

Plutselig, uventet epilepsirelatert død

Anfallsrelaterte dødsfall ved epilepsi inntreffer ofte plutselig og uventet. Det er særlig unge voksne med lang sykdomsvarighet og hyppige anfall som rammes. Ofte inntreffer dødsfallene i relasjon til et nattlig generalisert tonisk-klonisk krampeanfall. I Norge antas at rundt 30 personer rammes hvert år. Optimalisering av epilepsibehandlingen vil trolig kunne forebygge noen av dødsfallene.

Det er beregnet at ca. 50 millioner mennesker globalt har epilepsi. «Many of them suffer silently. Many of them suffer alone. Beyond the suffering and beyond the absence of care lie the frontiers of stigma, shame, exclusion and, more often than we care to know, death» (1). For tidlig død er i epilepsipopulasjonen to til tre ganger så vanlig som i den generelle befolkningen (2–4). Dette skyldes for en stor del underliggende hjernesykdommer og komorbide tilstander (3, 5, 6), men i noen grad også direkte anfallsrelaterte dødsfall. Disse inkluderer plutselig, uventet død, status epilepticus, drukning og ulykker, hvorav plutselig, uventet død er vanligst (7, 8).

Risikoen for plutselig, uventet død hos epilepsipasienter i aldersgruppen 20–40 år er funnet å være hele 24 ganger høyere enn i den generelle befolkning (9). Internasjonalt benyttes akronymet SUDEP (sudden unexpected death in epilepsy) om disse dødsfallene. Til tross for en rekke nye anti-epileptika og mer avansert epilepsikirurgi, er det ikke vist at insidensen av slike uventede dødsfall er vesentlig endret de senere år (10, 11). Plutselig, uventet død er velkjent i pediatrien (plutselig, uventet spedbarnsdød, sudden infant death syndrome, SIDS) og i kardiologien (SCD, sudden cardiac death). Plutselig, uventet død i nevrologien er mindre kjent, til tross for at dette er hyppigere enn plutselig, uventet spedbarnsdød (10–12).

Plutselig, uventet død hos epilepsipasienter var omtalt i en oversiktsartikkel i Tidsskriftet i 2002 (13). Siden den gang er det kommet ny definisjon, hvilken rolle anti-epileptika spiller er blitt mye diskutert, og det er kommet flere studier som kaster lys over patofysiologiske mekanismer. Hensikten med denne artikkelen er å gi en kort presentasjon av den kunnskapen vi i dag har om plutselig, uventet død hos epilepsipasienter, og den forskning som er gjort for å kartlegge årsakene til slike dødsfall.

Definisjon og klassifikasjon

Det er enighet om å benytte en omforent definisjon av plutselig, uventet død hos epilepsi-

pasienter, jf. ramme 1 (14). Man skiller mellom definitivt, sannsynlig og mulig tilfelle.

Epidemiologi

Studier av insidens av slike dødsfall har vist sprikende resultater. Dette skyldes nok først og fremst forskjeller i studiedesign og -populasjon. Det er funnet en insidens på 0,09–9/1 000 personår hos pasienter med epilepsi (3, 15), med høyest insidens hos kandidater for epilepsikirurgi, dvs. hos dem med hyppige og behandlingsresistente anfall. Forekomsten er høyere hos menn enn hos kvinner (forhold: 1,4 : 1) (16). Plutselig, uventet død hos epilepsipasienter ses svært sjelden hos barn og inntreffer hyppigst i aldersgruppen 20–40 år (8). Slike dødsfall forekommer ved både fokale og generaliserte epilepsier.

I Rogaland er det funnet en insidens på 0,7 per 1 000 personår, eller 1/1 000 personår dersom også mulige tilfeller ble medregnet (11). Dette samsvarer med resultater fra andre studier (10, 16, 17). Legger man disse tallene til grunn, kan det anslås en forekomst på rundt 30 tilfeller i Norge per år.

Patofysiologi

De patofysiologiske mekanismene ved disse dødsfallene er ikke fullt ut forstått. Sannsynligvis er det ikke én, men en kaskade av flere samvirkende faktorer. Ved obduksjon finner man intet som kan forklare hvorfor personen plutselig døde. Mange blir funnet døde i sengen (18). I en studie fant man at 58 % av 154 slike dødsfall hadde inntruffet under søvn (19). Det er sjelden vitner til dødsfallet, og hos de fleste er det holdepunkter for at vedkommende har hatt et søvnrelatert generalisert tonisk-klonisk anfall (18). Eksempelvis blir det hos flere funnet tungebitt og/eller urinavgang.

Dyremodeller har vist at autonome mekanismer – med respiratoriske og kardiale forstyrrelser – kan være involvert (20–22). I en modell for plutselig, uventet død hos epilepsipasienter (fig 1) (23) antas epileptisk anfallsaktivitet via påvirkning av serotonerge nevroner i hjernestammen å kunne hemme

Dag Aurlien

auda@sus.no
Nevrologisk avdeling
Stavanger universitetssjukehus

Trude Rath Olsen

Spesialsykehuset for epilepsi – SSE
Oslo universitetssykehus
og
Nasjonalt kompetansesenter
for sjeldne epilepsirelaterte diagnoser

Erik Taubøll

Leif Gjerstad

Nevrologisk avdeling
Oslo universitetssykehus, Rikshospitalet
og
Institutt for klinisk medisin
Universitetet i Oslo

Morten I. Lossius

Karl O. Nakken

Spesialsykehuset for epilepsi – SSE
Oslo universitetssykehus

HOVEDBUDSKAP

Plutselig, uventet død hos epilepsipasienter (SUDEP) er hyppigste årsak til anfallsrelatert død hos denne pasientgruppen

Årsakene er ikke fullt ut klarlagt

Hyppige generaliserte tonisk-kloniske anfall er den viktigste risikofaktoren

Optimalisering av behandlingen kan bidra til å forebygge noen av disse dødsfallene

RAMME 1**Definisjon og klassifisering av plutselig, uventet død hos epilepsipasienter (SUDEP) (14)**

Klasse 1. Definitiv SUDEP: Plutselig, uventet, bevitnet eller ubevitnet, ikke-traumatisk og ikke-drukingsrelatert død hos en person med epilepsi, med eller uten tegn til gjennomgått anfall. Døden inntreffer under normale omstendigheter. Dokumentert status epilepticus (anfall med varighet ≥ 30 min eller serier med anfall uten at vedkommende kommer seg mellom anfallene) må være utelukket, og obduksjon må ikke avdekke noen årsak til dødsfallet

Klasse 1a. Definitiv SUDEP pluss: Tilfredsstillende definisjonen for Definitiv SUDEP, men en annen tilstand enn epilepsi er identifisert før eller etter døden. Døden kan være forårsaket av en kombinasjon av begge tilstandene, men obduksjon eller direkte observasjoner av de terminale hendelser har ikke vist at den komorbide tilstanden forårsaket døden

Klasse 2. Sannsynlig SUDEP/sannsynlig SUDEP pluss: Det samme som definitiv SUDEP, men uten obduksjon. Offeret skal ha dødd uventet i en tilstand av rimelig god helse, under normale omstendigheter og uten noen kjent organisk-strukturell årsak til døden

Klasse 3. Mulig SUDEP: Konkurrerende årsak er til stede

Klasse 4. Nær-SUDEP/nær-SUDEP pluss: En pasient med epilepsi som overlever resuscitering i mer enn én time etter en kardiopulmonær arrest og der utredning ikke påviser en organisk-strukturell årsak

Klasse 5. Ikke SUDEP: En klar dødsårsak er identifisert

Klasse 6. Uklassifisert: Tilgjengelig informasjon er ufullstendig, klassifisering ikke mulig

både det ascenderende aktiveringssystemet (arousal) og hjernestammens respirasjonssenter. I kombinasjon med mageleie, ansiktet i puten og EEG-avflating oppstår hypoventilasjon/apné, hyperkapni og hypoksi med nevrogen lungeødem og insuffisient gassutveksling – med plutselig, uventet død som konsekvens. I tillegg antas anfallsaktivitet via descenderende projeksjoner fra det ascenderende aktiveringssystemet å kunne føre til inhibisjon av respirasjonen og den autonome og kardiovaskulære kontroll.

Under anfall øker adenosinnivået i hjernen og bidrar til å undertrykke anfallsaktiviteten. Imidlertid spiller aktivering av adenosinreseptorer i hjernestammen også trolig en rolle i patogenesen, via hemming av kardiopulmonær kontroll (23). Anfallsrelatert hypoventilasjon er også assosiert med økt risiko for kardial arytmi og kan dermed bidra til plutselig, uventet død (24). I tillegg kan elektrolyttforstyrrelser medføre forlenget QT-tid og dermed øke risikoen for fatal hjertearytmi (25). Cerebral hypoperfusjon sekundært til bradykardi eller asystoli kan forverre tilstanden ytterligere.

Det er i det enkelte tilfelle uklart om det er iktal apné, iktal kardial arytmi eller en iktal funksjonsforstyrrelse i hjernestammen – eller en kombinasjon av disse – som har vært avgjørende. Men hypoventilasjon, kardial arytmi og dysfunksjon i hjernestammen er relaterte faktorer som kan påvirke og forsterke hverandre, og trolig er et flertall tilfeller av plutselig, uventet død hos epilepsipasienter utløst av et generalisert tonisk-klonisk anfall som medfører et globalt og multifaktorielt nevrovegetativt sammenbrudd (26).

Heldigvis er de færreste generaliserte tonisk-kloniske anfall fatale. Noen kan være særlig disponert for slik død på bakgrunn av genetiske avvik, for eksempel i form av mutasjoner i gener som koder for ionekanaler som forårsaker lang QT-tid syndrom eller andre kanalopatier. Per i dag er det identifisert ni nevrokardiale gener som er kandidater for fremtidige genetiske biomarkører for plutselig, uventet død hos epilepsipasienter (27).

Risikofaktorer

Pasienter med generaliserte tonisk-kloniske anfall, særlig der disse opptrer på ettermiddagen, er i risikogruppen (19), og jo hyppigere anfall, desto større risiko (28). Andre faktorer som har vært mistenkt å øke risikoen, er epilepsidebut i tidlige barneår, lang varighet av epilepsien, dårlig anfallskontroll, symptomatisk epilepsi, unge voksne, mannlig kjønn, polyterapi, utviklingshemning, hyppig bytte av og subterapeutiske serumkonsentrasjoner av antiepileptika, redusert hjerterytmearabilitet (som enten skyldes epilepsien eller antiepileptika), anfallsrelaterte kardielle rytmeforstyrrelser (arytmogene anfall) eller langvarig postiktal avflating i EEG-kurven, med apné og ledsagende cyanose (28–32).

Hvorvidt bruk av visse antiepileptika, særlig karbamazepin og lamotrigin, kan gi økt risiko, har vært mye diskutert (33, 34). Karbamazepin kan, særlig hos pasienter med hjertesykdom, gi økt risiko for kardielle arytmier. Man kunne derfor teoretisk forvente økt risiko for plutselig, uventet død hos epilepsipasienter dersom preparatet blir gitt til dem som også er hjertesyke. Imidlertid har ulike studier der man har undersøkt

forekomsten hos pasienter som har stått på karbamazepin vist sprikende resultater, og internasjonalt er den rådende oppfatning at medikamentet ikke gir noen økt risiko (33).

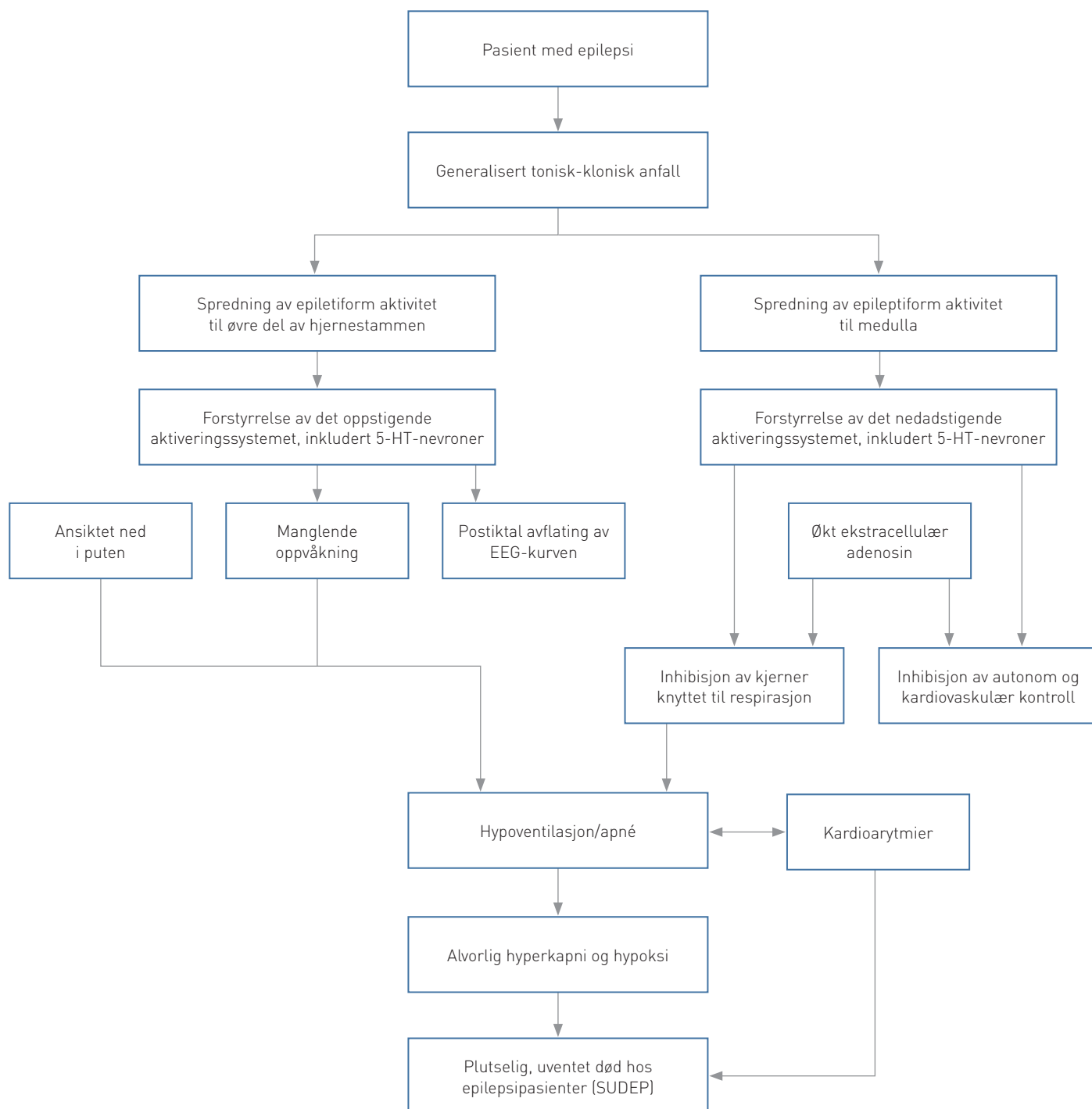
I 2007 ble det på bakgrunn av en klinisk observasjon og gjennomgang av relevant litteratur diskutert muligheten for at behandling med lamotrigin ved idiopatisk epilepsi kunne gi økt risiko for plutselig, uventet død (34). Fire år senere ble denne mistanken styrket i en stor internasjonal studie der det ble funnet en statistisk signifikant økt risiko hos pasienter med idiopatisk generalisert epilepsi behandlet med lamotrigin (16). Samme gruppe viste året etter at denne overhyppigheten bare kunne påvises hos kvinner – med en oddsratio på 6,6 (95 % KI 0,3–174,9) sammenlignet med kvinner med epilepsi som ikke brukte lamotrigin. Tilsvarende hos menn fant man en oddsratio på 0,4 (95 % KI 0,1–2,8) (33).

Selv om forskjellene ikke var statistisk signifikante, var konfidensintervallet for oddsratio hos kvinner svært vidt. Forfatterens konklusjon om manglende assosiasjon mellom plutselig, uventet død hos epilepsipasienter og bruk av lamotrigin hos kvinner er dermed forbundet med stor usikkerhet. Én mulig forklaring på den manglende signifikansen kan være at også pasienter med fokal epilepsi, som de samme forfatterne hadde funnet ikke hadde økt risiko ved bruk av lamotrigin (16), var tatt med i analysen, slik at materialet var blitt vannet ut.

I tråd med dette ble det samtidig i et pasientmateriale fra Rogaland funnet en statistisk signifikant økt forekomst av plutselig, uventet død hos kvinnelige epilepsipasienter som var behandlet med lamotrigin sammenlignet med kvinner med epilepsi som ikke brukte dette medikamentet. En statistisk signifikant høyere andel av kvinnelige epilepsipasienter som led en plutselig, uventet død sto på lamotrigin sammenlignet med andelen hos matchede kontrollkvinner. Også i dette materialet kunne forskjellene trolig forklares av en høy andel med idiopatisk epilepsi blant kvinnene som var behandlet med lamotrigin (11).

En mulig forklaring på en eventuelt økt risiko kan være at lamotrigin hemmer den kardielle kaliumstrømmen IKr (35). Medikamenter med tilsvarende IKr-blokkerende egenskaper har vært assosiert med forlenget QT-tid i EKG, polymorf ventrikkeltakykardi, synkoper og plutselig død (36, 37). Forklaringen på at den økte risikoen kun har vært funnet ved idiopatisk epilepsi, som ofte skyldes dysfunksjon i nevronale ionekanaler, kan være at pasienter med slik epilepsi kan ha en genetisk sårbarhet for å utvikle hjertearytmi ved behandling med medikamenter med IKr-blokkerende egenskaper (11).

Den eventuelt økte risikoen hos kvinner



Figur 1 Hypotetisk modell for patofysiologiske mekanismer ved plutselig, uventet epilepsirelatert død. Gjengitt etter Massey og medarbeidere [23] med tillatelse fra Nature Publishing Group

som behandles med lamotrigin kan muligens skyldes at kvinner har større risiko for medikamentindusert polymorf ventrikkel-takykardi enn menn (38). Om den eventuelt økte risikoen for plutselig, uventet død hos epilepsipasienter er forårsaket av lamotrigin per se eller om den skyldes at lamotrigin hos noen med idiopatiske epilepsier gir dårlig beskyttelse mot generaliserte tonisk-klonisk

anfall, som er den viktigste risikofaktoren for plutselig, uventet død, vites ikke. Det er imidlertid dokumentert at ved idiopatisk generalisert epilepsi er lamotrigin, sammenlignet med for eksempel valproat, et mindre effektivt antiepileptikum (39, 40).

Siden høy anfallsfrekvens anses å være en risikofaktor for plutselig, uventet død hos epilepsipasienter, vil man ved valg av et

medikament med utilstrekkelig anfallsbeskyttende effekt kunne påregne en noe økt risiko. Betydningen av effektiv behandling ble dokumentert i en større studie som viste at pasienter med behandlingsrefraktære anfall som fikk tillegg av antiepileptika i effektive doser, hadde mer enn syv ganger lavere risiko for plutselig, uventet død enn pasienter som fikk tillegg av placebo (41).

Det er i dag en utbredt oppfatning at det ikke foreligger definitivt kunnskap om at bruken av noe enkelt antiepileptikum gir økt risiko for plutselig, uventet død og derfor bør unngås (33). Likevel bør man etter vår oppfatning hos kvinner med idiopatisk generalisert epilepsi og generaliserte tonisk-kloniske anfall være tilbakeholden med å starte med lamotrigin og i hvert fall gjøre en grundig vurdering av risiko versus nytte. Dersom man ut fra en samlet vurdering velger å gi lamotrigin og optimale doser av dette preparatet viser seg ikke å beskytte mot generaliserte tonisk-kloniske anfall, bør legemidlet erstattes av et annet antiepileptikum.

Forebyggende tiltak

Aller viktigst er å søke å unngå generaliserte tonisk-kloniske anfall ved å optimalisere den antiepileptiske behandlingen. Den farmakologiske behandlingen må baseres på korrekt klassifikasjon av pasientens epilepsi- og anfallstype(r). Alle epilepsipasienter bør ha anfallskuperende legemidler (rektal diazepam eller bukkal midazolam) i beredskap i tilfelle langvarige anfall, serieanfall eller truende status epilepticus. Kunnskap om situasjoner der det er fare for fall i serumkonsentrasjonen av antiepileptika (f.eks. mage-tarm-infeksjoner, graviditet eller interaksjoner med andre legemidler, f.eks. p-piller) er viktig. Mange gjennombruddsanfall skyldes at pasienten har glemt å ta medisinene (42). Dette kan unngås ved for eksempel bruk av medisindosett og alarm på mobilen på tidspunkter for medisinnntak. Pasientene kan selv også redusere risikoen ved å unngå andre anfallsutløsende faktorer.

Dersom man 1–2 år etter epilepsidebut ikke har oppnådd medikamentell anfalls-kontroll, bør man vurdere epilepsikirurgi. Mens den høyeste insidensen av plutselig, uventet død er funnet hos kandidater til epilepsikirurgi (15), er det hos dem som blir langvarig anfallsfri etter kirurgi ikke funnet noen tilfeller av plutselig, uventet død (43). En annen studie viste at det hos dem som etter epilepsikirurgi ble rammet av plutselig, uventet død, ikke var noen som var anfalls-frie (44). Kanskje er det av særlig viktighet å operere dem som har en epileptogen sone i områder som kontrollerer kardiorespiratoriske funksjoner, slik som insula (45)?

Overvåking av pasienter med nattlige generaliserte tonisk-kloniske anfall er i noen studier vist å kunne beskytte mot plutselig, uventet død (18, 46). Her må man foreta en nøye avveining mellom profylakse og privatlivets fred. Forskjellige former for anfalls-deteksjon, for eksempel ristealarmer i madrassen eller lydalarmer, er trolig av verdi (18). Det er dessuten viktig at de pårørende behersker resuscitasjon.

Serotonerge kjerner i nedre deler av hjerne-

stammen er viktige for regulering av respirasjonen, og det er vist at serotonerge legemidler som selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) kan redusere risikoen for iktal sentral apné (47, 48). En dysfunksjon i disse kjernene er kanskje av betydning ved plutselig, uventet spedbarnsdød (47), muligens også ved plutselig, uventet død hos epilepsipasienter (49). Hvorvidt selektive serotoninreopptakshemmere vil få noen plass i profylaksen av plutselig, uventet død hos epilepsipasienter, gjenstår imidlertid å se.

Hos enkelte pasienter med arytmiogene anfall kan det være aktuelt å operere inn en kardial pacemaker, spesielt i tilfeller med alvorlig iktal bradykardi eller asystoli.

Bør pasient og pårørende informeres?

Dette er et vanskelig spørsmål (13). Epilepsidiagnosen kan være svært belastende, og mange epilepsipasienter har tilleggsproblemer i form av angst og depresjon (50). Kunnskap om økt risiko for plutselig, uventet død kan forsterke «the burden of epilepsy». Likevel vil manglende informasjon kunne frata pasienter og pårørende muligheten til forebyggende tiltak og endring av livsførsel, bl.a. forståelse for viktigheten av å unngå anfallsutløsende faktorer, spesielt det å glemme å ta medisinene. En kvalitativ studie hos foresatte til barn med epilepsi konkluderte med at det, uavhengig av epilepsiens alvorlighetsgrad, var full enighet om at informasjon om plutselig, uventet død hos epilepsipasienter er ønskelig (51).

Til hvilke pasienter, til hvilket tidspunkt og i hvilken form bør slik informasjon gis? Vi anbefaler at man nærmer seg temaet med forsiktighet. Informasjonen må tilpasses den det gjelder. Likevel bør det etter vårt skjønn som hovedregel, og helst på et tidlig tidspunkt etter at epilepsidiagnosen er stilt, gis informasjon om plutselig, uventet død til pasient og pårørende. Det er da viktig at informasjonen er nøktern og balansert og at det understrekes at plutselig, uventet død tross alt forekommer svært sjelden, spesielt hos de to tredeler av epilepsipopulasjonen som har en god anfallskontroll.

Dag Aurlien (f. 1962)

er ph.d., spesialist i nevrologi og overlege. Plutselig, uventet død ved epilepsi var et sentralt tema i doktoravhandlingen hans. Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra GlaxoSmithKline, en av produsentene av lamotrigin.

Trude Rath Olsen (f. 1960)

er spesialist i barnesykdommer og overlege. Hun har vært styremedlem i Barnenevrologisk

interessegruppe, medlem og leder i arbeidsutvalget for barnehabilitering, leder i Helse-direktoratets arbeidsgruppe for prioriteringsveilederen for barnehabilitering og er nå norsk representant til styret i Nordisk barnenevrologisk forening.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Erik Taubøll (f. 1957)

er spesialist i nevrologi, med spesialkompetanse innen epilepsi. Han er professor og seksjonsoverlege og leder avdelingens gruppe for epilepsiforskning.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Leif Gjerstad (f. 1946)

er spesialist i nevrologi, med spesialkompetanse innen epilepsi. Han er professor emeritus etter å ha vært forskningsleder og professor ved Klinikk for kirurgi og nevrofag og Nevrologisk avdeling, Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Morten Lossius (f. 1962)

er dr.med., spesialist i nevrologi og overlege. Han er leder av forskningsgruppen Kompleks epilepsi ved Oslo universitetssykehus.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt honorar fra Eisai for deltakelse i en rådgivningsgruppe for perampanel.

Karl O. Nakken (f. 1945)

er spesialist i nevrologi, med spesialkompetanse innen epilepsi, og medisinsk fagsjef.

Forfatter har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir følgende interessekonflikter: Han har mottatt foredragshonorar fra GlaxoSmithKline (en av produsentene av lamotrigin), UCB og Eisai.

Litteratur

1. Brundtland GH. From the World Health Organization. Mental health: new understanding, new hope. *JAMA* 2001; 286: 2391.
2. Cockerell OC, Johnson AL, Sander JW et al. Mortality from epilepsy: results from a prospective population-based study. *Lancet* 1994; 344: 918–21.
3. Lhatoo SD, Johnson AL, Goodridge DM et al. Mortality in epilepsy in the first 11 to 14 years after diagnosis: multivariate analysis of a long-term, prospective, population-based cohort. *Ann Neurol* 2001; 49: 336–44.
4. Neligan A, Bell GS, Johnson AL et al. The long-term risk of premature mortality in people with epilepsy. *Brain* 2011; 134: 388–95.
5. Benn EK, Hauser WA, Shih T et al. Underlying cause of death in incident unprovoked seizures in the urban community of Northern Manhattan, New York City. *Epilepsia* 2009; 50: 2296–300.
6. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L et al. Comorbid and underlying diseases—major determinants of excess mortality in epilepsy. *Seizure* 2012; 21: 573–7.
7. Nashef L, Fish DR, Sander JW et al. Incidence of sudden unexpected death in an adult outpatient cohort with epilepsy at a tertiary referral centre. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1995; 58: 462–4.

>>>

8. Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010; 363: 2522–9.
9. Ficker DM, So EL, Shen WK et al. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998; 51: 1270–4.
10. Leestma JE, Walczak T, Hughes JR et al. A prospective study on sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 1989; 26: 195–203.
11. Aurlien D, Larsen JP, Gjerstad L et al. Increased risk of sudden unexpected death in epilepsy in females using lamotrigine: a nested, case-control study. *Epilepsia* 2012; 53: 258–66.
12. Hakeem GF, Oddy L, Holcroft CA et al. Incidence and determinants of sudden infant death syndrome: a population-based study on 37 million births. *World J Pediatr* 2015; 11: 41–7.
13. Lossius R, Nakken KO. Epilepsi og plutselig død. *Tidsskr Nor Lægeforen* 2002; 122: 1114–7.
14. Nashef L, So EL, Ryvlin P et al. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy. *Epilepsia* 2012; 53: 227–33.
15. 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.
16. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al. Combined analysis of risk factors for SUDEP. *Epilepsia* 2011; 52: 1150–9.
17. Terrence CF Jr, Wisotzkey HM, Perper JA. Unexpected, unexplained death in epileptic patients. *Neurology* 1975; 25: 594–8.
18. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Case-control study of SUDEP. *Neurology* 2005; 64: 1131–3.
19. Lamberts RJ, Thijs RD, Laffan A et al. Sudden unexpected death in epilepsy: people with nocturnal seizures may be at highest risk. *Epilepsia* 2012; 53: 253–7.
20. Johnston SC, Horn JK, Valente J et al. The role of hypoventilation in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol* 1995; 37: 531–7.
21. Johnston SC, Siedenberg R, Min JK et al. Central apnea and acute cardiac ischemia in a sheep model of epileptic sudden death. *Ann Neurol* 1997; 42: 588–94.
22. St-John WM, Rudkin AH, Homes GL et al. Changes in respiratory-modulated neural activities, consistent with obstructive and central apnea, during fictive seizures in an in situ anesthetized rat preparation. *Epilepsy Res* 2006; 70: 218–28.
23. Massey CA, Sowers LP, Dlouhy BJ et al. Mechanisms of sudden unexpected death in epilepsy: the pathway to prevention. *Nat Rev Neurol* 2014; 10: 271–82.
24. Seyal M, Pascual F, Lee CYM et al. Seizure-related cardiac repolarization abnormalities are associated with ictal hypoxemia. *Epilepsia* 2011; 52: 2105–11.
25. Chiladakis J, Kalogeropoulos A, Zagkli F et al. Predicting torsade de pointes in acquired long QT syndrome: optimal identification of critical QT interval prolongation. *Cardiology* 2012; 122: 3–11.
26. Ryvlin P, Nashef L, Tomson T. Prevention of sudden unexpected death in epilepsy: a realistic goal? *Epilepsia* 2013; 54 (suppl 2): 23–8.
27. Glasscock E. Genomic biomarkers of SUDEP in brain and heart. *Epilepsy Behav* 2014; 38: 172–9.
28. Tomson T, Walczak T, Sillanpää M et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a review of incidence and risk factors. *Epilepsia* 2005; 46 (suppl 11): 54–61.
29. Tomson T, Kenneback G. Arrhythmia, heart rate variability, and antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1997; 38 (suppl): S48–51.
30. Walczak TS, Leppik IE, D'Amelio M et al. Incidence and risk factors in sudden unexpected death in epilepsy: a prospective cohort study. *Neurology* 2001; 56: 519–25.
31. Hitiiris N, Suratman S, Kelly K et al. Sudden unexpected death in epilepsy: a search for risk factors. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 138–41.
32. Lhatoo SD, Faulkner HJ, Dembny K et al. An electroclinical case-control study of sudden unexpected death in epilepsy. *Ann Neurol* 2010; 68: 787–96.
33. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E et al. Do anti-epileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis. *Epilepsia* 2012; 53: 249–52.
34. Aurlien D, Taubøll E, Gjerstad L. Lamotrigine in idiopathic epilepsy – increased risk of cardiac death? *Acta Neurol Scand* 2007; 115: 199–203.
35. Danielsson BR, Lansdell K, Patmore L et al. Effects of the antiepileptic drugs lamotrigine, topiramate and gabapentin on hERG potassium currents. *Epilepsy Res* 2005; 63: 17–25.
36. Redfern WS, Carlsson L, Davis AS et al. Relationships between preclinical cardiac electrophysiology, clinical QT interval prolongation and torsade de pointes for a broad range of drugs: evidence for a provisional safety margin in drug development. *Cardiovasc Res* 2003; 58: 32–45.
37. Witchel HJ, Hancox JC. Familial and acquired long qt syndrome and the cardiac rapid delayed rectifier potassium current. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 2000; 27: 753–66.
38. Viskin S, Justo D, Halkin A et al. Long QT syndrome caused by noncardiac drugs. *Prog Cardiovasc Dis* 2003; 45: 415–27.
39. Marson AG, Al-Kharusi AM, Alwaidh M et al. The SANAD study of effectiveness of valproate, lamotrigine, or topiramate for generalised and unclassified epilepsy: an unblinded randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369: 1016–26.
40. Mohanraj R, Brodie MJ. Pharmacological outcomes in newly diagnosed epilepsy. *Epilepsy Behav* 2005; 6: 382–7.
41. Ryvlin P, Cucherat M, Rheims S. Risk of sudden unexpected death in epilepsy in patients given adjunctive antiepileptic treatment for refractory seizures: a meta-analysis of placebo-controlled randomised trials. *Lancet Neurol* 2011; 10: 961–8.
42. Samsonsen C, Reimers A, Bråthen G et al. Non-adherence to treatment causing acute hospitalizations in people with epilepsy: an observational, prospective study. *Epilepsia* 2014; 55: e125–8.
43. Sperling MR, Feldman H, Kinman J et al. Seizure control and mortality in epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 46: 45–50.
44. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY et al. Mortality in a population-based cohort of epilepsy surgery patients. *Epilepsia* 2003; 44: 575–81.
45. Ryvlin P, Montavont A, Kahane P. Sudden unexpected death in epilepsy: from mechanisms to prevention. *Curr Opin Neurol* 2006; 19: 194–9.
46. Nashef L, Fish DR, Garner S et al. Sudden death in epilepsy: a study of incidence in a young cohort with epilepsy and learning difficulty. *Epilepsia* 1995; 36: 1187–94.
47. Kinney HC, Broadbelt KG, Haynes RL et al. The serotonergic anatomy of the developing human medulla oblongata: implications for pediatric disorders of homeostasis. *J Chem Neuroanat* 2011; 41: 182–99.
48. Bateman LM, Li CS, Lin TC et al. Serotonin reuptake inhibitors are associated with reduced severity of ictal hypoxemia in medically refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2010; 51: 2211–4.
49. Faingold CL, Randall M, Mhaskar Y et al. Differences in serotonin receptor expression in the brainstem may explain the differential ability of a serotonin agonist to block seizure-induced sudden death in DBA/2 vs. DBA/1 mice. *Brain Res* 2011; 1418: 104–10.
50. Tellez-Zenteno JF, Patten SB, Jetté N et al. Psychiatric comorbidity in epilepsy: a population-based analysis. *Epilepsia* 2007; 48: 2336–44.
51. Ramachandranair R, Jack SM, Meaney BF et al. SUDEP: what do parents want to know? *Epilepsy Behav* 2013; 29: 560–4.

Mottatt 12.5. 2014, første revisjon innsendt 2.7. 2014, godkjent 28.10. 2015. Redaktør: Siri Lunde Strømme.