

Morbiditet og mortalitet ved epilepsi

Overlæge Bjarke á Rogvi-Hansen & reservelæge Jakob Christensen

H:S Rigshospitalet, Neurologisk Klinik, og
Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Neurologisk Afdeling
og Klinisk Farmakologisk Afdeling

Epilepsi udgør if. WHO ca. 1% af den globale sygdomsbyrde målt i *disability adjusted life years* (DALYs), dvs. en byrde på niveau med bryst- og lungekræft. Alene i Europa medførte epilepsi 304.000 tabte livsår i 2000 [1]. I det følgende gives der en oversigt over de væsentligste områder, der vedrører epilepsirelateret morbiditet og baggrunden for den øgede mortalitet.

Morbiditet

Specielt psykiatriske lidelser har en øget forekomst ved epilepsi. Nogle af disse er en direkte følge af epilepsi eller epileptiske anfald, mens andre er indirekte følger af f.eks. medicinsk behandling. Personlighedsforstyrrelser hos epilepsipatienter er et kontroversielt område, der har været stærkt debatteret igennem tiderne og utvivlsomt har bidraget til (er afstedkommet af?) stigmatiseringen af personer med epilepsi. Der er dog ingen sikre holdepunkter for, at specifikke personligheds- eller adfærdsforstyrrelser er knyttet til noget epileptisk syndrom.

Depression

I en oversigt over den del af litteraturen, hvor diagnostiske kriterier af depression var defineret i henhold til ICD eller DSM-IV, fandt Hermann *et al* en median livstidsprævalens for *major depressive disorders* (MDD) blandt epilepsipatienter på 32% i forhold til 6% i baggrundsbefolkningen [2]. I et populationsbaseret studie fandt man tilsvarende, at 33% af patienterne med aktiv epilepsi var deprimerede mod 6% af patienterne med epilepsi i remission [3]. Også andre kroniske sygdomme er forbundet med en øget risiko for depression, men ikke i samme grad. I en undersøgelse af 185.000 husstande angav 29% af epilepsipatienterne mindst en episode af depression, sammenlignet med f.eks. diabetespatienter (13%) og astmapatienter (16%). Forsænket stemningsleje (dystymi), der ikke opfylder DSM's definition på depression er mere udbredte end *major depressive disorders* og præges især af anhedoni, træthed og emotionel labilitet.

Dysfori og irritabilitet er velbeskrevne præiktale fænomener med stigende intensitet i tiden op mod et anfald i op til ca. tre døgn præiktalt. Forsænket stemningsleje som iktalt fænomen optræder relativt hyppigt i form af »aura«, men kan være

svær at erkende som sådan. Diagnosen stilles på den pludselige indtræden, korte varighed, stereotypien og sammenhængen med andre iktale fænomener. Også postiktalt kan depressive symptomer forværres eller optræde de novo i et til flere døgn efter et anfald. I en enkelt undersøgelse fandtes dette hos 43%, og hos 13% af patienterne fandtes tilmed suicidale impulser [4].

Psykosser

De epileptiske psykosser opdeles i episodiske og kroniske tilfælde. De episodiske tilfælde har som regel nær relation til anfaldene, mens f.eks. den såkaldte Slater-psykose antager en kronisk form med skizofreniforme træk og specielt ses hos patienter med temporale foci. I et studie med videoelektroencefalogramregistrerede patienter fandtes hyppigheden af postiktale psykosser af forskellig art at være på ca. 8%. Iatrogene psykosser kan ses i forbindelse med behandling med de fleste antiepileptika. *Forced normalisation* er en empirisk velbeskrevet, men dårligt belyst tilstand, hvor pludselig anfaldskontrol medfører en paradoks forværring af den psykiske tilstand i form af depression eller psykose.

Angst

Angst i forbindelse med epilepsi kan antage mange former og have forskellige årsager. Som interiktalt fænomen optræder angst hos op til to tredjedele af patienterne. Angsten kan være betinget af oplevelsen af kontroltab eller være et led i »anfaldsfobi«. I andre tilfælde kan en neurobiologisk forbindelse mellem den epileptiske aktivitet og angstudløsende strukturer f.eks. amygdala være årsagen.

Iktal angst ses hyppigst hos patienter med partielle anfald og er den mest udbredte affektive tilstand i forbindelse med anfald. Især hos patienter med epileptiske foci i den antero-mediale del af temporallappen kan anfaldsfænomenerne antage karakter af panikangst, dog med betydelig kortere varighed.

Kognition

Kognitiv dysfunktion hos personer med epilepsi har mange årsager. En tilgrundliggende strukturel skade på hjernen kan forårsage såvel epilepsi som kognitiv dysfunktion, ligesom de epileptiske anfald i sig selv kan inducere og forværre de kognitive dysfunktioner. Hæmmet koncentration, hukommelse, indlæringssevne, problemløsningsevne, ordmobiliseringsevne og evne til at huske grammatik er de symptomer, som patienterne eller deres pårørende typisk klager over. Den antiepileptiske behandling kan bedre dysfunktionerne i kraft af reduceret anfaldshyppighed, men den kan også i sig selv forværre dysfunktionerne.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Risikofaktorer for øget dødelighed blandt personer med epilepsi.

Risikofaktor	Dødelighed blandt personer med epilepsi
Epilepsitype	Størst ved symptomatisk epilepsi
Neurodeficit	Medfødte neurodeficit medfører øget dødelighed
Alder	Højest blandt børn og unge
Køn	Dødelighed blandt mænd er en anelse større end blandt kvinder

Tabel 2. Dødsårsager blandt personer med epilepsi.

Dødsårsag	Andel af dødsfald blandt personer med epilepsi ^a %
Cerebrovaskulær lidelse	5-17
Hjertesygdom	10-19
Neoplasier (alle)	12-34
Hjernetumorer	1-53
Uheld	2-20
Pneumoni	5-25
Selv mord	0-9
Anfaldsrelaterede dødsfald	1-31
SUDEP ^b	1-6
Andre	5-41

a) Den proportionale dødsratio beskriver andelen af dødsfald pga. en bestemt dødsårsag i en kohorte af personer med epilepsi.

b) SUDEP: *sudden unexpected death in epilepsy*.

Systemiske bivirkninger til medikamentel antiepileptisk behandling

Medikamentel antiepileptisk behandling kan være bivirkningsfuld med så forskellige komponenter som søvnforstyrrelser, vægtændringer, træthed, hovedpine og synsfeltdefekter. I de senere år er har opmærksomheden specielt været fokuseret på de mulige konsekvenser for knoglesundheden og de specifikke risici for kvinder.

Osteoporose er et stigende helbredsproblem, og behandling med antiepileptika er nu erkendt som en selvstændig risikofaktor. Den formodede årsag er ændring af vitamin D-metabolismen, men den eksakte patofysiologiske mekanisme er ukendt [5]. Hertil kommer, at risikoen for at få frakturer i forbindelse med anfald er øget, og at risikoen for fald hos ældre kvinder, som er i behandling med antiepileptika, er øget med 75%.

For kvinder frembyder antiepileptika særlige morbiditetsrisici i kraft af deres potentielle teratogene egenskaber, de leverenzyminducerende antiepileptikas interaktioner med p-piller og valproats mulige evne til at inducere polycystisk ovariesyndrom (PCO).

Epileptiske anfald og livskvalitet

I en undersøgelse af epilepsiopererede patienter sammenlignede man livskvaliteten hos de opererede og hos patienter med forskellige udbredte kroniske lidelser. Livskvaliteten hos epilepsipatienter, som var helt anfaldsfrie postoperativt blev angivet som værende bedre end for nogen af grupperne med

kroniske lidelser. Patienter med epileptiske anfald uden bevidsthedspåvirkning (simple partielle anfald) scorede omtrent som diabetespatienter, og de, som stadig havde anfald med bevidsthedspåvirkning postoperativt, angav en livskvalitet svarende til den hos patienter, der nylig havde haft myokardieinfarkt.

Mortalitet

I flere epidemiologiske studier har man samstemmende vist, at dødeligheden er øget blandt patienter med epilepsi [6]. For at øge sammenlignigheden mellem studier af dødelighed i forskellige populationer beskriver man dødeligheden vha. mortalitetsratioer (SMR). SMR defineres som ratio af observerede dødsfald i en population med epilepsi i forhold til den forventede alders- og kønsspecifikke mortalitetsrate i referencepopulationen. I både selekterede populationer og i store populationsbaserede kohorter har man påvist øget dødelighed med SMR varierende fra 1,3 til 9,3.

Overordnet dødelighed

Dødeligheden synes at være en anelse højere blandt mænd med epilepsi end blandt kvinder med epilepsi, muligvis pga. at risikofaktorer som f.eks. hjernesvulster er hyppigere forekommende blandt mænd. Den øgede dødelighed ses i alle aldersgrupper, men den standardiserede mortalitetsratio er højere blandt børn og unge. Dette forklares af en højere dødelighed blandt børn med epilepsi og medfødte neurodeficits, og af at de enkelte dødsfald i disse aldersgrupper vil give et stærkt øget risikoestimat pga. den lave hyppighed af dødsfald blandt børn uden epilepsi (Tabel 1).

Typen af epilepsi har væsentlig indflydelse på dødeligheden. Epilepsi kan klassificeres i flere forskellige typer og syndromer, men i epidemiologisk sammenhænge har man fortrinsvis inddelt personer med epilepsi i to grupper: 1) patienter med idiopatisk epilepsi, hvor det antages, at årsagen er medfødt/genetisk betinget, og 2) patienter med symptomatisk epilepsi, hvor årsagen til epilepsien antages at være strukturelt betinget. I et amerikansk studie fandt man en SMR på 1,8 (95% konfidensinterval (CI): 1,4-2,3) blandt patienter med idiopatisk epilepsi, hvorimod den var 2,2 (95% CI: 1,8 -2,7) blandt personer med erhvervet epilepsi (symptomatisk epilepsi) og 11,0 (95% CI: 6,9-16,4) blandt patienter med epilepsi og neurologisk dysfunktion fra fødslen. En anden prædiktør for dødelighed blandt patienter med epilepsi er forekomsten af anfald. Patienter, som gennem det seneste år havde haft: 1) epileptiske anfald (undtagen generaliserede anfald), 2) generaliserede tonisk-kloniske anfald og 3) status epilepticus, havde SMR på henholdsvis 2,4 (95% CI:1,9-3,0), 2,9 (95% CI: 2,4-4,4) og 3,7 (95% CI:2,5-5,4), hvorimod patienter der ikke havde haft anfald gennem det seneste år havde en SMR på 1,1 (95% CI: 0,8-1,5), dvs. at patienter uden anfald stort set har en risiko, der er identisk med den for personer uden epilepsi [7].

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Specifikke dødsårsager

Årsagen til død blandt personer med epilepsi kan være en direkte følge af epilepsien (f.eks. status epilepticus), en indirekte følge af epilepsien (f.eks. trafikuheld), og den kan også være relateret til den underliggende årsag til epilepsi (f.eks. en tumor) eller behandling.

En række dødsårsager er direkte relateret til epilepsien og forekommer således hyppigere hos personer med epilepsi end hos personer uden epilepsi, bl.a. hjernetumorer, pneumonier (aspiration) og ulykker (**Tabel 2**).

Selv mord og pludselig uventet død (*sudden unexpected death in epilepsy* (SUDEP)) bidrager også til dødeligheden blandt personer med epilepsi. I et studie fandtes selvmord således at udgøre 5-7% af alle dødsfald blandt personer med epilepsi og kun 1-2% i den almindelige befolkning [8]. I to større kohortestudier fra England og Sverige fandt man en øget dødelighed af selvmord med SMR på mellem 3,5 og 5,4. Psykiatrisk sygdom er den stærkeste kendte risikofaktor for selvmord – også blandt patienter med epilepsi [9].

Den øgede dødelighed ses i alle aldersgrupper, den højeste risiko for SUDEP ses blandt patienter med kronisk epilepsi, og især blandt kandidater til epilepsikirurgi, hvor forekomsten er fundet at være ca. ti dødsfald pr. 1.000 patient pr. år. Årsagen til SUDEP er ukendt, men mange dødsfald er formentlig relateret til anfald og involverer muligvis en påvirkning af centrale respirationscentre og det kardiovaskulære system.

Konklusion

Epilepsiernes bidrag til befolkningens morbiditet og mortalitet svarer til, hvad der ses ved nogle af de mest udbredte cancertyper. Morbiditeten kan i høj grad tilskrives de epileptiske anfald og bivirkninger ved behandlingen. Mortaliteten blandt epilepsipatienter er markant øget og korrelerer primært til graden af anfaldskontrol og komorbid psykiatrisk sygdom. In-traktabel epilepsi er således langt fra nogen benign lidelse.

De største enkeltproblemer hos terapieresistente epilepsipatienter er depression og bivirkninger ved den antiepileptiske behandling, der igen korrelerer stærkest med ringe livskvalitet.

Konsekvenserne af den foreliggende viden er, at patienterne med brug af de tilgængelige screeningsskemaer bør screenes for depression og bivirkninger ved behandlingen [10]. Anfaldene må søges reduceret til et minimum med udgangspunkt i dogmet om, at der ikke findes nogen »acceptabel anfaldshyppighed«. Kun helt anfaldsfrie patienter har en nær normal helbredsrelateret livskvalitet og de terapieresistente patienter, som udgør over en tredjedel af populationen, bør udredes med henblik på at tilbyde dem anden behandling, herunder epilepsikirurgi.

Artiklen bygger på en større litteraturgennemgang end litteraturlistens 10 numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås ved henvendelse til forfatterne.

Litteratur

1. Olesen J, Leonardi M. The burden of brain diseases in Europe. *Eur J Neurol* 2003;10:471-7.
2. Hermann BP, Seidenberg M, Bell P. Psychiatric comorbidity in chronic epilepsy: identification, consequences, and treatment of major depression. *Epilepsia* 2000(suppl 41):S31-41.
3. Blum D, Reed M, Metz A. Prevalence of major affective disorders and manic/hypomanic symptoms in persons with epilepsy: a community survey. *Neurology* 2002(suppl 3):A175.
4. Kanner AM, Soto A, Gross-Kanner H. Prevalence and risk factors of postictal depressive episodes in refractory partial epilepsy. *Neurology* 2003;60 (suppl 1):A342.
5. Sheth RD. Bone health in epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43:1453-4.
6. Tomson T. Mortality in epilepsy. *J Neurol* 2000;247:15-21.
7. Tomson T, Forsgren L. Mortality studies in epilepsy. I: Jallon P, Berg AT, Dulac O et al, eds. *Prognosis of epilepsies*. Montrouge: John Libbey Eyrotext Ltd, 2003:12-20.
8. Nilsson L, Ahlbom A, Farahmand BY et al. Risk factors for suicide in epilepsy: a case control study. *Epilepsia* 2002;43:644-51.
9. Hiroeh U, Appleby L, Mortensen PB et al. Death by homicide, suicide, and other unnatural causes in people with mental illness: a population-based study. *Lancet* 2001;358:2110-2.
10. Gilliam F. Optimizing health outcomes in active epilepsy. *Neurology* 2002(suppl 5):S9-19.