

Epilepsi og plutselig død

Bakgrunn. Personer med epilepsi har en risiko for tidlig død som er 2–3 ganger høyere enn i normalbefolkningen. Dette skyldes både den til grunnliggende hjernelidelse og selve anfallene. Den mest tragiske komplikasjon til epilepsi er plutselig og uventet død. Denne komplikasjonen, som gjerne rammer unge mennesker i alderen 20–45 år, er vanligere enn tidligere antatt. Plutselig og uventet død hos pasienter med epilepsi har fått økt oppmerksomhet de siste årene, og det er internasjonal enighet om definisjonen av begrepet. Forekomsten er høyest hos pasienter med alvorlig refraktær epilepsi og er blant disse 1 : 200–300 per år.

Materiale og metode. Basert på en litteraturgjennomgang diskuteres mulige disponerende faktorer og patofysiologiske mekanismer. Mekanismene er ikke fullt ut klarlagt, og muligens er det flere samvirkende faktorer.

Resultater. Både dyreeksperimenter og kliniske data tyder på at de fleste tilfellene er anfallsrelaterte, og mange av dødsfallene skyldes antakeligvis iktal sentral apné eller iktal fatal kardioarytmi.

Fortolkning. Ved å bedre anfallskontrollen, bl.a. ved å sikre et regelmessig medikamentinntak, kan sannsynligvis noen slike dødsfall forebygges. Dessuten bør både pasient og pårørende gis balansert informasjon om denne komplikasjonen, og pårørende bør lære førstehjelp og resuscitasjon.

Det er i dag enighet om at risikoen for tidlig død blant personer med epilepsi er 2–3 ganger høyere enn i normalbefolkningen (1). Cockerell og medarbeidere (2) fant i en sju års oppfølgingsstudie av nydiagnostiserte epilepsipasienter fra allmennpraksis en standard mortalitetsrate (SMR) på 3,0 for pasienter med sikker epilepsi og på 2,5 for pasienter med mulig epilepsi. Mortaliteten var høyest de første årene etter at diagnosen ble stilt. Mortalitetsraten var 1,6 ved idiopatisk epilepsi og 4,3 ved symptomatisk epilepsi. Hos pasienter med epilepsi forårsaket av medfødte cerebrale misdannelser var mortalitetsraten 5,0. Hauser og medarbeidere (3)

Rasmus Lossius

Rasmus.lossius@epilepsy.no

Karl O. Nakken

Spesialsykehuset for epilepsi

G.F. Henriksens vei 23

1337 Sandvika

Lossius R, Nakken KO.

Epilepsy and sudden death.

Tidsskr Nor Lægeforen 2002; 122: 1114–7.

Background. The risk of premature death in the epilepsy population is estimated to be two or three times of that in the general population. Premature death is partly a consequence of the aetiology of the epilepsy (tumours, infections, cerebrovascular insults etc.), partly a direct or indirect consequence of a seizure: head trauma, drowning, traffic accident, suicide, status epilepticus, and sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP).

Material and methods. On the basis of a review of the current literature on sudden unexpected death in epilepsy, we discuss incidence, risk factors and the assumed pathophysiological mechanisms.

Results. Most of these deaths are probably seizure-related. Among patients between 20 and 45, sudden unexpected death is the most frequently occurring epilepsy-related cause of death. In patients with refractory epilepsy, sudden unexpected death comprises about 10% of deaths; the incidence is about 1: 200–300 per year. Risk factors are symptomatic epilepsy, tonic-clonic seizures, early onset of the epilepsy, polytherapy, and non-compliance. Ictal central apnoe or ictal fatal cardioarrhythmia are probably the most plausible explanations for these deaths.

Interpretation. Some of these deaths may be prevented by better seizure control. Patients and their families should be given balanced information about this potential outcome. Family members should learn first aid and resuscitation.

viste i en retrospektiv studie fra Rochester, USA, at mortalitetsraten hos pasienter med epilepsi var 2,3, og at den var høyest hos pasienter med nevrologiske utfall helt fra fødselen av og hos dem med symptomatiske epilepsier.

Årsakene til overdødelighet i epilepsipopulasjonen finnes først og fremst i den til grunnliggende hjernelidelse (svulster, cerebrovaskulær sykdom, sentralnervøs infeksjon, traumatiske skader m.m.), men kan også være en direkte eller indirekte følge av anfallene (anfallsrelaterte hodeskader, trafikkulykker, drukning, suicid, status epilepticus, plutselig og uventet død). Overdøde-

ligheten gjelder spesielt pasienter med refraktær epilepsi (4). Forventet livslengde hos pasienter med velkontrollert epilepsi skiller seg lite fra forventet livslengde hos den generelle befolkning (2–5).

Plutselig og uventet død ved epilepsi

Selv om plutselig og uventet død blant personer med epilepsi har vært kjent i ca. 100 år (6), har slike dødsfall lenge vært sett på som en kuriositet blant nevrologer, og selv blant epileptologer. Plutselig og uventet død hos pasienter med epilepsi har i de senere år fått økt oppmerksomhet, og ser ut til å forekomme hyppigere enn tidligere antatt. I England har mennesker som har mistet en nær slektning eller partner i plutselig og uventet død, startet selvhjelpsgrupper (7). Den farmasøytiske industri har oppmuntret til epidemiologiske studier og til økt informasjon innen dette feltet – av to grunner: For det første vil plutselig og uventet død forekomme i studier av nye antiepileptika på pasienter med refraktære epilepsier, for det andre er det en vanlig oppfatning at en bedret anfallskontroll reduserer risikoen for slike dødsfall, hvilket rettferdiggjør behandling med nye og ofte uregistrerte antiepileptika. I enkelte land, særlig i USA, har manglende informasjon om den økte dødsrisikoen blant personer med epilepsi ført til flere rettsaker (8).

Tidligere har ufullstendige og ofte misvisende dødsattester, uenighet om definisjonen av slike dødsfall, ulike termer og ulik forståelse av de samme termer i stor grad vanskeliggjort forskning på dette felt (9). Etter internasjonale konferanser om plutselig og uventet død hos pasienter med epilepsi er det nå oppnådd enighet om definisjonen, og dette har ført til økt interesse og forskning innen feltet.

Basert på en litteraturgjennomgang beskrives her kort noe av det vi i dag vet om denne mest tragiske og fryktede komplikasjonen til epilepsi.

Definisjon

Følgende definisjon er i dag internasjonalt akseptert (9):

«Plutselig, uventet, observert eller ikke-observert, ikke-traumatisk og ikke-drukning-relatert død hos personer med epilepsi, med eller uten tegn til anfall, som ikke inkluderer status epilepticus, og hvor obduksjon ikke avslører toksikologisk eller patoanatomisk årsak til døden.»

I 1993 ble det i USA nedsatt en komité for

å definere og klassifisere slike dødsfall i forbindelse med klinisk utprøving av lamotrigin (10). Avhengig av tilgjengelig informasjon om det enkelte tilfellet konkluderte komiteen med fire grader av sannsynlighet for plutselig og uventet død ved epilepsi;

– *Definitive tilfeller* (plutselig og uventet død hos personer med sikker epilepsi. Døden inntrådte under normal aktivitet, obduksjon gav ingen forklaring på dødsfallet, og døden var ikke forårsaket av status epilepticus)

– *Sannsynlige tilfeller* (personer som fylte de nevnte kriterier, men hvor autopsi ikke var foretatt)

– *Mulige tilfeller* (der omstendighetene rundt dødsfallet var uklare og hvor det ikke forelå autopsi)

– *Ikke-tilfeller* (der annen dødsårsak var påvist)

Fordi obduksjon foretas relativt sjelden i mange land (kun ved henholdsvis 14 % og 10 % av alle dødsfall i USA og Norge, A.G. Pedersen, personlig meddelelse), inkluderer de fleste materialer av plutselige og uventede dødsfall blant pasienter med epilepsi *definitive* og *sannsynlige* tilfeller, ofte også *mulige* tilfeller.

Forekomst av plutselig og uventet død ved epilepsi

Enighet om definisjonen har lettet identifisering av slike dødsfall (9). Likevel er det betydelige metodologiske problemer knyttet til epidemiologiske studier på dette felt. I forsøk på å bestemme insidensen av slike dødsfall er særlig tre strategier blitt benyttet:

– Gjennomgå dødsattester og rettsmedisinske rapporter (3)

– Korrelere lister over personer som bruker antiepileptika med rapporterte dødsfall (11)

– Registrere antall plutselige og uventede dødsfall i en epilepsikohort over en definert periode (12)

Så tidlig som i 1902 rapporterte Spratling (6) at 4 % av dødsfallene i en stor populasjon av institusjonaliserte epilepsipasienter var av uforklarlig årsak og skjedde plutselig og uventet. Senere års studier, analysert av Leestma (13), viser at gjennomsnittlig 10 % av dødsfallene blant personer med epilepsi skyldes plutselig og uventet død. Risikoen for slik død øker sannsynligvis med epilepsiens alvorlighetsgrad, fordi det er en forekomst på 1 : 250 per år hos pasienter med refraktær epilepsi, mens risikoen ansees å være under 1 : 1 000 per år hos pasienter med velkontrollert epilepsi (1). Grovt estimert vil det årlig i Norge dø 30–40 personer med epilepsi plutselig og uventet. Dette reflekteres i dag ikke i dødsårsaksregistre, høyst sannsynlig på grunn av manglende kunnskap om slike dødsfall. Calman (14) har beregnet at den årlige risikoen for død blant pasienter med alvorlig epilepsi, svarer til risikoen ved å røyke ti sigaretter daglig.

Disponerende faktorer

Analyser av flere pasientmaterialer har vist at det særlig er unge mennesker (20–45 år) som rammes, det er flere menn enn kvinner, de har en dårlig kontrollert symptomatisk epilepsi med generaliserte tonisk-kloniske anfall, og de har lave konsentrasjoner av antiepileptika i blodet (15). Sperling og medarbeidere (16) fant ingen dødsfall blant 199 pasienter som ble anfallsfrie etter epilepsikirurgi, mens det var seks tilfeller blant 194 pasienter som fortsatt hadde anfall etter inngrepet. Dette indikerer at god anfallskontroll reduserer risikoen for slike dødsfall.

Selv om alvorlig og refraktær epilepsi er en disponerende faktor, kan plutselig og uventet død også ramme pasienter med nylig diagnostisert epilepsi, og enkelte pasienter med kun få partielle anfall (17). En pasient ved Spesialsykehuset for epilepsi som ble anfallsfri etter epilepsikirurgi, ble for kort tid siden funnet død på sin hybel under nedtrapping av den antiepileptiske medikasjonen. Han brukte opprinnelig 1200 mg okskarbazepin og 15 mg klobazam daglig. I løpet av det siste året før han døde var klobazamdosens redusert til 5 mg daglig.

Fordi det knytter seg usikkerhet til bestemmelse av serumkonsentrasjonen av antiepileptika post mortem, advares det mot å ta lave postmortale serumkonsentrasjoner til inntekt for uregelmessig medisininntak. I tillegg er det vist at rundt 40 % av epilepsipasientene ikke tar medisinene som foreskrevet, og de færreste av disse dør plutselig og uventet (8). Hvorvidt antiepileptika som karbamazepin eller fenytoin kan indusere kardiale arytmier hos enkeltpasienter og dermed disponere for plutselig og uventet død, er omdiskutert.

I en studie av Nilsson og medarbeidere (18) fra Stockholm ble risikofaktorer for plutselig og uventet død i en epilepsikohort sammenliknet med egnede kontrollpersoner. Høy anfallsfrekvens, antall antiepileptika i bruk, tidlig debut av epilepsien og hyppige forandringer av medikamentdosene korrelerte med økt risiko for slike dødsfall.

Kloster & Engelskjøn (19) har utført en retrospektiv studie av 140 dødsfall registrert blant polikliniske pasienter ved Spesialsykehuset for epilepsi i perioden 1965–96. De fleste hadde kronisk refraktær epilepsi. 61 av dødsfallene (44 %) ble ekskludert fra studien fordi det ikke var utført autopsi. Ved 37 av dødsfallene (26 %) kunne dødsårsaken fastslås, mens de resterende 42 (30 %) ble klassifisert som plutselig, uventet død ved epilepsi. Hos den siste gruppen ble det funnet holdepunkter for gjennomgått anfall rett før døden inntrådte hos 67 %, døden var søvnrelatert hos 60 %, 71 % ble funnet i mageleie og 57 % hadde subterapeutiske serumkonsentrasjoner av antiepileptika. To av pasientene hadde hyponatremi. Begge brukte okskarbazepin. Forfatterne konkluderte med at det ikke var noen felles risikofaktorer for alle som hadde dødd plutselig og uventet og

at det derfor sannsynligvis var flere bakenforliggende mekanismer ved slike dødsfall (19).

Funn ved postmortemundersøkelse

De nevropatologiske studiene av epilepsipasienter som har dødd plutselig og uventet, gir mer informasjon om epilepsiårsaken enn om mekanismene bak slike dødsfall. Som forventet er det hos slike pasienter funnet høy forekomst av patologiske forhold i hjernen, f.eks. redusert hjernevekt, gamle kontusjoner, operasjonsarr, karmalformasjoner, svingler m.m. (20).

Meencke & Janz (21) undersøkte åtte hjerner fra pasienter som hadde hatt generalisert epilepsi. Tre av dem hadde dødd plutselig og uventet i ung alder. Mikrodysgenesi ble funnet hos alle tre.

Det vanligste generelle obduksjonsfunn er et lettgradig lungeødem, som alene ikke kan forklare døden.

Mulige patofysiologiske mekanismer

De fleste pasienter blir funnet døde i sengen. Selv om ikke andre har vært til stede og kan bekrefte det, er det hos mange av dem indikasjoner på gjennomgått anfall, f.eks. tungebitt og urinavgang. Hva som har forårsaket døden, er ikke helt klarlagt, og det er mulig at det i enkelttilfeller er flere samvirkende årsaksfaktorer. Det har i de senere år vært fremsatt flere hypoteser.

Iktal sentral apné

Dette er den mest sentrale hypotesen, og den har støtte i data fra dyreeksperimenter, polysomnografiske og kliniske studier. Eksempelvis er det i en studie der sau ble påført epileptiske anfall og døde med lungeødem, funnet at lungeødemet økte proporsjonalt med varigheten av anfallet. På de døende dyrene så man apné forutgått av fall i pO_2 og tilsvarende økning i pCO_2 . Lungeødemet kom som et resultat av hypoksiindusert pulmonal hypertensjon, og årsaken ble antatt å være iktal sentral apné (22). Iktal sentral apné har også vært observert hos mus, som for øvrig lett lot seg resuscitere (23).

Hos pasienter som i tilslutning til anfall er overvåket både med EEG og EKG, er det i flere studier funnet høy forekomst av iktale kardiorespiratoriske forandringer. Eksempelvis er det funnet sentral apné som varte 10–75 sekunder hos 100 % av pasienter med generaliserte tonisk-kloniske anfall og hos 39 % av pasienter med komplekse partielle anfall (24). Den sentrale apné antas å være sekundær til opphør av all hjerneaktivitet («hjernerstans»), med flatt EEG, noe som kan sees i kjølvannet av epileptiske utbrudd. Bird og medarbeidere har beskrevet en tragisk kasuistikk som styrker denne hypotesen (25).

Arytmogene anfall

Mange epileptiske anfall er ledsaget av endret hjerterytme. Som oftest dreier det seg om

en uskyldig sinustakykardi. Det har i de senere år kommet flere rapporter om at komplekse partielle anfall, særlig utgående fra høyre temporallapp, kan ledsages av alvorlige bradykardier og sågar hjertestans. Jallon (26) har samlet 18 tilfeller av livstruende kardiale arytmier provosert av epileptiske anfall, alle med asystoli forutgått av bradykardi. Mekanismen bak slike arytmiogene anfall er fortsatt under debatt, og deres relasjon til plutselig og uventet død er uklar. I dyrestudier er det funnet flere potensielt arytmiogene områder i hjernen, f.eks. i insula og i hjernestammen (26).

Ved telemetrlaboratoriet ved Spesialsykehuset for epilepsi blir pasientene overvåket både med EEG og EKG for nettopp å fange opp iktale kardiarytmier. Vårt inntrykk er at alvorlige iktale kardiarytmier er sjeldent og forekommer i < 1% av våre anfallsregistreringer.

Perifer obstruktiv apné

Mange pasienter blir funnet liggende på magen med hodet ned i puten. Man har derfor lurt på om noen lider kvelningsdøden i tilslutning til anfall (9). Som ved obstruktiv søvnapné har man også tenkt seg at det tonustap som ledsager enkelte generaliserte anfall, kan gjøre at bløtdeler blokkerer øvre deler av luftveiene.

Andre mulige mekanismer

Fra kardiologien er det kjent at antiarytmika, f.eks. flekainid, har vært assosiert med økt forekomst av plutselig hjertedød. Ved å blokkere natriumkanaler er disse medikamentene beslektet med flere antiepileptika, som dermed også kan påvirke hjertets ledningssystem. Karbamazepin, fenytoin og primidon kan alle indusere alvorlige kardiarytmier, særlig ved plutselig seponering. Dette gjelder spesielt eldre og hjertesyke pasienter (27).

Ved enkelte arvelige epilepsiformer er det i de senere år påvist bakenforliggende dysfunksjoner i forskjellige ionekanaler. Slike dysfunksjoner kan være forbundet med flere epilepsiformer, og teoretisk kan pasienter med slike dysfunksjoner ha funksjonsforstyrrelser både i hjernen og i hjertet (23).

Muligens kan de hyppig forekommende kardiorespiratoriske forstyrrelser som ofte sees under anfall hos pasienter med epilepsi, reflektere en autonom labilitet som disponerer for plutselig død.

Informasjon om økt dødsrisiko

Bør pasienter og pårørende informeres om den økte dødsrisikoen? Dette er et vanskelig spørsmål. Kunnskap om plutselig og uventet død kan lett medføre angst og forsterke tendensen til overbeskyttelse. På den annen side vil kanskje slik kunnskap bevirke at pasientene følger opp behandlingen mer samvittighetsfullt. Å diskutere muligheten for dødsfall kan være traumatisk og krever et godt lege-pasient-forhold. Målet må være en

Tabell 1 Pasientopplysninger som er ønskelig ved tilfeller av plutselig og uventet død ved epilepsi

Pasientdata
Når og hvor ble pasienten funnet?
Ytre tegn til skader eller til gjennomgått anfall?
Opplysninger fra eventuelle vitner: Når og hvor ble pasienten sist sett i live? Når var siste anfall? Alkohol- eller stoffpåvirket?
Opplysninger fra pårørende eller pasientens faste lege vedrørende epilepsiens etiologi og varighet, anfallstyper, anfallsfrekvens og antiepileptisk medikasjon
Navn på lege og/eller sykehus hvor pasienten ble behandlet

åpen, balansert og tillitsfull diskusjon og rådgivning som er skreddersydd til den enkelte pasients behov. Epilepsi er en uforutsigbar lidelse, med høy risikoratio, og i enhver behandling blir det viktig å skape balanse mellom færrest mulig restriksjoner i levesettet og fornuftig hensyntagen til risikofaktorene.

Inntil vi vet mer om de bakenforliggende mekanismer ved disse tragiske dødsfallene, blir bedret anfallskontroll det viktigste forebyggende tiltak. Legen må finne frem til den mest egnede behandling, samtidig som pasienten må etterleve behandlingen og forsøke å unngå anfallsutløsende faktorer. Hos enkelte pasienter med refraktær epilepsi kan det være fornuftig å installere epilepsialarm til bruk om natten, samtidig som pårørende og helsepersonell bør lære resuscitering. I tilfelle plutselig død kan kunnskapen om slike dødsfall gjøre det lettere for pårørende å akseptere og forstå dødsfallet (28).

Hva bør legen gjøre ved dødsfall?

Ved et plutselig og uventet dødsfall varsles pårørende så raskt som mulig. Hvis legen betrakter dødsfallet som «unaturlig», gis straks muntlig melding til lokalt politi/lensmann, som, i tillegg til fylkeslegen, skal ha kopi av dødsmeldingen. I dødsmeldingen bør plutselig og uventet død ved epilepsi anføres som mulig dødsårsak, ikke hjertesvikt, asfyksi eller liknende som ofte benyttes der man ikke vet dødsårsaken.

For å få mer kunnskap har vi ved Spesialsykehuset for epilepsi gjennom flere år samlet data fra slike dødsfall. Kolleger som har epilepsipasienter som dør plutselig og uventet, oppfordres derfor til å sende oss melding om dødsfallet med opplysninger om demografiske og kliniske data (tab 1), eventuelt også obduksjonsfunn.

Obduksjon er ønskelig og bør alltid foretas, med mindre pasient eller pårørende har

motsatt seg dette. På obduksjonsrekvisisjonen må plutselig og uventet død ved epilepsi fremstå som den primære problemstilling, og det er ønskelig med makroskopisk og mikroskopisk undersøkelse av hjerte, lunger og hjerne. Hjernen bør helst undersøkes av nevropatolog.

Konklusjon

Plutselig og uventet død er den viktigste årsak til epilepsirelatert død i pasientgruppen 20–45 år. Slike dødsfall forekommer hyppigst hos pasienter med kronisk refraktær epilepsi, hvor de utgjør 10% eller mer av dødsfallene. Mekanismene bak disse dødsfallene er ikke klarlagt, men iktal sentral apné eller iktal kardiarytmi er mulige årsaker. Symptomatisk epilepsi, tonisk-kloniske anfall, høy anfallsfrekvens, polyterapi, tidlig epilepsidebut og uregelmessig medisinnntak ansees å være risikofaktorer. God anfallskontroll ser ut til å kunne redusere forekomsten av denne typen dødsfall.

Vi takker Svein I. Johannessen og Kari Skullerud for verdifulle råd under arbeidet med manuskriptet.

Litteratur

- O'Donoghue MF, Sander JWAS. The mortality associated with epilepsy, with particular reference to sudden unexpected death: a review. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 15–9.
- Cockerell OC, Johnsen AJ, Sander JWAS, Hart YM, Goodridge DM, Shorvon SD. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344: 918–21.
- Hauser WA, Annegers JF, Elveback LR. Mortality in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1980; 21: 399–412.
- Tomson T. Mortality in people with epilepsy. I: Johannessen SI, Tomson T, Sillanpää M, Pedersen B, red. *Medical risks in epilepsy*. Petersfield: Wrightson Biomedical Publishing, 2001: 19–29.
- Olafsson E, Hauser WA, Gudmundsson G. Long-term survival of people with unprovoked seizures: a population-based study. *Epilepsia* 1998; 39: 89–92.
- Spratling WP. The cause and manner of death in epilepsy. *Med Nes* 1902; 80: 1225–7.
- Hanna J. Epilepsy and sudden death: a personal view. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 3–5.
- Leestma JE. Forensic considerations in sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 63–6.
- Nashef L. Sudden unexpected death in epilepsy: terminology and definitions. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 6–8.
- Annegers JF. United States perspective on definitions and classifications. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 9–12.
- Leestma JE, Walzak T, Hughes JR, Kalelkar MB, Teas SS. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989; 26: 195–203.
- Derby LE, Tennis P, Jick H. Sudden unexplained death among subjects with refractory epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37: 931–5.
- Leestma JE. Natural history of epilepsy. I: Lathers CM, Schraeder PL, red. *Epilepsy and sudden death*. New York: M. Dekker, 1990: 1–26.
- Calman KC. Cancer: science and society and the communication of risk. *BMJ* 1996; 313: 797–802.
- Shorvon S. Risk factors for sudden unexpected

→

- ed death in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 20–2.
16. Sperling MR, Feldman H, Kinman J, Liporace JD, O'Connor MJ. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 46: 45–50.
 17. Dasheiff RM. Sudden unexpected death in epilepsy: a series from an epilepsy surgery program and speculation on the relationship to sudden cardiac death. *J Clin Neurophysiol* 1991; 8: 216–22.
 18. Nilsson L, Farahmand BY, Persson PG, Thiblin I, Tomson T. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Lancet* 1999; 353: 888–93.
 19. Kloster R, Engelskjøn T. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a clinical perspective and a search for risk factors. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999; 67: 434–44.
 20. Thom M. Neuropathologic findings in post-mortem studies of sudden death in epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 32–4.
 21. Meencke HJ, Janz D. Neuropathological findings in primary generalized epilepsy: a study of eight cases. *Epilepsia* 1984; 25: 8–21.
 22. Johnston SC, Horn JK, Valente J, Simon RP. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol* 1995; 37: 531–7.
 23. Nashef L, Annegers JF, Brown SW. Introduction and overview. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 1–2.
 24. Walker R, Fish DR. Recording respiratory parameters in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 41–2.
 25. Bird JM, Dembny KAT, Sandeman D, Butler S. Sudden unexplained death in epilepsy: an intracranially monitored case. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 52–6.
 26. Jallon P. Arrhythmogenic seizures. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 43–7.
 27. Kennebäck G, Ericson M, Tomson T, Bergfeldt L. Changes in arrhythmia profile and heart rate variability during abrupt withdrawal of anti-epileptic drugs – implications for sudden death. *Seizure* 1997; 6: 369–75.
 28. Preston J. Information on sudden deaths from epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl 11): 72–4.

○