v nervovej kontrole dýchania a priechodnosti horných dýchacích ciest, čo je nebezpečné najmä pri spánkových apnoe [35]. Okrem serotonínu môžu pri SUDEP zohrávať úlohu aj iné neurotransmitéry, ako napríklad kyselina gama-aminomaslová (GABA), ktorá ako hlavný inhibičný neurotransmitér v mozgu, ovplyvňuje mnohé kardiorespiračné funkcie [36]. Významnou spozorovanou srdečnou abnormalitou bolo aj predĺženie QT intervalov a hypertrofia a fibróza myokardu, ktoré sú následkom opakovaných záchvatov u zvieračích modelov [37]. Podobné patologické zmeny boli zaznamenané aj v pitevných štúdiách pacientov so SUDEP [30].

Štúdie poukazujú na rôzne mechanizmy, ktoré by za SUDEP mohli stáť, respiračná dysfunkcia však s najväčšou pravdepodobnosťou zohráva kľúčovú úlohu. Medzi hlavné dôkazy patria periiktálne poruchy dýchania ako je hypoxémia, hypoxia a hyperkapnia [38]. Za dôkaz respiračnej dysfunkcie by sa mohol považovať aj častý nález pľúcneho edému ako následok GTCS u pacientov

SUDEP [39]. Priblíženie mechanizmov, ktorými epilepsia ovplyvňuje respiráciu a objasnenie respiračných procesov, ktoré prispievajú k náhlemu úmrtiu je kľúčové k pochopeniu SUDEP.

3 Respirácia

3.1 Fyziologická regulácia respirácie

Dýchanie je životne dôležitá funkcia, ktorá zohráva kľúčovú úlohu pre udržanie fyziologickej homeostázy. Jeho primárnou úlohou je dodávanie O_2 potrebného na metabolizmus a na odstraňovanie vedľajšieho produktu CO_2 [40]. Základom dýchania je automatický dýchací rytmus a jeho modulácia. Dýchací rytmus sa vytvára v pre-Bötzingerovom komplexe pomocou neurónov s napäťovo závislými vlastnosťami podobnými pacemakerom [41].

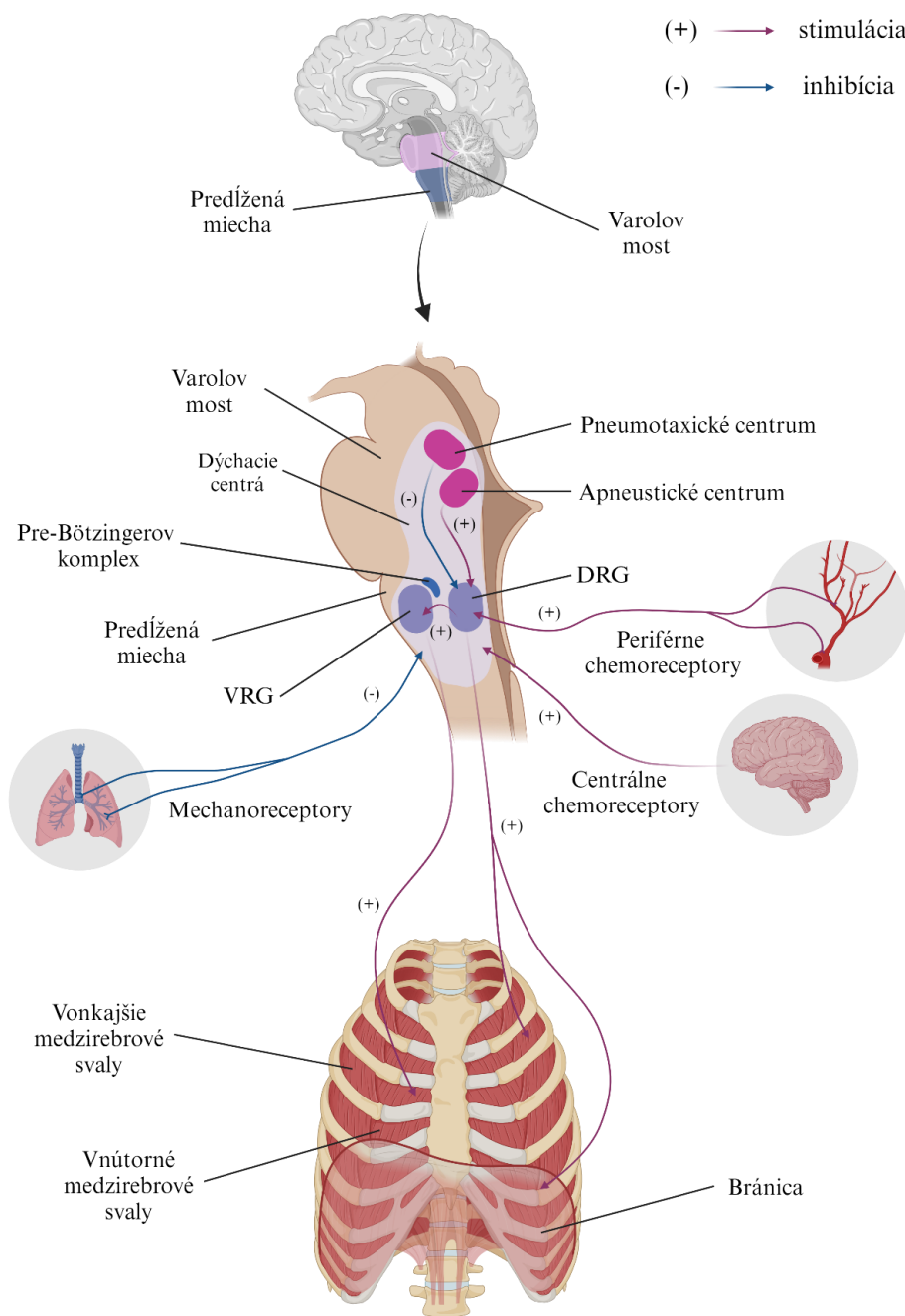
Regulácia dýchania je riadená primárne dýchacími centrami nachádzajúcimi sa v mozgovom kmeni, konkrétne v predĺženej mieche a vo Varolovom moste. Dýchacie centrá majú za úlohu príjem a spracovanie informácií z periférnych a centrálnych chemoreceptorov, mechanoreceptorov a vyšších mozgových centier a tým zabezpečiť reguláciu frekvencie a hĺbky dýchania [Obrázok 2].

Centrálne a periférne chemoreceptory reagujú na zmeny v pH spôsobené zmenou hladiny dýchacích plynov a prenášajú informácie do nervových oblastí, čo vedie k zvýšenej ventilácii [42].

Medzi hlavné mozgové centrá podieľajúce sa na reguláciu dýchania patrí pneumotaxické centrum, apneustické centrum, dorzálna respiračná skupina (DRG) a ventrálna respiračná skupina (VRG). Neuróny pneumotaxického centra prijímajú aferentný vstup z vagových reflexov súvisiaci s objemom pľúc, prenášajú inhibičný stimul do DRG a tým modulujú prechod medzi nádychom a výdychom. Stimulácia apneustického centra vedie k postupnému zvyšovaniu frekvencie spúšťania inspiračných svalov. DRG je primárne zodpovedná za spracovanie informácií z periférnych mechanoreceptorov a chemoreceptorov a za stimuláciu VRG. DRG moduluje dýchanie vysielaním eferentných signálov do premotorických neurónov v predĺženej mieche a do spinálnych motoneurónov, ktoré koordinujú pohyb vonkajších medzirebrových svalov a bránice [Obrázok 2]. VRG sa podieľa na pohybe vnútorných medzirebrových svalov a delí sa na kaudálnu a rostrálnu oblasť. Kaudálna časť zohráva dôležitú úlohu pri riadení výdychovej fázy dýchania, zatiaľ čo rostrálne časti VRG obsahujú inspiračné neuróny, ktoré sa podieľajú na inhalačnej fáze dýchania [43].

Mechanoreceptory sú zmyslové receptory reagujúce na mechanický tlak alebo deformáciu v pľúcach, dýchacích svaloch a stenách dýchacích ciest. Zabezpečujú spätnú väzbu pre dýchacie centrá a tým inhibujú inhalačnú fázu. Pre ochranu pred poškodením pľúcneho tkaniva sú významné

receptory pľúcneho napätia. Tie sú kľúčové pre Hering-Breuerov reflex, ktorý zabraňuje nadmernému nafúknutiu pľúc inhibíciou inspiračnej aktivity. Kľúčovú úlohu pri kašľovom reflexe zohrávajú rýchlo sa prispôsobujúce receptory, ktoré reagujú na rýchle zmeny objemu pľúc a dráždivé látky. Pomaly sa prispôsobujúce receptory zas pomáhajú modulovať vzorce dýchania v podmienkach zvýšeného odporu dýchacích ciest, ako napríklad pri astme [44].



Obrázok 2: Schematické znázornenie fyziologickej regulácie respirácie. Vytvorené v BioRender [45]. Upravené podľa [46].
VRG=ventrálne respiračná skupina, DRG=dorzálne respiračná skupina

3.2 Poruchy respirácie

Poruchy v dýchacom systéme sa môžu prejavovať pri rôznych ochoreniach, pričom zlyhanie výmeny plynov často vedie k úmrtiu. Pochopenie hypoxie, hyperkapnie a respiračného zlyhania je kľúčové pri štúdiu respiračných ochorení [47]. Medzi poruchy regulácie dýchania významné v kontexte SUDEP patrí obštrukčná a centrálna apnoe.

3.2.1 Poruchy prenosu dýchacích plynov

Hypoxia je charakterizovaná nedostatočným príjmom kyslíka do tkanív, ovplyvňuje viaceré orgánové systémy, vedie k ochoreniam s jedinečnými patofyziologickými mechanizmami. Hypoventilácia, ktorá je bežná pri anestézii, sedácii a obštrukcii dýchacích ciest, je bežnou príčinou nedostatočného príjmu kyslíka do tkanív, alebo hypoxémie. Príčinou hypoxémie môže byť aj ventilačno-perfúzny nesúlad pozorovaný pri pľúcnych ochoreniach, rôzne poruchy difúzie alebo mimopľúcny pravo-ľavý skrat. Skutočná príčina hypoxémie v konkrétnych prípadoch je často kombináciou viacerých z možných mechanizmov [47, 48]. Hypoxia ovplyvňuje takmer všetky telesné systémy, pričom centrálny nervový systém (CNS) a srdce sú obzvlášť zraniteľné. Hypoxia CNS môže viesť k depresii, kóme a smrti, zatiaľ čo hypoxia srdca znižuje silu a účinnosť srdcových kontrakcií, čím zvyšuje riziko arytmie. Poškodzuje aj funkcie obličiek, čriev a pečene, čo vedie k poruchám funkcie orgánov a gastrointestinálnym ťažkostiam [47, 49].

Hyperkapnia je zvýšenie parciálneho tlaku oxidu uhličitého nad 45 mmHg ako následok respiračnej insuficiencie. Vyznačuje sa hromadením oxidu uhličitého v krvi a v tkanivách, čo vedie k poruchám acidobázickej rovnováhy [50]. Hyperkapnia sa delí na akútnu a chronickú. Akútna hyperkapnia spôsobuje utlmenie CNS, čo môže vyústiť až v kómu či smrť, a taktiež vedie k periférnej vazodilatácii, ktorá môže prispieť k arteriálnej hypotenzii a srdcovej arytmií. Pri chronickej hyperkapnii je organizmus schopný kompenzovať acidobázické účinky a udržiavať pH krvi a CSF na takmer normálnych hodnotách, a tým sa vyhnúť klinickým príznakom [47, 51].

3.2.2 Poruchy regulácie respirácie a respiračné zlyhanie

Respiračné zlyhanie je konečné štádium respiračnej insuficiencie, charakterizované zníženou aktivitou dýchacích centier, čo vedie k zastaveniu pohybov dýchacích svalov [52].

Jeden z typov respiračného zlyhania je paralytické respiračné zlyhanie. Vzniká v dôsledku depresie dýchacích centier alebo paralýzy dýchacích svalov. Môže byť spôsobené celkovou anestézou, poranením mozgového kmeňa, alebo špecifickými ochoreniami. Vyznačuje sa postupným alebo náhlým zastavením dýchacích pohybov bez predchádzajúcich príznakov zvýšeného úsilia alebo dýchavičnosti [47, 53].

Ďalším typom respiračného zlyhania je dyspnoické alebo asfyxiálne zlyhanie, ktoré nastáva ako dôsledok hyperkapnie a hypoxémie. Tieto stavy stimulujú respiračné centrum, čo spôsobuje výrazne zvýšenú dychovú frekvenciu a úsilie. S postupujúcim ochorením sa príznaky zhoršujú a vedú k úmrtiu v dôsledku zlyhania centrálného nervového systému alebo srdca, ktorému často predchádza lapanie po dychu a apnoe [54].

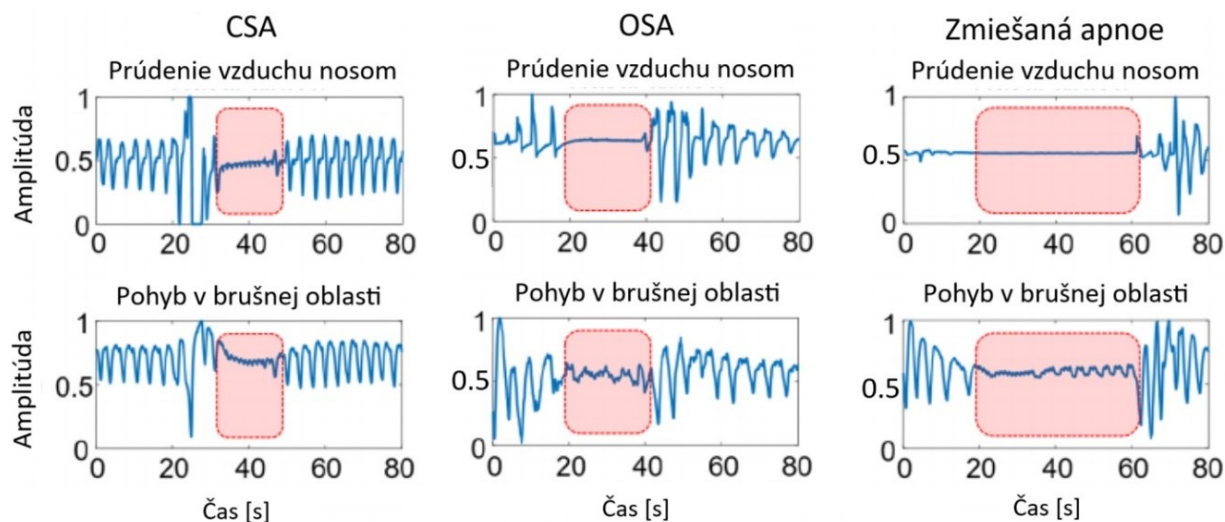
Apnoe je definovaná ako neprítomnosť inspiračného prietoku vzduchu najmenej po dobu 10 sekúnd, zatiaľ čo hypopnoe je menší pokles prietoku vzduchu, sprevádzaný poklesom arteriálnej saturácie oxyhemoglobínu alebo EEG. Apnoe aj hypopnoe sa klasifikujú ako obštrukčné alebo centrálné v závislosti od spôsobu nervového výstupu do svalov horných dýchacích ciest a dýchacích svalov [55].

S apnoe je spojených niekoľko porúch, ktoré delíme do dvoch základných typov. Najčastejším je obštrukčná spánková apnoe (OSA). Spánok ovplyvňuje dýchací systém znížením aktivity inspiračných neurónov a svalov, čo vedie k zníženiu funkcie bránice a dilatátorov horných dýchacích ciest. Uvoľnenie svalov hrdla spôsobuje klesnutie jazyku a upchanie dýchacích ciest, najmä u jedincov s ochoreniami, ako sú obezita, kraniofaciálne zmeny, zväčšené mandle alebo edém horných dýchacích ciest [56]. Následkom OSA sú cykly takmer kompletného zástavenia prúdenia vzduchu nosom, alebo plytké dýchanie [Obrázok 3]. Typickými príznakmi je hlasné chrápanie, dusenie alebo lapanie po dychu počas spánku a denná ospalosť [57, 58].

Centrálna spánková apnoe (CSA) je menej častý typ apnoe a narušenie od OSA sa jedná o poruchu regulácie dýchania CNS. Prvotnou fyziologickou udalosťou pri CSA je hypokapnia, ktorá predstavuje zníženie parciálneho tlaku CO_2 . Apnoický tlak je úroveň parciálneho tlaku CO_2 , pod ktorým centrálna dýchacie centrálna znížia prenos signálov dýchacím svalom a dýchanie sa zastaví. Postihnutý je najmä pre-Bötzingerov komplex, ktorý je zodpovedný za vytváranie rytmického dýchania [59, 60]. Za normálnych okolností po poklese parciálneho tlaku CO_2 pod apnoickú hranicu nasleduje jeho nárast a dýchanie je obnovené po dosiahnutí eupnoickej hodnoty. Spánok počas NREM fázy znižuje stabilitu dýchania odhalením veľmi citlivej závislosti systému

kontroly dýchania od chemoreceptorového vstupu. Hyperaditívny vplyv periférnych chemoreceptorov na centrálnu chemosenzitivitu zohráva kľúčovú úlohu v patogeneze apnoe [61].

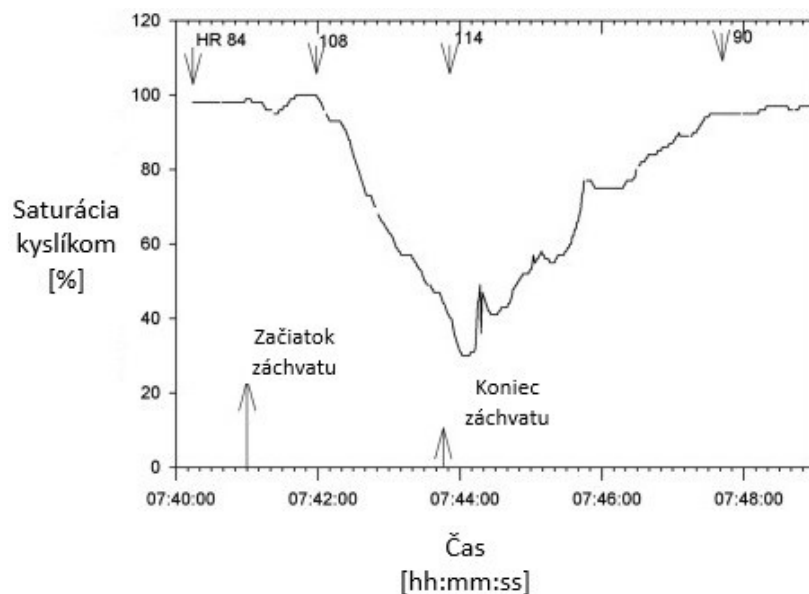
Medzi príznaky CSA patrí dýchavičnosť po prebudení, časté nočné prebúdzanie a denná únava [57, 62]. Zmiešaná spánková apnoe je charakterizovaná kombináciou znakov CSA a OSA [63]. Všetky typy apnoe sprevádzajú aj jedinečné pohyby brušnej oblasti, ktoré dopomáhajú diagnostike ochorenia [Obrázok 3].



Obrázok 3: Normalizované dýchacie signály z prútenia vzduchu nosom a pohybu brucha použité na detekciu troch typov apnoe (A) centrálnej, (B) obštrukčnej a (C) zmiešanej. Prevzaté a upravené z literatúry [64].

3.3 Respiračná dysfunkcia v epilepsii

U pacientov s epilepsiou, najmä u pacientov s epilepsiou rezistentnou na ASM, často dochádza k zmene dýchacích funkcií. Dýchacie procesy u epileptikov sú rozdielne od zdravej populácie v dôsledku prítomnosti záchvatov. V 33 až 86% prípadov záchvatov u týchto pacientov dochádza k desaturácii hemoglobínu kyslíkom pod 90% [65, 66], [Obrázok 4].



Obrázok 4: Výrazná desaturácia hemoglobínu kyslíkom iktálne a postiktálne. Prevzaté a upravené z literatúry [66]. HR = srdcová frekvencia.

3.3.1 Interiktálna respiračná dysfunkcia

Zmeny regulácie dýchania u pacientov s epilepsiou počas interiktálnej fázy sú často nenápadné a môžu sa u jednotlivých pacientov značne líšiť podľa typu epilepsie. Typické sú zmeny dýchacích vzorcov, ako nepravidelnosti v rýchlosti, rytme a hĺbke dýchania. Predpokladá sa, že tieto zmeny vznikajú v dôsledku nedostatočnej stability mozgu epileptika, ktorá ovplyvňuje nielen kortikálne oblasti priamo zapojené do generovania záchvatov, ale aj oblasti regulujúce autonómne funkcie. Štúdie ukázali, že záchvaty zanechávajú dlhodobý vplyv na autonómny nervový systém, konkrétne na mechanizmy kontrol srdcovej činnosti a dýchania. Tieto zistenia naznačujú, že epilepsia môže narušiť normálnu fyziologickú reguláciu respiračnej aktivity, a to aj v prípade neprítomnosti záchvatov [67, 68].

Pacienti s epilepsiou majú zvýšenú náchylnosť k poruchám spánku a respiračnej dysfunkcii po prebudení. Po prebudení môže nastať krátke obdobie hyperventilácie, ktoré môže vyústiť do hypokapnie, ktorá zasa môže viesť k centrálnej apnoe [62]. Lhký spánok a náchylnosť na časté prebúdzanie počas noci môže tiež viesť k ďalším CSA a OSA po obnovení spánku, čo priamo ovplyvňuje aj výskyt záchvatov. Výskyt OSA je u pacientov s epilepsiou až dvakrát vyšší v porovnaní s bežnou populáciou [65]. Táto porucha dýchania môže prispievať k zhoršeniu

kognitívnych funkcií a únavy, keďže výrazne mení spánkový režim, predlžuje fázu spánku N2 a skracuje fázy spánku N3 a REM [69]. Tieto zmeny môžu u pacientov s epilepsiou zvýšiť riziko záchvatov, keďže sa záchvaty u niektorých pacientov bežne vyskytujú počas fáz NREM a najmä N2 [70].

Okrem OSA a CSA boli u pacientov epilepsie zaznamenávané aj ďalšie poruchy dýchania počas spánku, medzi ktoré patrí syndróm hypoxémie viazaný na spánok a syndróm hypoventilácie viazaný na spánok. Tieto poruchy spôsobujú fragmentáciu spánku, dennú somnolenciu, zníženú kontrolu záchvatov a náchylnosť k nadobudnutiu rôznych kardiovaskulárnych ochorení [71].

Podľa štúdií môžu mať negatívny účinok na respiráciu aj samotné ASM, ktoré sú predpisované za cieľom znížiť počet, závažnosť, alebo trvanie epileptických záchvatov. Užívanie niektorých ASM, najmä blokátorov sodíkových kanálov, môže spôsobiť zmenu dýchacieho rytmu, ovplyvniť funkciu pľúc a spôsobiť respiračnú depresiu, či zapríčiniť infekcie a iné nepriaznivé reakcie [72]. Ďalším vedľajším účinkom je zvýšenie telesnej hmotnosti, ktoré je taktiež spojované so zhoršením priebehu alebo zvýšením rizika OSA [73]. Na bunecnej úrovni môže ASM nepriaznivo pôsobiť na funkcie dýchacieho reťazca v mitochondriách [74].

3.3.2 Periiktálna respiračná dysfunkcia

Jedným z prvých spozorovaných znakov respiračnej dysfunkcie počas záchvatov bolo zmodranie pacientov [75]. Napriek poznatkom o iktálnej a postiktálnej apnoe, rovnako ako aj o desaturácii hemoglobínu kyslíkom, zostáva ich fatálny potenciál nejasný [Možné mechanizmy, Obrázok 3].

Iktálna a postiktálna fáza sú v kontexte zmien v respiračnej regulácii najvýznamnejšie, a preto i zameraním mnohých štúdií. V iktálnom štádiu sú typické výrazné zmeny rytmu dýchania, najčastejšie tachypnoe [76]. Hypoxémia a hyperkapnia sa často vyskytujú v iktálnom a postiktálnom období a až polovica epileptických záchvatov je spojená s centrálnou apnoe alebo hypopnoe [66]. Iktálna centrálna apnoe je typická pre rôzne typy epilepsie, najčastejšie fokálne epilepsie, ktoré sú charakterické záchvami temporálneho a frontálneho laloku. Iktálna centrálna apnoe taktiež predpovedá vznik týchto záchvatov [77]. Okrem apnoe sa pri záchvatoch preukázalo zvýšenie koncentrácie CO₂ na konci výdychu, pravdepodobne v dôsledku neurogénneho pľúcneho edému alebo pľúcneho skratu počas záchvatov [78].

Pri zmene regulácie dýchania zohráva úlohu najmä lokalizácia samotného záchvatu. Animálne modely naznačujú, že záchvatová aktivita zahrňajúca alebo šíriaca sa do oblastí mozgového kmeňa môže priamo narušiť normálny dychový rytmus. Ďalším z nebezpečných typov epilepsie je epilepsia spánkových lalokov, ktoré sú v blízkosti štruktúr zapojených do autonómnej kontroly ako je amygdala a hipokampus. Rozšírenie záchvatovej aktivity do týchto oblastí môže tiež nepriamo ovplyvniť funkciu mozgového kmeňa [79]. Aktivita v hipokampu sa tiež zvyšuje pred ukončením apnoe, čo naznačuje jeho špecifickú úlohu pri obnovení dýchania [66]. Úzka súvislosť sa našla aj medzi nástupom apnoe a časom šírenia záchvatu do kontralaterálnej hemisféry. Respiračnej dysfunkcii by teda mali byť menej často vystavení pacienti, u ktorých záchvaty pretrvávajú v jednej hemisfére mozgu - unilaterálne [80], ale posledné štúdie upozorňujú aj na výnimky [81].

V súvislosti s hypoxiou boli pri pacientoch s GTCS pozorované výrazné štrukturálne zmeny v oblastiach mozgu, ktoré plnia životne dôležité funkcie. Objem periakvaduktálnej šedej hmoty a thalamu sa výrazne znížil u pacientov s ťažkou periiktálnou hypoxiou v porovnaní s pacientami, ktorých postihla iba mierna, alebo stredná hypoxia. Pozorovaný bol aj úbytok objemu mozgového kmeňa a hipokampu. Tieto štrukturálne zmeny poukazujú na poškodenie častí mozgu zodpovedných za reguláciu respirácie, čo má spojitosť s prejavmi respiračnej dysfunkcie pozorovanej počas záchvatov [82].

Záchvaty menia aj normálnu rovnováhu excitačných a inhibičných neurotransmitérov v mozgu. Zvýšenie množstva excitačných neurotransmitérov je typické počas záchvatov a môže viesť k nadmernej aktivácii dýchacích neurónov, čo má za následok hyperventiláciu. Možným následkom záchvatov je aj poškodenie inhibičných dráh, ktoré sa prejavuje hypoventiláciou alebo apnoe [83]. Abnormálna nervová aktivita CNS počas záchvatov ovplyvňuje aj koordináciu svalov horných dýchacích ciest a bránice. Zasiahnuté sú aj laryngálne svaly, ktoré spolu s inhibíciou frenického nervu tiež prispievajú k zmenám dýchania [84].

4 Mechanizmus respiračnej dysfunkcie v SUDEP

Epilepsia a záchvaty s ňou spojené výrazne ovplyvňujú štruktúrnu stavbu mozgu, hladiny neurotransmiterov a dýchacích plynov a tým aj reguláciu respirácie, pričom veľké množstvo pacientov postihujú prechodné zástavy dýchania. K SUDEP môžu prispieť rôzne mechanizmy vrátane srdcových arytmií, autonómnej dysfunkcie, hypoventilácie, obštrukcie dýchacích ciest, poškodenie mozgového kmeňa alebo PGES. [Možné mechanizmy, Respiračná dysfunkcia v epilepsii]. Až donedávna sa verilo, že práve srdcová dysfunkcia je najčastejšou príčinou SUDEP, pravdepodobne preto, že náhla srdcová smrť je v bežnej populácii veľmi častá. V súčasnosti však čoraz viac dôkazov naznačuje, že podstatná časť prípadov SUDEP je spôsobená zástavou dýchania vyvolanou záchvatom [27].

Štúdia úmrtnosti na VEEGm (MORTEMUS) predstavuje najrozsiahlejšiu kompiláciu prípadov SUDEP a poukázala na potenciálny primárny respiračný mechanizmus SUDEP. Poukázala na prítomnosť terminálnej apnoe ako kľúčovú udalosť predchádzajúcu zástavu srdcovej činnosti a tým umožnila rozvoj ďalšieho výskumu [28]. V porovnaní s častým výskytom apnoe u veľkého množstva pacientov s epilepsiou, náhle a neočakávané úmrtie predstavuje iba zriedkavý jav. Mechanizmy a faktory spúšťajúce udalosti, ktoré vedú od záchvatu k periiktálnej respiračnej dysfunkcii, až k terminálnej apnoe, zostávajú do značnej miery neznáme.

Množstvo hypotéz nie je priamo doložené údajmi od pacientov, ale predpokladajú sa najmä na základe záznamov z nefatálnych ľudských záchvatov a štúdií na zvieratách.

4.1 Poznatky zo zvieracích modelov

Vzhľadom na povahu SUDEP, ako je jeho nepredvídateľnosť a nízka miera výskytu nie je ľahké získať dáta z ľudských štúdií. Nepretržité dlhodobé monitorovanie pacientov by predstavovalo nielen etické problémy, ale aj vysoké finančné náklady, a vysoko invazívne vyšetrovacie metódy, ktoré v klinike nie sú v súčasnosti dosiahnuteľné. Budúcnosťou pre tieto štúdie by mohli predstavovať mobilné sledovacie zariadenia, ktoré by neovplyvňovali kvalitu života sledovaných pacientov.

Súčasnú alternatívu predstavujú zvieracie modely, ktoré sú kľúčové pre výskum SUDEP. Pôvodom epilepsie môže byť u zvierat genetická mutácia, alebo im môže byť navodená pomocou špecifických látok a toxínov, čo priamo odráža dva rôzne mechanizmy vzniku záchvatov a teda i SUDEP. Výsledkom je záchvatové ochorenie, ktoré do určitej miery odráža priebeh epilepsie u ľudských pacientov, na ktorého konci je spontánna smrť a záznamy z dýchacej, prípadne aj srdcovej a mozgovej činnosti.

4.1.1 Modely genetickej epilepsie

4.1.1.1 Modely Dravetovej syndrómu

Dravetovej syndróm (DS), alebo ťažká myoklonická epilepsia dojčiat, je spôsobený *de novo* mutáciou génu SCN1A pre sodíkový kanál NaV1.1 a spája sa s výrazne vyšším rizikom SUDEP v porovnaní s inými formami epilepsie - až na 9,32 z 1 000 osôb ročne [85].

Vývoj myších modelov DS výrazne napomohol k výskumu patofyziológie SUDEP. Charakteristiky týchto modelov sú identické s ľudským DS, vrátane vysokej miery úmrtnosti vyvolanej záchvatmi [86]. Znížené sodíkové prúdy a znížená excitabilita v GABAergických interneurónoch týchto heterozygotných knockout Scn1a myší viedli k hypotéze, že práve táto porucha v excitabilite v GABAergických inhibičných neurónoch je zodpovedná za epilepsiu aj predčasnú smrť pri DS [87]. Pre výskum patofyziológie SUDEP bola významná štúdia na myšom modeli DS, ktorá ukázala, že zastavenie dýchania vyvolané záchvatom zvyčajne predchádza zlyhaniu srdca a zabrániť smrti sa dá pomocou mechanickej ventilácie a atropínom. V týchto prípadoch centrálna apnoe predstavuje pravdepodobnú primárnu príčinu SUDEP [88].

Nová štúdia na myšom modeli dopĺňa predstavu o centrálnej apnoe ako primárnej príčine SUDEP. Apnoe predchádzalo šírenie vlny depolarizácie do mozgového kmeňa, teda do dýchacích centier, čo malo pravdepodobne za následok zástavu dýchania. Táto štúdia taktiež predstavila blokátory sodíkových kanálov ako terapeutické riešenie pri apnoických príhodách, keďže blokáda zabránila letálnej apnoe u myší a znížila frekvenciu závažných apnoických príhod u ľudských pacientov s rovnakým typom mutácie [89].

4.1.1.2 Modely epileptickej encefalopatie

Mutácie v géne SCN8A sú spojené s množstvom neurologických ochorení, pričom jedným z nich je i epilepsia [90]. Ako modelový subjekt sa využívajú myši, ktoré vykazujú rovnaké charakteristiky ako ľudskí pacienti trpiaci epilepsiou spôsobenou mutáciou v géne SCN8A. Vykazujú časté záchvaty a značnú mieru úmrtí vyvolaných záchvatmi, často v dôsledku centrálnej apnoe po konvulzívnych záchvatoch [91].

Závažnosť druhov epilepsie spojenej s mutáciami SCN8A sa značne líši, pričom niektoré vedú k vývojovej a epileptickej encefalopatii, čo je závažná forma charakterizovaná záchvatmi rezistentnými na lieky a výraznými vývinovými komplikáciami [92]. Ďalším druhom je syndróm včasnej detskej epileptickej encefalopatie typu 13, ktorý spôsobuje oneskorenie vývoja dieťaťa, pričom záchvaty typicky nastávajú už pred 18. mesiacom a vedú k ťažkej, často neriešiteľnej epilepsii. Zatiaľ čo pôvodné správy naznačovali až 12% úmrtnosť so SUDEP ako primárnou príčinou, posledné štúdie uvádzajú celkovú úmrtnosť 5,3% pri 190 sledovaných pacientov epilepsie s encefalopatiou súvisiacou s SCN8A, pričom len v 3 prípadoch išlo o pravdepodobný alebo definitívny SUDEP [93].

Významným poznatkom pri modely epileptickej encefalopatie je význam lokalizácie záchvatov pri vzniku apnoe. Zatiaľ čo sa záchvaty môžu generovať v prednom mozgu, typické správanie v tonickej fáze záchvatu a apnoe sú generované neurónovými obvodmi v strednom alebo zadnom mozgu [94].

4.1.1.3 Modely vykazujúce neurogénny pľúcny edém

Ďalším zvieracím modelom na štúdium epilepsie sú paviány, u ktorých trpel záchvatovými poruchami jeden celý rodokmeň s až 20% prevalenciou. Bola u nich diagnostikovaná idiopatická generalizovaná epilepsia s ojedinelými GTCS a myoklonickými záchvatmi [95]. Takmer u všetkých z týchto paviánov, ktoré uhynuli náhle a bez zjavnej príčiny, bol postmortem nájdený neurogénny pľúcny edém. Taktiež u nich neboli známe žiadne známky úrazu alebo sprievodné ochorenie [96]. Neurogénny pľúcny edém je nezvyčajná porucha CNS. V jeho patogenéze zohráva významnú úlohu sympatický nervový systém, ktorý spúšťa deje vedúce k zvýšeniu hydrostatického tlaku v cievach a spôsobuje edém. Neurogénny pľúcny edém bol zaznamenaný na zvieracom modeli SUDEP u paviánov a v niektorých zdokumentovaných prípadoch SUDEP u ľudí [96, 97].

Výskum na neanestetizovaných ovciach tiež potvrdil, že náhlu smrť sprevádza pľúcny edém, ale hladiny katecholamínov, typ záchvatu a jeho trvanie sa medzi náhle uhynutými zvieratami a zvieratami, ktoré prežili, významne nelíšili. Jediným kľúčovým rozdielom medzi nimi bola výrazná hypoventilácia, ktorá sa u preživších nepozorovala. Táto staršia štúdia teda naznačuje, že pri SUDEP zohráva rozhodujúcu úlohu skôr centrálna hypoventilácia než arytmia so súvisiacim výskytom neurogénneho pľúcneho edému [98].

4.1.1.4 Model audiogénnej epilepsie

Inbredný kmeň myši DBA/2 je geneticky upravený k zvýšenej náchylnosti na audiogénne záchvaty (AGS) vyvolané nadmernou akustickou stimuláciou, teda hlasným zvukom [99]. AGS pozostávajú z GTCS, po ktorých nasleduje zástava dýchania vyvolaná záchvatom, čo z nich robí relevantný model pre SUDEP.

Záchvaty typické pre myši DBA/2 vystavené intenzívnemu sluchovému stimulu sa najprv prejavujú nezvyčajným správaním, ako je divoký beh a skákanie. Nasledujú prudké klonické krče a záverom sú tonické záchvaty so svalovou rigiditou [100]. Posledná fáza vedie u 75% týchto myši k zástave dýchania, srdcovej dysfunkcii a prípadnej smrti, zatiaľ čo zvyšok sa spontánne zotaví [101]. Zatiaľ čo model poukazuje na zástavu dýchania ako primárnu príčinu smrti, prítomné sú aj náznaky srdcových abnormalít, ako napríklad záznam EKG aktivity až 5 minút po zástave dýchania [102].

Vznik AGS zahŕňa dysfunkciu senzoricko-motorických štruktúr mozgového kmeňa. Za šírenie AGS sú zodpovedné hyperexcitované neuróny na úrovni *colliculus inferior* stredného mozgu, *colliculus inferior* sa teda považuje za kľúčovú štruktúru pre vznik AGS [99].

Pre patologické mechanizmy AGS a problémy s dýchaním súvisiace so záchvatmi sú významné zmeny v 5-HT systéme. Myši DBA/2 vykazujú nižšie hladiny serotonínu, ktoré korelujú so zvýšenou náchylnosťou na záchvaty, poruchami prenosu dýchacieho rytmu v mozgovom kmeni a zástavou dýchania [101, 103]. Podávanie prekursorov serotonínu môže tieto účinky zmierniť, čo naznačuje potenciálne terapeutické možnosti [101]. Zmeny boli spozorované aj v hladinách adenozinu, o ktorom je známe, že ovplyvňuje dýchacie centrá a má opačný účinok ako serotónín [102]. Medzi konkrétne liečivá účinné pri zabránení zástave dýchania vyvolanej záchvatov patrí selektívny inhibítor spätného vychytávania serotonínu fluoxetín [104]. Pozitívne účinky boli

spozorované aj pri podávaní fenfluramínu, ktorý znižoval výskyt a závažnosť záchvatov, rovnako ako aj náchylnosť k zástave srdca vyvolanej záchvatom. Fenfluramín sa pôvodne používal ako liek na potlačenie chuti do jedla a má iný mechanizmus účinku ako selektívne inhibítory spätného vychytávania serotonínu [105].

Výskum na DBA/2 myšiach taktiež poukázal na tonickú kontrakciu dýchacích svalov, ktorá sa zhodovala s apnoe v tonickej fáze. Tonickej kontrakcia bránice pravdepodobne prispieva k apnoe tým, že zabraňuje výdychu, čo môže byť smrteľné v prípadoch, keď sa dýchanie po ukončení tonickej fázy záchvatu neobnoví [106].

4.1.1.5 KCNA1-null myší model

Model KCNA1-null predstavuje myší model epilepsie temporálneho laloku a SUDEP. Tento model potvrdzuje význam respiračnej dysfunkcie, ktorá sa v tomto prípade vekom progresívne zhoršuje, čo naznačuje potenciálnu zvýšenú náchylnosť na respiračné zlyhanie počas ťažkých záchvatov, ktoré môže vyústiť až do SUDEP [107]. Zaznamenané boli poznatky aj o častej kardiálnej dysfunkcii počas iktálnej fázy, s abnormálnym dýchaním vždy predchádzajúcim srdcovým abnormalitám [108, 109].

KCNA-1 myší model poukazuje aj na hypoxiu ako jednu z možných príčin SUDEP. Po záchvatoch bola v dýchacích oblastiach mozgového kmeňa spozorovaná hypoxia, ktorú nasledovalo kompletne zastavenie dýchania a srdcovej činnosti. Zaujímavé boli následky podania liečiv ako je ibuprofén, ktoré významne zvýšili dĺžku života, čo naznačuje, že zabránenie postiktálnej hypoxii je účinnou prevenciou SUDEP [110].

Zaujímavým objavom pri KCNA-1 myšom modeli bola efektivita zmeny diéty na ketogénnu, teda diétu s vysokým obsahom tukov a nízkym obsahom sacharidov a bielkovín. Ketogénna diéta znižuje počet záchvatov, predlžuje dĺžku života a znižuje intenzitu deficitu spánku, ktorým pacienti epilepsie často trpia a ktorého akumulácia prispieva k množstvu úmrtí [111, 112].

4.1.2 Modely získanej epilepsie

4.1.2.1 Model kainovej kyseliny

Štúdie na modeli akútnej záchvatovej aktivity kyseliny kainovej u potkanov odhalili, že SUDEP

môže mať pôvod v laryngospazme spôsobenom refluxom žalúdočnej kyseliny. Všetkým prípadom náhlej smrti predchádzal veľký pokles pH v pažeráku zo 7 na 2 [113]. U niekoľkých zvierat boli pozorované kyslé tekutiny vychádzajúce z úst, niekedy vo veľkých množstvách, čo bolo obzvlášť pozoruhodné, keďže potkany zvyčajne nie sú schopné zvracať [114]. Okrem toho sa tiež pozorovalo, že SUDEP bol eliminovaný v prípade blokovania refluxu kyseliny. K tomuto účelu sa použilo napríklad blokovanie pažeráka balónikovým katétrom, žalúdočná vagotómia alebo vyhladovanie jedinca [115]. Vznik laryngospazmu po refluxe kyseliny bol následne potvrdený vďaka MR, ktorá jasne ukázala, že závažné kardiálne, respiračné a mozgové zmeny sa pozorovali až po tom, ako kyselina dosiahla hrtan. Výsledkom bolo potvrdenie mechanizmu refluxu pažeráka, laryngospazmu, obštrukčnej apnoe a následnej náhlej smrti u zvierat so záchvatom [116].

4.1.2.2 Model epilepsie vyvolanej elektrošokom

Elektrošokom vyvolané záchvaty u myší sú často využívané vo výskume epilepsie, najmä na testovanie ASM [117]. Pri výskume SUDEP sa na týchto modeloch potvrdil význam 5-HT a norepinefrínu na moduláciu dýchania po záchvate a tým potenciálne vytvorili nové možné preventívne stratégie [118]. Ďalším významným pokrokom vo výskume SUDEP bola štúdia, ktorá potvrdzuje hypotézu, že cirkadiánne rytmy významne ovplyvňujú priebeh záchvatov. Záchvaty majú u myší výraznejší dopad na respiráciu počas svetlej fázy a spánku, teda ich neaktívnej časti dňa, čo koreluje s ľudskou tmavou fázou. Tento nález naznačuje, že pre ľudí je kritická práve noc, kedy sa riziko SUDEP zvyšuje [119].

Na myších modeloch epilepsie vyvolanej elektrošokom bola skúmaná aj efektivita stimulácie bránice ako prevencia proti zástave dýchania a SUDEP. Ide o chirurgický zákrok, kedy sú elektródy implantované priamo na bránicu alebo do blízkosti frenických nervov, ktoré bránicu inervujú. Rytmická stimulácia týchto elektród vyvoláva kontrakcie bránice, čo napodobňuje prirodzené dýchanie. Väčšina zvierat, ktorým nebola poskytnutá stimulácia bránice, uhynula na zástavu dýchania vyvolanú záchvatom, zatiaľ čo v prípade stimulácie všetky zvieratá prežili. Bránicová stimulácia zlepšila postiktálne výsledky dýchania a znížila pravdepodobnosť úmrtia vyvolaného záchvatom. Počas postiktálneho obdobia bráničná stimulácia neobnovila dýchanie okamžite, čo potenciálne poukazuje na laryngospazmus [120].

4.1.2.3 Model epilepsie vyvolanej tetanotoxínom

Model potkanov s chronickými spontánnymi záchvatmi vyvolanými injekciami tetanotoxínu do ventrálneho hipokampu je častým modelom epilepsie a SUDEP. Výsledky štúdií, pri ktorých sa tento model využil ukazujú, že počet záchvatov počas REM fáze spánku bol takmer 10-krát vyšší ako základná hodnota. Počas NREM fáze spánku bol počet záchvatov menej ako polovičný v porovnaní so základnou hodnotou. Záchvaty sa najčastejšie vyskytovali približne 90 sekúnd po nástupe REM [121]. Tieto nálezy si čiastočne protirečia so štúdiami, ktoré považujú cirkadiánne rytmy ako kľúčovú premennú pri korelácii počtu záchvatov a ich načasovaním [Model epilepsie vyvolanej elektrošokom].

Významným poznatkom na modely epilepsie vyvolanej tetanotoxínom boli zmeny v srdcovej činnosti. Opakované záchvaty vedú k trvalej tachykardii, predĺženiu QT intervalu a arytmiám vrátane atrioventrikulárnej blokády počas ťažkých záchvatov. Tieto srdcové zmeny môžu predisponovať jedincov k fatálnym arytmiám a SUDEP [37].

4.2 Poznatky z ľudských pacientov

4.2.1 Postmortem štúdie

Výsledky retrospektívnych štúdií prípadov SUDEP, ktoré boli podrobené úplnému pitevnému vyšetreniu, odhaľujú rôzne neurologické, kardiálne a pľúcne abnormality.

Väčšina prípadov SUDEP vykazovala neurologické abnormality, ako napríklad edém mozgu, sklerózu hipokampu a iné mozgové poruchy. Zaznamenané boli hypoxické zmeny, ktoré často súviseli s nedávnou záchvatovou aktivitou a zhoršovali sa pri polohe na bruchu alebo opuchu mozgu [122, 123]. Spozorované boli aj štrukturálne zmeny mozgu, konkrétne medzi oblasťami regulujúcimi kardiovaskulárnu a dýchaciu kontrolu, čo naznačuje narušenie základnej komunikácie medzi týmito oblasťami potrebné pre zotavenie zo záchvatu [124].

Kardiologické nálezy zahŕňajú hypertrofiu myocytov a iné náznaky srdcovej dysfunkcie. Tieto zmeny sa často vyskytujú pri forenzných vyšetrovaníach SUDEP aj iných náhlych úmrtí, čo poukazuje na možnú súvislosť so záchvatovou aktivitou a účinkami ASM, avšak nemusí nutne svedčiť o príčine smrti [125].

Bežné pľúcne nálezy v prípadoch SUDEP zahŕňajú edém, príležitostne sprevádzané ložiskovým

krvácáním naznačujúcim asfyxiu. Tieto príznaky sú typické pre rôzne náhle úmrtia a nie sú špecifické pre SUDEP, čo komplikuje ich diagnostický význam [125, 126].

Významná časť prípadov vykazovala nízke alebo nedetekovateľné hladiny ASM. Dodržovanie liečby by teda malo byť kľúčové k prevencii SUDEP [127]. Tomuto tvrdeniu však protirečí objavená častá prítomnosť antipsychotík, ktoré sa taktiež niekedy predpisujú epileptickým pacientom, ale sú významné pre ich vedľajšie účinky spôsobujúce kardiálne abnormality, ktoré by taktiež mohli prispieť k SUDEP [128]. Za ďalší z možných rizikových faktorov bola označená aj ASM polyterapia [Rizikové faktory].

Genetická analýza identifikovala varianty v génoch iónových kanálov KCNQ1, KCNH2 a SCN5A spojených so syndrómom dlhého QT v známych prípadoch SUDEP. Predĺženie QT intervalu môže byť spojené s mutáciami, ktoré sa identifikovali v génoch KCNH2 a SCN5A. Tieto mutácie môžu viesť až k fatálnym srdcovým arytmiám [129].

4.2.2 Poznatky z VEEGm

Záznamy pacientov z VEEGm poskytli cenné poznatky o SUDEP. Ukázalo sa, že sled udalostí vedúci k SUDEP bol podobný vo všetkých monitorovaných prípadoch. Ako prvé je spozorované GTCS, po ktorom nasleduje krátke obdobie normálnej alebo zvýšenej srdcovej a dychovej frekvencie. Táto fáza prechádza do stavu charakterizovaného centrálnou apnoe, ťažkou bradykardiou, prechodnou asystóliou a PGES, ktorý zvyčajne vrcholí medzi 1 a 3 minútami po záchvate. V jednej tretine týchto prípadov je kardiorespiračný kolaps smrteľný. V ostatných prípadoch dochádza k dočasnému obnoveniu srdcovej funkcie sprevádzanému abnormálnym, až neefektívnym dýchaním, ktoré môže byť zhoršené polohou ležania na bruchu. Tento stav prechádza do terminálnej apnoe, ktorá vždy predchádza terminálnej asystólii [28].

Intrakraniálna EEG zas poukázala na rolu amygdaly pri vzniku postiktálnej apnoe. Šírenie záchvatovej aktivity do fokálnej oblasti amygdaly zapríčiňuje desaturáciu O₂ a zmenu v procesovaní informácií o hladine kyslíka v krvi v dýchacích centrách. Tieto poruchy spôsobujú nielen potlačenie dýchania, ale aj potlačenie samotného nutkania sa nadýchnuť [130, 131]. Skúmané boli aj zmeny objemu a mikroštruktúry amygdaly u ľudí s epilepsiou s rôznym rizikom SUDEP. U pacientov s epilepsiou, ktorí majú GTCS, je objem amygdaly väčší ako u zdravých kontrol, najmä na ľavej strane. Taktiež v jadrách na ľavej strane bol spozorovaný znížený index

hustoty neurónov, čo môže naznačovať narušenie štruktúr ovplyvňujúce načasovanie dýchania [132].

Medzi poznatky z VEEGm patrí aj analýza efektivity podania KPR. Všetci pacienti, ktorí dostali KPR do 3 minút boli úspešne resuscitovaní [Prevenia].

5 Záver

Táto práca kladie dôraz na význam pochopenia respiračnej dysfunkcie v kontexte SUDEP. Skúmanie respiračných mechanizmov, od fyziologickej regulácie až po dysfunkciu počas epileptických záchvatov, poukazuje na významný súvis medzi záchvatovou činnosťou a reguláciou respirácie. Poznatky získané z klinických pozorovaní a zvieracích modelov zas zdôrazňujú, že respiračná dysfunkcia nie je len príznakom SUDEP, ale potenciálnym mechanizmom, ktorý stojí za jeho fatálnymi následkami.

V populácii pacientov s epilepsiou boli identifikované aj rôzne rizikové faktory, ktoré priamo prispievajú ku kaskáde udalostí vedúcich k SUDEP. Preventívne stratégie sa preto musia zamerať nielen na kontrolu záchvatov, ale aj na zabezpečenie stability dýchacích funkcií počas záchvatov a po nich. Toho by sa dalo dosiahnuť napríklad zlepšením monitorovacích techník a výbavy v klinických podmienkach na oddeleniach VEEGm a to najmä v noci, keď je dohľad zvyčajne znížený.

Budúcnosť výskumu SUDEP sa opiera o získavanie nových informácií zo zvieracích modelov, najmä tých, ktoré napodobňujú rôzne typy epilepsie u ľudí a teda aj rôzne mechanizmy SUDEP. Pochopenie a uplatnenie týchto poznatkov môže viesť k odhaleniu presnej patofyziológie SUDEP a tým zvýšeniu očakávanej dĺžky života a zlepšeniu kvality života rizikových skupín pacientov epilepsie.

6 Zoznam použitej literatúry

Sekundárne zdroje sú označené hviezdíčkou (*).

1. Wartmann H, Effenberger T, Klähn H, Volmer T, Surges R. Inzidenz des plötzlichen Epilepsietodes (SUDEP): Update und Limitationen. *Nervenarzt*. Published online January 22, 2024. doi:10.1007/s00115-023-01595-0
2. Doherty MJ. The sudden death of Patsy Custis, or George Washington on sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsy Behav*. 2004;5(4):598-600. doi:10.1016/j.yebeh.2004.03.010
3. Nashef L. Sudden Unexpected Death in Epilepsy: Terminology and Definitions. *Epilepsia*. 1997;38(s11):S6-S8. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb06130.x
4. Tong F, Lin J, Zeng Z, Wang Q, Yang Z, Lv Y. Sudden unexpected death in epilepsy: A bibliometric overview. *Front Neurol*. 2023;14. doi:10.3389/fneur.2023.1139521
5. EpiReC | Epileptologické výzkumné centrum. <https://epirec.cz/cs/epileptologicke-vyzkumne-centrum-epirec/>
6. Shneker BF, Fountain NB. Epilepsy. *Dis Mon*. 2003;49(7):426-478. doi:10.1016/S0011-5029(03)00065-8
7. Nashef L, Garner S, Sander J, Fish D, Shorvon S. Circumstances of death in sudden death in epilepsy: interviews of bereaved relatives. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1998;64(3):349-352. doi:10.1136/jnnp.64.3.349
8. Liebenthal JA, Wu S, Rose S, Ebersole JS, Tao JX. Association of prone position with sudden unexpected death in epilepsy. *Neurology*. 2015;84(7):703-709. doi:10.1212/WNL.0000000000001260
9. Stephenson L, Van den Heuvel C, Byard RW. The persistent problem of drowning - A difficult diagnosis with inconclusive tests. *J Forensic Leg Med*. 2019;66:79-85. doi:10.1016/j.jflm.2019.06.003
10. Lhatoo SD, Nei M, Raghavan M, et al. Non-seizure SUDEP: Sudden Unexpected Death in Epilepsy without preceding epileptic seizures. *Epilepsia*. 2016;57(7):1161-1168. doi:10.1111/epi.13419
11. Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia*. 1997;38(11 Suppl):S9-12. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb06137.x
12. Nashef L, So EL, Ryvlin P, Tomson T. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia*. 2012;53(2):227-233. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03358.x
13. Devinsky O, Hesdorffer DC, Thurman DJ, Lhatoo S, Richerson G. Sudden unexpected death in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and prevention. *Lancet Neurol*. 2016;15(10):1075-1088. doi:10.1016/S1474-4422(16)30158-2

14. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: Assessing the public health burden. *Epilepsia*. 2014;55(10):1479-1485. doi:10.1111/epi.12666
15. Sveinsson O, Andersson T, Carlsson S, Tomson T. The incidence of SUDEP: A nationwide population-based cohort study. *Neurology*. 2017;89(2):170-177. doi:10.1212/WNL.0000000000004094
16. * Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(6):1150-1159. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02952.x
17. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, Moseley BD. Sudden unexpected death in epilepsy: Risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand*. 2019;139(3):220-230. doi:10.1111/ane.13049
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(2):249-252. doi:10.1111/j.1528-1167.2011.03354.x
19. Nilsson L, Farahmand B, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case control study. *The Lancet*. 1999;353(9156):888-893. doi:10.1016/S0140-6736(98)05114-9
20. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, Carlsson S, Tomson T. Clinical risk factors in SUDEP. *Neurology*. 2020;94(4):e419-e429. doi:10.1212/WNL.00000000000008741
21. Pensel MC, Nass RD, Taubøll E, Aurlien D, Surges R. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: current status and future perspectives. *Expert Rev Neurother*. 2020;20(5):497-508. doi:10.1080/14737175.2020.1754195
22. Beran RG. SUDEP revisited – A decade on: Have circumstances changed? *Seizure*. 2015;27:47-50. doi:10.1016/j.seizure.2015.02.009
23. EpSMon: Epilepsy Self-Monitoring | SUDEP Action. <https://sudep.org/epilepsy-self-monitor>
24. Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: A realistic goal? *Epilepsia*. 2013;54(s2):23-28. doi:10.1111/epi.12180
25. Coll M, Oliva A, Grassi S, Brugada R, Campuzano O. Update on the Genetic Basis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Int J Mol Sci*. 2019;20(8):1979. doi:10.3390/ijms20081979
26. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K, Trippick K, Johnson C, Bird JM. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol*. 2010;68(6):787-796. doi:10.1002/ana.22101
27. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ, Richerson GB. SUDEP Mechanisms: The pathway to prevention. *Nat Rev Neurol*. 2014;10(5):271-282. doi:10.1038/nrneurol.2014.64
28. 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(10):966-977. doi:10.1016/S1474-4422(13)70214-X

29. Rheims S, Ryvlin P. Patients' safety in the epilepsy monitoring unit: time for revising practices. *Curr Opin Neurol*. 2014;27(2):213-218. doi:10.1097/WCO.0000000000000076
30. * Sun X, Lv Y, Lin J. The mechanism of sudden unexpected death in epilepsy: A mini review. *Front Neurol*. 2023;14:1137182. doi:10.3389/fneur.2023.1137182
31. Nei M, Ho RT, Sperling MR. EKG Abnormalities During Partial Seizures in Refractory Epilepsy. *Epilepsia*. 2000;41(5):542-548. doi:10.1111/j.1528-1157.2000.tb00207.x
32. Barot N, Nei M. Autonomic aspects of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP). *Clin Auton Res*. 2019;29(2):151-160. doi:10.1007/s10286-018-0576-1
33. Benarroch EE. Brainstem integration of arousal, sleep, cardiovascular, and respiratory control. *Neurology*. 2018;91(21):958-966. doi:10.1212/WNL.0000000000006537
34. Petrucci AN, Joyal KG, Purnell BS, Buchanan GF. Serotonin and sudden unexpected death in epilepsy. *Exp Neurol*. 2020;325:113145. doi:10.1016/j.expneurol.2019.113145
35. Aung O, Amorim MR, Mendelowitz D, Polotsky VY. Revisiting the Role of Serotonin in Sleep-Disordered Breathing. *Int J Mol Sci*. 2024;25(3):1483. doi:10.3390/ijms25031483
36. * Sarlo GL, Holton KF. Brain concentrations of glutamate and GABA in human epilepsy: A review. *Seizure*. 2021;91:213-227. doi:10.1016/j.seizure.2021.06.028
37. Jefferys JGR, Ashby-Lumsden A, Lovick TA. Cardiac effects of repeated focal seizures in rats induced by intrahippocampal tetanus toxin: Bradyarrhythmias, tachycardias, and prolonged interictal QT interval. *Epilepsia*. 2020;61(4):798-809. doi:10.1111/epi.16479
38. Kennedy JD, Seyal M. Respiratory pathophysiology with seizures and implications for sudden unexpected death in epilepsy. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 2015;32(1):10-13. doi:10.1097/WNP.0000000000000142
39. * Romero Osorio OM, Abaunza Camacho JF, Sandoval Briceño D, Lasalvia P, Narino Gonzalez D. Postictal neurogenic pulmonary edema: Case report and brief literature review. *Epilepsy Behav Case Rep*. 2017;9:49-50. doi:10.1016/j.ebcr.2017.09.003
40. Dale N. CO₂ sensing by connexin26 and its role in the control of breathing. *Interface Focus*. 2021;11(2):20200029. doi:10.1098/rsfs.2020.0029
41. Johnson SM, Koshiya N, Smith JC. Isolation of the kernel for respiratory rhythm generation in a novel preparation: the pre-Bötzinger complex "island." *J Neurophysiol*. 2001;85(4):1772-1776. doi:10.1152/jn.2001.85.4.1772
42. Ikeda K, Kawakami K, Onimaru H, et al. The respiratory control mechanisms in the brainstem and spinal cord: integrative views of the neuroanatomy and neurophysiology. *J Physiol Sci*. 2017;67(1):45-62. doi:10.1007/s12576-016-0475-y
43. Nattie E. CO₂, brainstem chemoreceptors and breathing. *Prog Neurobiol*. 1999;59(4):299-331. doi:10.1016/S0301-0082(99)00008-8

44. Canning BJ, Spina D. Sensory Nerves and Airway Irritability. *Sens Nerves*. 2009;194:139-183. doi:10.1007/978-3-540-79090-7_5
45. Scientific Image and Illustration Software | BioRender. <https://www.biorender.com/>
46. * Betts JG, Young KA, Wise JA, et al. 22.3 The Process of Breathing - Anatomy and Physiology | OpenStax. 2013. <https://openstax.org/books/anatomy-and-physiology-2e/pages/22-3-the-process-of-breathing>
47. * Diseases of the Respiratory System. *Vet Med*. Published online 2017:845-1090. doi:10.1016/B978-0-7020-5246-0.00012-7
48. Sarkar M, Niranjana N, Banyal P. Mechanisms of hypoxemia. *Lung India Off Organ Indian Chest Soc*. 2017;34(1):47-60. doi:10.4103/0970-2113.197116
49. Michiels C. Physiological and Pathological Responses to Hypoxia. *Am J Pathol*. 2004;164(6):1875-1882. doi:10.1016/S0002-9440(10)63747-9
50. * Rawat D, Modi P, Sharma S. Hypercapnea. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK500012/>
51. Norman RG, Goldring RM, Clain JM, et al. Transition from acute to chronic hypercapnia in patients with periodic breathing: predictions from a computer model. *J Appl Physiol*. 2006;100(5):1733-1741. doi:10.1152/jappphysiol.00502.2005
52. * Mirabile VS, Shebl E, Sankari A, Burns B. Respiratory Failure in Adults. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK526127/>
53. Benito-González T, Díez-Fernández F, Pérez de Prado A. Respiratory Failure Associated With Diaphragmatic Paralysis: Just a Ventilation/Perfusion Problem? *Arch Bronconeumol*. 2016;52(11):566-567. doi:10.1016/j.arbr.2016.09.001
54. Worsham CM, Banzett RB, Schwartzstein RM. Dyspnea, Acute Respiratory Failure, Psychological Trauma, and Post-ICU Mental Health: A Caution and a Call for Research. *Chest*. 2021;159(2):749-756. doi:10.1016/j.chest.2020.09.251
55. Javaheri S, Barbe F, Campos-Rodriguez Francisco, et al. Sleep Apnea. *J Am Coll Cardiol*. 2017;69(7):841-858. doi:10.1016/j.jacc.2016.11.069
56. Dempsey JA, Veasey SC, Morgan BJ, O'Donnell CP. Pathophysiology of Sleep Apnea. *Physiol Rev*. 2010;90(1):47-112. doi:10.1152/physrev.00043.2008
57. Banno K, Kryger MH. Sleep apnea: Clinical investigations in humans. *Sleep Med*. 2007;8(4):400-426. doi:10.1016/j.sleep.2007.03.003
58. * Slowik JM, Sankari A, Collen JF. Obstructive Sleep Apnea. In: *StatPearls*. StatPearls Publishing. 2024. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459252/>
59. Javaheri S, Dempsey J a. Central Sleep Apnea. In: *Comprehensive Physiology*. John Wiley & Sons, Ltd ; 2013:141-163. doi:10.1002/cphy.c110057

60. Dempsey JA, Smith CA, Przybylowski T, et al. The ventilatory responsiveness to CO₂ below eupnoea as a determinant of ventilatory stability in sleep. *J Physiol.* 2004;560(Pt 1):1-11. doi:10.1113/jphysiol.2004.072371
61. Dempsey JA, Smith CA, Blain GM, Xie A, Gong Y, Teodorescu M. Role of central/peripheral chemoreceptors and their interdependence in the pathophysiology of sleep apnea. *Adv Exp Med Biol.* 2012;758:343-349. doi:10.1007/978-94-007-4584-1_46
62. Eckert DJ, Jordan AS, Merchia P, Malhotra A. Central Sleep Apnea: Pathophysiology and Treatment. *CHEST.* 2007;131(2):595-607. doi:10.1378/chest.06.2287
63. * Ansari NU, Fatima K, Kumar S, Arain WA, Sarwari S, Kumar A. Obstructive Sleep Apnea (OSA), Overview and Treatment Options: A Review. *J Pharm Res Int.* Published online December 17, 2021:63-69. doi:10.9734/jpri/2021/v33i59B34353
64. Sun K, Kim DK, Lee Y, et al. Non-contact diagnosis of obstructive sleep apnea using impulse-radio ultra-wideband radar. *Sci Rep.* 2020;10. doi:10.1038/s41598-020-62061-4
65. Kouchi H, Ogier M, Dieuset G, et al. Respiratory dysfunction in two rodent models of chronic epilepsy and acute seizures and its link with the brainstem serotonin system. *Sci Rep.* 2022;12(1):10248. doi:10.1038/s41598-022-14153-6
66. Bateman LM, Li CS, Seyal M. Ictal hypoxemia in localization-related epilepsy: analysis of incidence, severity and risk factors. *Brain.* 2008;131(12):3239-3245. doi:10.1093/brain/awn277
67. Varon C, Montalto A, Jansen K, et al. Interictal cardiorespiratory variability in temporal lobe and absence epilepsy in childhood. *Physiol Meas.* 2015;36(4):845-856. doi:10.1088/0967-3334/36/4/845
68. O'Regan ME, Brown JK. Abnormalities in cardiac and respiratory function observed during seizures in childhood. *Dev Med Child Neurol.* 2005;47(1):4-9. doi:10.1111/j.1469-8749.2005.tb01033.x
69. Bianchi MT, Cash SS, Mietus J, Peng CK, Thomas R. Obstructive sleep apnea alters sleep stage transition dynamics. *PLoS One.* 2010;5(6):e11356. doi:10.1371/journal.pone.0011356
70. Minecan D, Natarajan A, Marzec M, Malow B. Relationship of epileptic seizures to sleep stage and sleep depth. *Sleep.* 2002;25(8):899-904. doi:10.1093/sleep/25.8.56
71. Sivathamboo S, Perucca P, Velakoulis D, et al. Sleep-disordered breathing in epilepsy: epidemiology, mechanisms, and treatment. *Sleep.* 2018;41(4):zsy015. doi:10.1093/sleep/zsy015
72. Layer N, Brandes J, Lühns PJ, Wuttke TV, Koch H. The effect of lamotrigine and other antiepileptic drugs on respiratory rhythm generation in the pre-Bötzinger complex. *Epilepsia.* 2021;62(11):2790-2803. doi:10.1111/epi.17066
73. Janousek J, Barber A, Goldman L, Klein P. Obesity in adults with epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2013;28(3):391-394. doi:10.1016/j.yebeh.2013.05.012
74. Finsterer J, Scorza FA. Effects of antiepileptic drugs on mitochondrial functions, morphology, kinetics, biogenesis, and survival. *Epilepsy Res.* 2017;136:5-11. doi:10.1016/j.eplepsyres.2017.07.003

75. Malatinsky J, Prochazka M, Samel M. RESPIRATORY FAILURE AS A SEIZURE PHENOMENON. *Br J Anaesth.* 1975;47(9):1019-1022. doi:10.1093/bja/47.9.1019
76. Nei M, Ho RT, Abou-Khalil BW, et al. EEG and ECG in sudden unexplained death in epilepsy. *Epilepsia.* 2004;45(4):338-345. doi:10.1111/j.0013-9580.2004.05503.x
77. Lacuey N, Talavera B, Magana-Tellez O, et al. Ictal Central Apnea Is Predictive of Mesial Temporal Seizure Onset: An Intracranial Investigation. *Ann Neurol.* 2024;95(5):998-1008. doi:10.1002/ana.26888
78. Seyal M, Bateman LM, Albertson TE, Lin TC, Li CS. Respiratory changes with seizures in localization-related epilepsy: Analysis of periictal hypercapnia and airflow patterns. *Epilepsia.* 2010;51(8):1359-1364. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02518.x
79. Mulkey DK, Milla BM. Perspectives on the basis of seizure-induced respiratory dysfunction. *Front Neural Circuits.* 2022;16:1033756. doi:10.3389/fncir.2022.1033756
80. Seyal M, Bateman LM. Ictal apnea linked to contralateral spread of temporal lobe seizures: Intracranial EEG recordings in refractory temporal lobe epilepsy. *Epilepsia.* 2009;50(12):2557-2562. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02245.x
81. Nadkarni MA, Friedman D, Devinsky O. Central apnea at complex partial seizure onset. *Seizure - Eur J Epilepsy.* 2012;21(7):555-558. doi:10.1016/j.seizure.2012.04.001
82. Allen LA, Harper RM, Vos SB, et al. Peri-ictal hypoxia is related to extent of regional brain volume loss accompanying generalized tonic-clonic seizures. *Epilepsia.* 2020;61(8):1570-1580. doi:10.1111/epi.16615
83. * Akyuz E, Polat AK, Eroglu E, Kullu I, Angelopoulou E, Paudel YN. Revisiting the role of neurotransmitters in epilepsy: An updated review. *Life Sci.* 2021;265:118826. doi:10.1016/j.lfs.2020.118826
84. St.-John WM, Rudkin AH, Homes GL, Leiter JC. Changes in respiratory-modulated neural activities, consistent with obstructive and central apnea, during fictive seizures in an in situ anaesthetized rat preparation. *Epilepsy Res.* 2006;70(2):218-228. doi:10.1016/j.eplepsyres.2006.05.005
85. Cooper MS, Mcintosh A, Crompton DE, et al. Mortality in Dravet syndrome. *Epilepsy Res.* 2016;128:43-47. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.10.006
86. Kalume F, Westenbroek RE, Cheah CS, et al. Sudden unexpected death in a mouse model of Dravet syndrome. *J Clin Invest.* 2013;123(4):1798-1808. doi:10.1172/JCI66220
87. Catterall WA. Dravet Syndrome: A Sodium Channel Interneuronopathy. *Curr Opin Physiol.* 2018;2:42-50. doi:10.1016/j.cophys.2017.12.007
88. Kim Y, Bravo E, Thirnbeck CK, et al. Severe peri-ictal respiratory dysfunction is common in Dravet syndrome. *J Clin Invest.* 128(3):1141-1153. doi:10.1172/JCI94999

89. Jansen NA, Cestèle S, Marco SS, et al. Brainstem depolarization–induced lethal apnea associated with gain-of-function SCN1A263V is prevented by sodium channel blockade. *Proc Natl Acad Sci*. 2024;121(14):e2309000121. doi:10.1073/pnas.2309000121
90. Talwar D, Hammer MF. *SCN8A* Epilepsy, Developmental Encephalopathy, and Related Disorders. *Pediatr Neurol*. 2021;122:76-83. doi:10.1016/j.pediatrneurol.2021.06.011
91. Wagnon JL, Korn MJ, Parent R, et al. Convulsive seizures and SUDEP in a mouse model of *SCN8A* epileptic encephalopathy. *Hum Mol Genet*. 2015;24(2):506-515. doi:10.1093/hmg/ddu470
92. Larsen J, Carvill GL, Gardella E, et al. The phenotypic spectrum of *SCN8A* encephalopathy. *Neurology*. 2015;84(5):480. doi:10.1212/WNL.0000000000001211
93. Johannesen KM, Gardella E, Scheffer I, et al. Early mortality in *SCN8A*-related epilepsies. *Epilepsy Res*. 2018;143:79-81. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.04.008
94. Wenker IC, Boscia AR, Lewis C, et al. Forebrain epileptiform activity is not required for seizure-induced apnea in a mouse model of *Scn8a* epilepsy. *Front Neural Circuits*. 2022;16:1002013. doi:10.3389/fncir.2022.1002013
95. Ákos Szabó C, Leland MM, Knape K, Elliott JJ, Haines V, Williams JT. Clinical and EEG phenotypes of epilepsy in the baboon (*Papio hamadryas* spp.). *Epilepsy Res*. 2005;65(1):71-80. doi:10.1016/j.eplepsyres.2005.05.003
96. Szabó CÁ, Knape KD, Leland MM, et al. Mortality in Captive Baboons with Seizures: A New Model for SUDEP? *Epilepsia*. 2009;50(8):1995-1998. doi:10.1111/j.1528-1167.2009.02073.x
97. Terrence CF, Rao GR, Perper JA. Neurogenic pulmonary edema in unexpected, unexplained death of epileptic patients. *Ann Neurol*. 1981;9(5):458-464. doi:10.1002/ana.410090508
98. Johnston SC, Horn JK, Valente J, Simon RP. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol*. 1995;37(4):531-537. doi:10.1002/ana.410370416
99. Ross KC, Coleman JR. Developmental and genetic audiogenic seizure models: behavior and biological substrates. *Neurosci Biobehav Rev*. 2000;24(6):639-653. doi:10.1016/s0149-7634(00)00029-4
100. Martin B, Dieuset G, Pawluski JL, Costet N, Biraben A. Audiogenic seizure as a model of sudden death in epilepsy: A comparative study between four inbred mouse strains from early life to adulthood. *Epilepsia*. 2020;61(2):342-349. doi:10.1111/epi.16432
101. Tupal S, Faingold CL. Evidence supporting a role of serotonin in modulation of sudden death induced by seizures in DBA/2 mice. *Epilepsia*. 2006;47(1):21-26. doi:10.1111/j.1528-1167.2006.00365.x
102. Faingold CL, Randall M, Kommajosyula SP. Susceptibility to seizure-induced sudden death in DBA/2 mice is altered by adenosine. *Epilepsy Res*. 2016;124:49-54. doi:10.1016/j.eplepsyres.2016.05.007
103. Richerson GB, Buchanan GF. The serotonin axis: Shared mechanisms in seizures, depression and SUDEP. *Epilepsia*. 2011;52(Suppl 1):28-38. doi:10.1111/j.1528-1167.2010.02908.x

104. Faingold CL, Tupal S, Randall M. Prevention of seizure-induced sudden death in a chronic SUDEP model by semichronic administration of a selective serotonin reuptake inhibitor. *Epilepsy Behav.* 2011;22(2):186-190. doi:10.1016/j.yebeh.2011.06.015
105. Tupal S, Faingold CL. Fenfluramine, a serotonin-releasing drug, prevents seizure-induced respiratory arrest and is anticonvulsant in the DBA/1 mouse model of SUDEP. *Epilepsia.* 2019;60(3):485-494. doi:10.1111/epi.14658
106. Wenker IC, Teran FA, Wengert ER, et al. Postictal Death Is Associated with Tonic Phase Apnea in a Mouse Model of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Ann Neurol.* 2021;89(5):1023-1035. doi:10.1002/ana.26053
107. Simeone KA, Hallgren J, Bockman CS, et al. Respiratory dysfunction progresses with age in Kcna1-null mice, a model of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia.* 2018;59(2):345-357. doi:10.1111/epi.13971
108. Dhaibar H, Gautier NM, Chernyshev OY, Dominic P, Glasscock E. Cardiorespiratory profiling reveals primary breathing dysfunction in Kcna1-null mice: Implications for sudden unexpected death in epilepsy. *Neurobiol Dis.* 2019;127:502-511. doi:10.1016/j.nbd.2019.04.006
109. Glasscock E, Yoo JW, Chen TT, Klassen TL, Noebels JL. Kv1.1 potassium channel deficiency reveals brain-driven cardiac dysfunction as a candidate mechanism for sudden unexplained death in epilepsy. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2010;30(15):5167-5175. doi:10.1523/JNEUROSCI.5591-09.2010
110. George AG, Farrell JS, Colangeli R, et al. Sudden unexpected death in epilepsy is prevented by blocking postictal hypoxia. *Neuropharmacology.* 2023;231:109513. doi:10.1016/j.neuropharm.2023.109513
111. Iyer SH, Matthews SA, Simeone TA, Maganti R, Simeone KA. Accumulation of rest deficiency precedes sudden death of epileptic Kv1.1 knockout mice, a model of SUDEP. *Epilepsia.* 2018;59(1):92-105. doi:10.1111/epi.13953
112. Ren Y, Chang J, Li C, et al. The Effects of Ketogenic Diet Treatment in Kcna1-Null Mouse, a Model of Sudden Unexpected Death in Epilepsy. *Front Neurol.* 2019;10:744. doi:10.3389/fneur.2019.00744
113. Budde RB, Arafat MA, Pederson DJ, Lovick TA, Jefferys JGR, Irazoqui PP. Acid reflux induced laryngospasm as a potential mechanism of sudden death in epilepsy. *Epilepsy Res.* 2018;148:23-31. doi:10.1016/j.eplepsyres.2018.10.003
114. Horn CC, Kimball BA, Wang H, et al. Why Can't Rodents Vomit? A Comparative Behavioral, Anatomical, and Physiological Study. *PLoS ONE.* 2013;8(4):e60537. doi:10.1371/journal.pone.0060537
115. Budde RB, Pederson DJ, Biggs EN, Jefferys JGR, Irazoqui PP. Mechanisms and prevention of acid reflux induced laryngospasm in seizing rats. *Epilepsy Behav.* 2020;111. doi:10.1016/j.yebeh.2020.107188

116. Mandal R, Budde R, Lawlor GL, Irazoqui P. Utilizing Multimodal Imaging to Visualize Potential Mechanism for Sudden Death in Epilepsy. *Epilepsy Behav EB*. 2021;122:108124. doi:10.1016/j.yebeh.2021.108124
117. Giardina WJ, Gasior M. Acute seizure tests in epilepsy research: electroshock- and chemical-induced convulsions in the mouse. *Curr Protoc Pharmacol*. 2009;Chapter 5:Unit 5.22. doi:10.1002/0471141755.ph0522s45
118. Kruse SW, Dayton KG, Purnell BS, Rosner JI, Buchanan GF. Effect of monoamine reuptake inhibition and $\alpha 1$ blockade on respiratory arrest and death following electroshock-induced seizures in mice. *Epilepsia*. 2019;60(3):495-507. doi:10.1111/epi.14652
119. Purnell BS, Hajek MA, Buchanan GF. Time-of-day influences on respiratory sequelae following maximal electroshock-induced seizures in mice. *J Neurophysiol*. 2017;118(5):2592-2600. doi:10.1152/jn.00039.2017
120. Purnell BS, Braun A, Fedele D, Murugan M, Boison D. Diaphragmatic pacing for the prevention of sudden unexpected death in epilepsy. *Brain Commun*. 2022;4(5):fcac232. doi:10.1093/braincomms/fcac232
121. Sedigh-Sarvestani M, Thuku GI, Sunderam S, et al. Rapid Eye Movement Sleep and Hippocampal Theta Oscillations Precede Seizure Onset in the Tetanus Toxin Model of Temporal Lobe Epilepsy. *J Neurosci*. 2014;34(4):1105-1114. doi:10.1523/JNEUROSCI.3103-13.2014
122. Thorn M. Neuropathologic findings in postmortem studies of sudden death in epilepsy. *Epilepsia*. 1997;38(11 Suppl):S32-34. doi:10.1111/j.1528-1157.1997.tb06123.x
123. Blumcke I, Spreafico R, Haaker G, et al. Histopathological Findings in Brain Tissue Obtained during Epilepsy Surgery. *N Engl J Med*. 2017;377(17):1648-1656. doi:10.1056/NEJMoa1703784
124. Allen LA, Harper RM, Lhatoo S, Lemieux L, Diehl B. Neuroimaging of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP): Insights From Structural and Resting-State Functional MRI Studies. *Front Neurol*. 2019;10:185. doi:10.3389/fneur.2019.00185
125. Yan F, Zhang F, Yan Y, Zhang L, Chen Y. Sudden unexpected death in epilepsy: Investigation of autopsy-based studies. *Front Neurol*. 2023;14:1126652. doi:10.3389/fneur.2023.1126652
126. Rose S, Wu S, Jiang A, Kim J, Tao JX. Neurogenic pulmonary edema: An etiological factor for SUDEP? *Epilepsy Behav*. 2015;52:76-77. doi:10.1016/j.yebeh.2015.08.010
127. Aurlien D, Gjerstad L, Taubøll E. The role of antiepileptic drugs in sudden unexpected death in epilepsy. *Seizure*. 2016;43:56-60. doi:10.1016/j.seizure.2016.11.005
128. Górska N, Słupski J, Cubala WJ. Antipsychotic drugs in epilepsy. *Neurol Neurochir Pol*. 2019;53(6):408-412. doi:10.5603/PJNNS.a2019.0052
129. * Tu E, Bagnall RD, Duflou J, Semsarian C. Post-Mortem Review and Genetic Analysis of Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP) Cases. *Brain Pathol*. 2011;21(2):201. doi:10.1111/j.1750-3639.2010.00438.x

130. Harmata GIS, Rhone AE, Kovach CK, et al. Failure to breathe persists without air hunger or alarm following amygdala seizures. *JCI Insight*. 2023;8(22). doi:10.1172/jci.insight.172423
131. Dlouhy BJ, Gehlbach BK, Kreple CJ, et al. Breathing Inhibited When Seizures Spread to the Amygdala and upon Amygdala Stimulation. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2015;35(28):10281-10289. doi:10.1523/JNEUROSCI.0888-15.2015
132. Legouhy A, Allen LA, Vos SB, et al. Volumetric and microstructural abnormalities of the amygdala in focal epilepsy with varied levels of SUDEP risk. *Epilepsy Res*. 2023;192:107139. doi:10.1016/j.eplepsyres.2023.107139