

REFERENCEPROGRAM  
for epilepsi

2005

Sekretariatet for Referenceprogrammer – SfR

## REFERENCEPROGRAM for epilepsi

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR

## Referenceprogram for epilepsi

Udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer – SFR

Udgiver: Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Ansvarlig Institution: Sundhedsstyrelsen  
© Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, 2005

SFR er organisatorisk placeret i Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering i Sundhedsstyrelsen

Emneord: referenceprogram; epilepsi

Sprog: dansk

URL: <http://www.sst.dk/sfr>  
Version: 1.0  
Versionsdato: 20.04.2005  
ISBN elektronisk udgave: 87-7676-062-6  
ISBN trykt udgave: 87-7676-061-8

Format: pdf

Udgivet af: Sundhedsstyrelsen, maj 2005

Design: 1508 A/S  
Tryk: P.J.Schmidt Grafisk Produktion

Denne publikation citeres således:  
Sundhedsstyrelsen, Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering,  
Referenceprogram for epilepsi, København: Sundhedsstyrelsen, 2005

For yderligere oplysninger rettes henvendelse til:  
Sekretariatet for Referenceprogrammer – SFR  
Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering – CEMTV  
Sundhedsstyrelsen  
Islands Brygge 67  
2300 København S  
Tlf.: 72 22 77 70  
E-mail: [refprog@sst.dk](mailto:refprog@sst.dk)  
Hjemmeside: [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr)

Yderligere eksemplarer kan hentes fra hjemmesiden [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr) eller bestilles hos:  
J.H. Schultz Information A/S, Albertslund, tlf. 70 26 26 36, e-mail: [schultz@schultz.dk](mailto:schultz@schultz.dk)

## Forord

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) blev oprettet i 2000 af Dansk Medicinsk Selskab på opfordring af Sundhedsstyrelsen med henblik på at støtte udarbejdelsen af evidensbaserede referenceprogrammer. Sekretariatets drift finansieres af Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering, hvortil sekretariatet blev overført den 1. januar 2004.

Dette udkast til referenceprogram for epilepsi er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR i foråret 2003. Arbejdsgruppens formand har været overlæge Anne Sabers, Epilepsiklinikken, Glostrup Amtssygehus. Referenceprogrammet er udarbejdet på baggrund af fælles indstilling fra Dansk Neurologisk Selskab, Dansk Pædiatrisk Selskab, Selskab for Klinisk Neurofysiologi og Dansk Epilepsi Selskab.

Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne og fra universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært de involverede lægelige specialer, sygeplejersker og neuropsykologer. Arbejdsgruppen har ydet en meget stor arbejdsindsats med søgning, læsning og vurdering af litteratur inden for emnet epilepsi. Gruppen har især analyseret og drøftet den videnskabelige litteraturs evidens og relevans i en dansk sammenhæng. Alle medlemmer af arbejdsgruppen skal hermed takkes for indsatsen.

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation - ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

Referenceprogrammet har ikke formel direktiv karakter og indeholder ikke nogen tidsfrist for implementering.

Vedr. tilrettelæggelse af indsatsen, opgavefordeling m.v. henvises der i øvrigt til Sundhedsstyrelsens retningslinier for kirurgisk behandling af medicinsk intractabel kirurgi samt Sundhedsstyrelsens vejledning vedr. special-eplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet.

*Center for Evaluering og Medicinsk Teknologivurdering  
Maj 2005*

*Finn Børlum Kristensen  
Centerchef*

# Arbejdsgruppen

Arbejdsgruppen blev nedsat af Sekretariatet for Referenceprogrammer i foråret 2003.

## **Arbejdsgruppen bestod af:**

Overlæge Anne Sabers, Epilepsiklinikken, Glostrup Amtssygehus (*formand*)

Overlæge Bjarke á Rogvi-Hansen, Epilepsiklinikken, Rigshospitalet

Overlæge Jørgen Alving, Neurofysiologisk Afdeling, Epilepsihospitalet i Dianalund

Direktør, professor, dr.med. Karen Brøndum-Nielsen, John F. Kennedy Institutet – Statens Øjenklinik

Reservelæge, ph.d. Jakob Christensen, Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus

Ledende overlæge Thorkil Christensen, Radiologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Speciallæge i neurologi, dr.med. Agnete Mouritzen Dam

Afdelingslæge Jesper Erdal, Neurologisk Klinik, Rigshospitalet

Ledende overlæge, professor, dr.med. Anders Fuglsang-Frederiksen, Neurofysiologisk Afdeling, Århus Sygehus

Professor Dorte Gyrd-Hansen, Sundhedsøkonomisk Institut, Syddansk Universitet

Overlæge Margrethe Herning, MR-afdelingen, Hvidovre Hospital (indtil nov. 2004)

Overlæge Hans Høgenhaven, Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet

Sygeplejerske Hanna Jersing, Epilepsiklinikken, Rigshospitalet

Afdelingslæge Marianne Juel Kjeldsen, Neurologisk Afdeling, Odense Universitetshospital

Afdelingslæge, Ph.d. Troels Kjær, Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet

Overlæge Finn Ursin Knudsen, Børneafdeling L, Amtssygehuset i Glostrup

Overlæge Flemming Madsen, Neurokirurgisk Afdeling, Rigshospitalet

Projektsygeplejerske Hanne Nielsen, Epilepsihospitalet i Dianalund

Socialrådgiver Per Olesen, Dansk Epilepsiforening

Ledende neurofysiologiassistent Anne-Bodil Harrild Pedersen, Epilepsihospitalet i Dianalund

Overlæge Birthe Pedersen, Neurologisk Afdeling, Aalborg Sygehus

Ledende psykolog, børneneuropsykolog Lene Sahlholdt, Epilepsihospitalet i Dianalund

Overlæge, dr.med. Per Sidenius, Neurologisk Afdeling, Århus Sygehus

Neuropsykolog Annelise Smed, Epilepsiklinikken, Rigshospitalet

Overlæge Troels Sørensen, Afdeling for Neurorehabilitering, Hvidovre Hospital

Overlæge Karen Taudorf, Børneafdelingen, Viborg Sygehus

Overlæge, dr.med. Peter Uldall, Pædiatrisk Klinik, Rigshospitalet

Ledende overlæge Mogens Worm, Neurologisk Afdeling, Sønderborg Sygehus (indtil marts 2004).

***Konsulentbistand fra Sekretariatet for Referenceprogrammer:***

Speciallæge, ph.d. Henrik Jørgensen

Videnskabelig medarbejder fil.mag., cand.cur. Birte Østergaard Jensen

Overlæge, ph.d., dr.med. Thomas Engstrøm

# Indholdsfortegnelse

Forord	3
Arbejdsgruppen	4
Indholdsfortegnelse	6
Introduktion	7
Resumé af anbefalinger	9
<b>1 Indledning</b>	<b>15</b>
1.1 Baggrund	15
1.2 Afgrænsning	16
1.3 Målgruppe	16
1.4 Dansk epilepsidatabase (EpiBase)	16
1.5 Implementering	17
<b>2 Diagnostik og udredning</b>	<b>18</b>
2.1 Klinisk diagnostik af anfald	18
2.2 EEG-udredning	20
2.2.1 Standard-EEG	20
2.2.2 Søvn-EEG	20
2.2.3 EEG ved klassifikation af epilepsitype	21
2.2.4 Langtids-video-EEG-monitorering	21
2.2.5 EEG på specielle indikationer	21
2.3 Billeddannelse ved epilepsi	22
2.3.1 Billeddiagnostik efter første anfald	22
2.3.2 Specialiseret MR	22
2.4 Neuropsykologisk undersøgelse	23
2.5 Kromosom- og neurometaboliske undersøgelser hos børn	23
<b>3 Behandling af epilepsi</b>	<b>24</b>
3.1 Varetagelse af behandlingen	24
3.1.1 Lægefaglige opgaver	24
3.1.2 Sygeplejefaglige opgaver	24
3.2 Information til patienter med nydiagnosticeret epilepsi	25
3.3 Medicinsk behandling	25
3.3.1 Iværksættelse af behandling	25
3.3.2 Behandling af forskellige epilepsityper	27
3.3.3 Bivirkninger	32
3.3.4 Akut behandling	34
3.3.5 Monitorering af antiepileptisk behandling	36
3.3.6 Prognose	37
3.3.7 Seponering af behandling	37
3.4 Ikke-medicinsk behandling	38
3.4.1 Kirurgisk behandling	38
3.4.2 Vagusstimulation	41
3.4.3 Ketogen diæt	42
<b>4 Psykosociale konsekvenser af epilepsi</b>	<b>43</b>
<b>5 Økonomi og organisation</b>	<b>44</b>
5.1 Organisering af epilepsibehandlingen i Danmark	44
5.2 Økonomiske betragtninger	45
5.2.1 Anvendelse af nyere AED	46
5.2.2 Kirurgisk behandling af epilepsi	46
<b>6 Indsatsområder for fremtidig forskning</b>	<b>47</b>
Ordliste	48
Appendiks 1 – Adresser	50
Appendiks 2 – Eksempel på informationstjekliste	51
Appendiks 3 – Differentialdiagnoser til epilepsi	53
Appendiks 4 – Litteratursøgning	55
Litteraturliste	56

# Introduktion

Udarbejdelse af referenceprogrammer er en måde systematisk at søge og sammenfatte videnskabelige forskningsresultater og klinisk erfaring vedrørende relevante kliniske problemstillinger og omsætte dem til anbefalinger. De fundne anbefalinger graderes efter styrken af den tilgrundliggende evidens. Referenceprogrammer er således en måde at kortlægge evidensen for tiltag inden for en række kliniske problemstillinger, i dette tilfælde udredning og behandling af epilepsi.

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation – ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

Sekretariatet for Referenceprogrammer (SfR) anvender en dokumenteret og systematisk metode til at udarbejde referenceprogrammer. Metoden er detaljeret beskrevet i SfR's »Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer«, som findes i en opdateret version på SfR's hjemmeside: [www.sst.dk/sfr](http://www.sst.dk/sfr)

Referenceprogrammet er udarbejdet af en arbejdsgruppe nedsat af SfR. Arbejdsgruppen afholdt sit første møde i maj 2003. Arbejdsgruppen har bestået af medlemmer fra forskellige geografiske egne og fra universitets- og centralsygehuse og været tværfagligt sammensat af repræsentanter for relevante sundhedsprofessioner, primært de involverede lægelige specialer, sygeplejersker og neuropsykologer.

Arbejdsgruppen har baseret sit arbejde på strenge metodologiske krav til systematisk litteratursøgning, vurdering af litteraturens kvalitet, anførsel af evidensens styrke mv. Den anvendte litteratur er vurderet, således at Cochrane-review, metaanalyser eller andre systematiske oversigtsarbejder er tillagt det højeste evidensniveau, *Ia*. Velgennemførte randomiserede studier har evidensniveau *Ib* etc., jf. nedenstående skematiske fremstilling, som bygger på et internationalt anerkendt system (1). En aktuell dansk version findes udførligt beskrevet i Medicinsk Kompendium (2).

Publikationstype	Evidens	Styrke
Metaanalyse, systematisk oversigt Randomiseret, kontrolleret studie (RCT)	Ia Ib	A
Kontrolleret, ikke-randomiseret studie Kohorteundersøgelse Diagnostisk test (direkte diagnostisk metode)	IIa IIb	B
Casekontrolundersøgelse Diagnostisk test (indirekte nosografisk metode) Beslutningsanalyse Deskriptiv undersøgelse	III	C
Mindre serier, oversigtsartikel Ekspertvurdering, ledende artikel	IV	D

På baggrund af den foreliggende samlede evidens og den kliniske viden har arbejdsgruppen formuleret en række anbefalinger. Anbefalingerne er som regel baseret på flere artikler med forskelligt evidensniveau. Efter en vurdering har arbejdsgruppen tillagt anbefalingerne en styrke graderet fra A til D. Arbejdsgruppen har nedgraderet en anbefaling, såfremt der var metodologiske mangler i de anvendte forskningsresultater (f.eks. fra A til B, hvis der kun ligger et enkelt randomiseret, kontrolleret studie (RCT) til grund, og dette har en meget lille population el.lign.). En sådan nedgradering vil være markeret med en \*. Endelig har arbejdsgruppen – hvis den har ønsket at understrege et godt klinisk tip, som der er konsensus om, men som ikke er evidensbaseret – med et ✓ markeret en anbefaling, som den opfatter som god klinisk praksis. For fuldstændighedens skyld skal det nævnes, at der godt kan angives høj evidens for negative fund. Det vil f.eks. ses, hvis der er videnskabeligt belæg for at anbefale, at man **ikke** anvender et bestemt – ellers gængs anvendt – præparat.

**Graderingen A, B, C og D går ikke på vigtigheden af en bestemt anbefaling, men alene på den tilgrundliggende evidens.**

Arbejdsgruppen har været støttet af Sekretariatet for Referenceprogrammer, der har stillet en lægefaglig og sygeplejefaglig konsulent til rådighed til at foretage eller rådgive om litteratursøgning, hjælpe med litteratur-



vurdering og sikre progression i arbejdsprocessen m.m. Der blev afholdt en offentlig national høring over et udkast til referenceprogrammet i København den 7. oktober 2004, hvorefter referenceprogrammet har været underkastet uafhængigt peer-review af sektionsoverlæge, dr.med. Karl-Otto Nakken, Sandvika, Norge, overlæge, dr.med., sektionschef neuropædiatri Johan Lundgren, Lund, Sverige, epilepsisygeplejerske Eva Dehlin, Lund, Sverige og neuropsykolog, ph.d. Margareta Kihgren, Uppsala, Sverige.

#### Udløbsdato

Referenceprogrammet for epilepsi vil være gyldigt til maj 2007, hvor det vil blive taget op til revision, medmindre der på et tidligere tidspunkt fremkommer ny evidens, som nødvendiggør ændringer.

# Resumé af anbefalinger

## Diagnostik og udredning

### Klinisk diagnostik af anfald

- ✓ En detaljeret anfaldsbeskrivelse fra patienten og evt. vidner er den vigtigste information ved diagnosticering af epilepsi.
- D Ved udredning af epilepsisuspekterede anfaldsphenomener anbefales det at anvende en tjekliste ved anamneseoptagelsen (IV).
- D Brug af en tjekliste anbefales til at skelne mellem synkoper og epileptiske anfald (IV).
- ✓ Under epilepsiudredning bør differentialdiagnoser overvejes (appendiks 3).
- ✓ Ofte kan patienten selv kun give begrænsede oplysninger om anfaldenes forløb. Det er derfor essentielt at få beskrivelse fra evt. vidner.
- D Videoptagelse af anfald kan anvendes som supplerende diagnostisk værktøj hos patienter med mistanke om epilepsi (IV).
- ✓ Ved usikkerhed om diagnosen bør udredning og revurdering af anfald fortsætte, evt. på mere specialiseret afdeling.

### EEG-udredning

- C Som hovedregel foretages EEG ved udredning af epilepsisuspekterede anfald/episoder (III).
- C Er det første EEG i forbindelse med udredning for epilepsi uden epileptiform aktivitet, suppleres med søvn-EEG (III).
- C Standard-EEG og søvn-EEG er essentielle i epilepsisyndromdiagnostik (III).
- C Patienter med hyppige og uafklarede *epilepsi-suspekterede* anfaldsepisoder kan tilbydes anfaldsoptagelse med langtids-video-EEG med henblik på diagnose (III).
- D Hos patienter, der efter behandling af status epilepticus ikke er i tydelig opvågning, og hos fortsat komatøse patienter skal der foretages EEG for at vurdere, om der fortsat er epileptisk anfaldsaktivitet (IV).
- ✓ Ved klinisk mistanke om non-convulsiv status epilepticus skal der foretages EEG.
- ✓ Hos børn med tab af færdigheder foretages søvn-EEG med henblik på at undersøge for CSWS.
- C EEG er ikke indiceret ved feberkrampe hos børn (III).
- C Ved bevidsthedstab, der klinisk vurderes til at være en synkope, er der ikke indikation for at foretage EEG (III).

### Billeddannelse ved epilepsi

- C Ved ukompliceret idiopatisk generaliseret og idiopatisk fokal epilepsi (f.eks. Rolandisk) er der ikke indikation for cerebral billeddiagnostik (III).
- C Ved fokale eller ved uafklarede epileptiske anfald anbefales elektiv MR-scanning (III).
- B MR-scanning er mere følsom end CT-scanning til påvisning af strukturelle forandringer ved epilepsi (IIb).
- D MR foretrækkes men kan erstattes af CT-scanning i den akutte neurologiske udredning, eller hvis MR-scanning er kontraindiceret (IV).
- B Ved behandlingsresistent fokal epilepsi bør det overvejes at udføre MR-scanning efter specialiseret protokol (IIb).

### Neuropsykologisk undersøgelse

- ✓ Det anbefales at udføre neuropsykologisk undersøgelse ved skoleproblemer, tab af færdigheder eller ved mistanke om udviklingsmæssige forstyrrelser hos *børn* med epilepsi.
- ✓ Hvor der er mistanke om kognitive forstyrrelser, foreslås en neuropsykologisk vurdering som udgangspunkt for rådgivning om erhverv og uddannelse.
- ✓ Neuropsykologisk undersøgelse indgår i udredningsprogrammet til kirurgisk behandling af epilepsi.

### Kromosom- og neurometaboliske undersøgelser hos børn

- ✓ Det anbefales, at børn med påviste hjernemalformationer får foretaget kromosomanalyse og eventuelt supplerende specialanalyser (FISH, molekylærgenetisk) afhængigt af klinik.
- C Rutinemæssig metabolisk testning er ikke indiceret (III).
- C Rutinemæssig cytogenetisk analyse (kromosomanalyse) samt fragilt X-molekylærgenetisk analyse er indiceret (III).

- C Yderligere analyser (subtelomerscreening m.m.) bør overvejes på basis af klinik (III).
- ✓ Hos piger kan udredning for Retts syndrom overvejes.

## Behandling af epilepsi

### Varetagelse af behandlingen

- ✓ Patienter med behandlingsresistente anfald, eller hos hvem der er tvivl om epilepsidiagnosen, anbefales vurderet af en læge med epileptologisk ekspertise.
- ✓ D Epilepsipatienter kan have gavn af kontakt med en epilepsisygeplejerske (IV).

### Information til patienter med nydiagnosticeret epilepsi

- D Information gentages for at sikre forståelse (IV).
- D Den mundtlige information suppleres med skriftlig information, video eller andet, idet der tages højde for sociokulturelle forskelle (IV).
- ✓ Det anbefales, at alle patienter oplyses om, hvor de kan få yderligere information og støtte vedrørende epilepsi (appendiks 1).
- ✓ Det anbefales at bruge en tjekliste ved information til patienter, familie og behandlere (appendiks 2).

### Medicinsk behandling

- C Iværksættelse af antiepileptisk behandling er almindeligvis ikke indiceret før tidligst efter andet anfald, men påbegyndes i øvrigt efter vurdering af recidivrisiko, langtidsprognose og epilepsisyndrom (III-IV).
- A Langtidsprofylaktisk AED-behandling efter hovedtraume er ikke indiceret (Ia).
- ✓ D Ved valg af AED skal bivirkningsprofiler, interaktioner, anfaldstype og epilepsisyndrom tages i betragtning (IV).
- A Ved nyopstået epilepsi hos *børn* med generaliserede tonisk-kloniske anfald, hvor syndromklassifikation ikke er mulig, kan carbamazepin, clobazam, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramat og valproat (*listet i alfabetisk rækkefølge*) vælges under hensyntagen til præparaternes bivirkningsprofil (Ib).
- ✓ D Når syndromklassifikation er mulig, baseres behandlingsvalget på denne (IV).

### Primært generaliseret epilepsi

- A Valproat, lamotrigin og topiramat er effektive til behandling af idiopatisk generaliserede anfald (Ib).
- C Ved primær generaliseret epilepsi hos *børn* er valproat og lamotrigin førstevalgspræparater (III-IV).

### Fokal epilepsi

- A Ved fokal epilepsi kan carbamazepin, clobazam, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramat og valproat (*listet i alfabetisk rækkefølge*) anvendes som førstevalgspræparat (Ib).
- ✓ D Det endelige valg baseres på epilepsisyndrom, alder, køn og præparatets bivirkningsprofil (IV).
- A Ved manglende anfaldsfrihed på monoterapi kan der suppleres med phenobarbital, phenytoin, gabapentin, carbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, tiagabin, topiramat, valproat eller vigabatrin (*listet i alfabetisk rækkefølge*). Valget af AED bør individualiseres afhængigt af syndrom (Ib).

### Medicinsk behandling af specielle syndromer

#### Feberkræmper

- A Langtidsprofylakse med phenobarbital eller valproat reducerer recidivfrekvensen af feberkræmper (Ib).
- ✓ På grund af misforholdet mellem bivirkninger og sygdommens benigne karakter anses behandlingen imidlertid nu som obsolet.
- A Intermitterende profylaktisk behandling med diazepam bør ikke anvendes som rutine (Ib).
- A Antipyretisk behandling anbefales ikke som profylakse ved feberkræmper (Ib).
- D Diazepam eller andre benzodiazepiner kan givet rektalt anvendes til akut behandling af feberkræmper, der varer mere end få minutter (IV).
- ✓ Vigtigste behandlingsmål er effektiv akut behandling af langvarige, potentielt CNS-skadelige anfald og omhyggelig rådgivning af forældre.

#### Infantile spasmer

- C Ved infantile spasmer indledes højdosis kortikosteroid- eller vigabatrinbehandling (III).
- A Ved tuberøs sklerose er vigabatrin førstevalgspræparat (Ib).

### *Lennox-Gastauts syndrom/myoklon astatisk epilepsi*

- D Ved Lennox-Gastauts syndrom og myoklon astatisk epilepsi indledes der behandling med valproat eller evt. benzodiazepiner (IV).
- A Ved manglende anfaldskontrol suppleres der hurtigt med enten lamotrigin eller topiramamat (Ib).

### *Absenceepilepsi hos børn*

- C Absenceepilepsi hos børn behandles med ethosuximid, lamotrigin eller valproat (*listet alfabetisk*) (III).

### *Juvenil myoklon epilepsi*

- C Valproat og lamotrigin i monoterapi er effektive ved behandling af juvenil myoklon epilepsi. Benzodiazepiner (især clonazepam) og topiramamat er effektive som tillægsbehandling (III).
- D Valg af AED til juvenil myoklon epilepsi bør afhænge af præparaternes bivirkningsprofil (IV).

### **Behandling af bestemte patientgrupper**

#### *Kvinder i antikonceptiv behandling*

- C Det anbefales, at kvinder med epilepsi i den fødedygtige alder regelmæssigt, og allerede inden de er seksuelt aktive, bør informeres om antikonception og graviditet (III-IV).
- ✓D Ved start på eller ophør med kombinerede p-piller må man være opmærksom på signifikante ændringer i serumkoncentrationen af lamotrigin (IV).
- D Den vanligt anbefalede dosis af levonorgestrel på 750 µg til postcoital kontraception er muligvis ikke sufficient ved samtidig brug af enzyminducerende AED og kan i disse tilfælde øges til 1,5 mg (IV).

#### *Gravide og ammende kvinder med epilepsi*

- B Ved medicinsk behandling af epilepsi under graviditet bør tilstræbes monoterapi i lavest mulig dosering (IIb).
- ✓D AED-behandling vurderes og justeres inden graviditeten (IV).
- C Det anbefales, at serumkoncentrationen af AED monitoreres hyppigt under graviditet, særligt ved behandling med lamotrigin fordi koncentrationen ofte falder til klinisk betydningsværdier (III).
- ✓D De fleste graviditeter erkendes i 5-7 graviditetsuge, hvor de embryonale processer er langt fremskredne. Det er derfor ikke hensigtsmæssigt at omstille behandlingen, når patienten allerede er gravid (IV).
- ✓D Gravide med epilepsi opfattes som en risikogruppe. Det anbefales at patienten henvises til ambulante kontrol på sygehuse med etableret neurologisk/obstetriske samarbejde og at fødslen foregår på et sygehus, hvor der er neurologisk, obstetriske og pædiatriske afdeling med døgnservice (IV).
- ✓ Da mange graviditeter ikke er planlagt, kan det anbefales, at alle kvinder i den fødedygtige alder, der har epilepsi, foreslås at tage tilskud af folinsyre i dosis på mindst 0,4 mg.
- ✓ Kvinder med epilepsi bør ved ønske om graviditet gives et dagligt tilskud på 5 mg folinsyre, når de er i behandling med ældre AED, og på 0,4 mg, når de er i behandling med nyere AED.
- C Alle børn af mødre, som får AED, skal have vitamin K 1 mg intramuskulært ved fødslen (III-IV).
- ✓D Tablet Menadion 10-20 mg dagligt kan gives den sidste måned før forventet fødsel ved behandling med enzyminducerende AED (IV).
- D Kvinder, der behandles med AED kan opfordres til at amme, uanset hvilket AED der behandles med. Den nyfødte observeres nøje for tegn på sløvhed, irritabilitet eller dårlig trivsel, især ved for tidlig fødsel, eller når moderen behandles med nyere AED (IV).

#### **Bivirkninger**

- A Phenytoin, carbamazepin og valproat er bedre tolereret end phenobarbital (Ib).
- B De nyere AED gabapentin, lamotrigin, oxcarbazepin og topiramamat tolereres generelt bedre end de ældre AED (IIb).
- B Hos ældre patienter tolereres lamotrigin bedre end carbamazepin (IIb).
- ✓D Ældre patienter er generelt mere følsomme over for bivirkninger end yngre, og AED med simpel farmakokinetik kan være at foretrække (IV).

#### *Idiosynkratiske bivirkninger*

- B Ved behandling med lamotrigin skal behandlingen trappes langsomt op for at nedsætte risikoen for allergisk reaktion (IIb).
- ✓ Patienter i behandling med valproat og deres pårørende bør informeres om symptomer på leveraffektion.
- B Da vigabatrin kan medføre irreversibel synsfeltsindsnævring, er øjenundersøgelse i form af perimetri påkrævet forud for påbegyndelse af behandling og derefter hver sjette måned ved fortsat behandling (IIb).

### *Kroniske bivirkninger*

- C Det anbefales, at langtidsbehandling med phenobarbital og phenytoin undgås på grund af risiko for kroniske bivirkninger (III).
- D Ved behandling med carbamazepin og oxcarbazepin kan serum-Na monitoreres, især ved samtidig behandling med diuretika, desmopressin, NSAID og SSRI (III-IV).
- ✓ Da patienter med epilepsi har øget risiko for osteopati, kan man overveje at tilråde tilskud af vitamin D.
- B Valproat og carbamazepin kan give vægtøgning, mens topiramamat kan medføre vægtreduktion (IIb).
- C Ved langtidsbehandling med valproat bør man være opmærksom på risikoen for hormonelle forstyrrelser og nedsat fertilitet både hos mænd og kvinder (III).

### *Akut behandling*

#### *Generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus*

- ✓D Ved anfald af en varighed på over 5 minutter bør der sikres frie luftveje, iltbehandling, monitorering af hjerte og respiration samt anlæggelse af intravenøs adgang (IV).
- ✓D Det anbefales, at der på alle relevante afdelinger foreligger en instruks vedr. behandling af generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus (IV).
  - A Hospitalsbehandling af generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus hos *voksne* bør indledes med intravenøs behandling med diazepam (Ib).
  - A Hvis anfaldene ikke responderer på ovenstående behandling, bør der hos *voksnes* skiftes til intravenøs behandling med fosphenytoin eller phenobarbital inden for 30 minutter (Ia).
  - D Valproat kan anvendes til behandling af status epilepticus hos *voksne*, hvis anden behandling er kontraindiceret, eller intensiv monitorering ikke er mulig (IV).
  - D Hos *børn*: Hvis anfaldene ikke responderer på diazepam, kan der skiftes til intravenøs behandling med valproat, fosphenytoin (under toårsalderen: phenytoin) eller phenobarbital inden for 30 minutter (IV).
- ✓D Hvis anfaldene fortsætter efter yderligere 30 minutter, skal patienten overføres til intensivafsnit, hvor patienten kan anæsteseres fuldt. Der kan anvendes thiopental, midazolam, propofol og pentobarbital. Neurologisk/pædiatrisk ekspertise kan inddrages, og EEG-overvågning bør anvendes til at monitorere behandlingen (IV).

#### *Non-convulsiv status epilepticus*

- ✓ EEG-verificeret non-convulsiv status epilepticus foreslås initialt behandlet med intravenøs indgift af benzodiazepiner, om muligt under EEG-monitorering.
- ✓ Ved EEG-verificeret absencestatus hos *børn* kan intravenøs behandling med valproat forsøges.

#### *Ophobede anfald*

- A Gentagne epileptiske anfald inden for 12-24 timer med en anfaldshyppighed, der adskiller sig fra patientens sædvanlige anfaldshyppighed, bør behandles med diazepam rektalt (1a).

### *Monitorering af antiepileptisk behandling*

- B\* For topiramamat og valproat er der bestemt et terapeutisk interval (1b).
- ✓ Et terapeutisk interval er vejledende og må aldrig erstatte en klinisk vurdering.
- ✓D Måling af serumkoncentrationen kan hos den enkelte patient i nogle situationer give væsentlig information til lægen ved svigtende anfaldskontrol, bivirkninger og non-compliance. Dette gælder særligt i situationer med anden væsentlig sygdom (f.eks. påvirket lever- eller nyrefunktion) og fysiologiske tilstande (f.eks. graviditet), som kan give anledning til betydelige ændringer i omsætningen af AED og dermed i det kliniske respons (IV).
- B\* Rutinemæssig måling af serumkoncentrationen af AED fører generelt ikke til øget anfaldskontrol eller færre bivirkninger (1b).

### *Prognose*

#### *Medicinsk intractabel epilepsi*

- C Ved manglende effekt af initial antiepileptisk behandling anbefales reevaluering af diagnose, valg af AED og compliance (III).
- C Ved korrekt diagnose og manglende effekt af de tre første relevante AED gennemprøvet til bivirkningsgrænsen er sandsynligheden for at opnå anfaldsfrihed ved efterfølgende medicinsk behandling lille, og epilepsikirurgi bør overvejes (III).
- A Kombinationsbehandling bør forsøges ved manglende effekt af initial antiepileptisk behandling (Ia).

### Seponering af behandling

- A Hos *børn* kan seponering af AED overvejes efter en anfaldsfri periode på mellem et år (idiopatisk) og to til fem års (symptomatisk) anfaldsfrihed afhængigt af risikofaktorer (Ib).
- C Hos *voksne* kan seponering af AED overvejes efter tre til fem års anfaldsfrihed afhængigt af risikofaktorer og psykosociale konsekvenser i tilfælde af anfaldsrecidiv (III).
- ✓ Ved juvenil myoklon epilepsi kan det overvejes at fortsætte behandling på trods af mange års anfaldsfrihed.
- ✓ Hos *voksne* kan aftrapning af AED foregå gradvist over flere måneder og op til seks måneder eller længere ved behandling med barbiturater. Ved behandling med mere end ét AED aftrappes ét præparat af gangen.

### Ikke-medicinsk behandling

#### Kirurgisk behandling

- ✓ Patienter med medicinsk behandlingsresistente, invaliderende anfald med formodet fokalt udgangspunkt vurderes med henblik på kirurgisk behandling.
- ✓ Stillingtagen til neurokirurgisk behandling af godartede processer, hvor epilepsi indgår i operationsindikationen, foretages på landsdelsniveau i samarbejde med neurologisk eller pædiatrisk afdeling med subspecialiseret epilepsifunktion.
- ✓ Hos *børn* kan tidlig operation være væsentlig for at undgå udviklingshæmning.

#### Temporallapsepilepsi

- B\* Ved medicinsk behandlingsresistent temporallapsepilepsi er prognosen for anfaldsfrihed klart bedre ved operativ behandling end ved fortsat medicinsk behandling (Ib).
- D Læsion og unilateral hippocampussklerose er prædiktorer for en særlig god prognose for anfaldsfrihed efter operation (IV).
- D Den kirurgiske komplikationsrisiko ved temporallapskirurgi er lav (IV).
- B Ved indgreb på venstre (dominante) temporallap er der risiko for en vis forringelse af den sproglige hukommelse (II).
- D Hos *børn* kan en forringelse af den sproglige hukommelse remittere (IV).
- C *Voksne*, som er helt anfaldsfrie efter temporallapskirurgi, opnår bedre livskvalitet (III).

#### Ekstratemporal epilepsi

- D Ved operation for ekstratemporal epilepsi er prognosen for anfaldsfrihed ringere end ved operation for temporallapsepilepsi (IV).
- D Ved operation i frontallappen hos *voksne* kan der ses forringelse af de eksekutive funktioner og andre funktionsforstyrrelser, afhængigt af resektionens lokalisation og størrelse (IV).

#### Multilobær resektion og funktionel hemisfærektomi

- D Ved svær epilepsi hos *børn* med multilobær kortikal dysplasi og andre udbredte forandringer anbefales udredning med henblik på multilobær resektion (IV).
- D Ved svær epilepsi hos *børn*, der frembyder kliniske tegn på svær affektion af én hemisfære, herunder hemiplegi, anbefales kirurgisk behandling, herunder hemisfærektomi (IV).
- D Der er ikke konstateret tegn på yderligere kognitive skader efter hemisfærektomi (IV).

#### Postoperativ opfølgning

- D Fortsat medicinsk behandling er oftest nødvendig for at sikre et godt operationsresultat (IV).
- ✓ Et godt resultat af epilepsikirurgi afhænger blandt andet af, om patienten har realistiske forventninger til resultatet.
- ✓ Den postoperative fase kræver omhyggelig medicinsk og psykosocial opfølgning, hvis det fulde udbytte af en operation skal opnås. Disse patienter skal derfor følges af det samme team, der forestod den præoperative udredning og operationen, optimalt i mindst fem år.

#### Vagusstimulation

- B\* Vagusstimulation kan tilbydes patienter med svær, medicinsk behandlingsresistent epilepsi, hvis kirurgisk behandling ikke er mulig. Anfaldsfrihed kan dog ikke forventes (Ib).

#### Ketogen diæt

- ✓ Ketogen diæt kan anvendes hos *børn* med intraktabel epilepsi.

## Psykosociale konsekvenser af epilepsi

- C Det anbefales at være løbende opmærksom på kognitive og adfærdsmæssige problemer hos *børn* med epilepsi (III).
- ✓ Det anbefales, at *børn* med epilepsi og deres forældre får mulighed for støtte fra et tværfagligt team.
- ✓ *Børn* med epilepsi, som har kognitive og adfærdsmæssige problemer, anbefales udredt af en psykolog med særligt kendskab til epilepsi.
- C Det anbefales at være systematisk opmærksom omkring psykosociale konsekvenser hos *voksne* med epilepsi (III).
- ✓ Det anbefales, at være opmærksom på forringelse af de kognitive funktioner hos *voksne* og i givet fald henvise til neuropsykologisk undersøgelse.
- ✓ *Voksne* med epilepsi, som har kognitive problemer, anbefales udredt af en neuropsykolog med særligt kendskab til epilepsi.
- ✓ *Voksne* med epilepsi, som har psykosociale problemer, anbefales udredt af en psykolog og/eller en socialrådgiver med særligt kendskab til epilepsi.
- ✓ Patienter med psykosociale problemer, depression og angst forbundet med epilepsien anbefales behandling ved psykolog eller psykiater.

## Økonomi og organisation

- ✓ Diagnose og behandling på basisniveau varetages af neurolog og pædiater.
- ✓ Ved usikkerhed om diagnosen bør udredning og revurdering af anfald fortsætte, evt. på mere specialiseret afdeling.

# 1 Indledning

## 1.1 Baggrund

Epilepsi er en af de hyppigst forekommende neurologiske sygdomme, som optræder hos ca. 1% af befolkningen svarende til, at ca. 55.000 mennesker i Danmark har epilepsi (3).

Epilepsi er udtryk for en forstyrrelse i hjernen karakteriseret ved gentagne, uprovokerede anfald. Epileptiske anfald optræder pludseligt og i reglen uventet og kan komme til udtryk på mangfoldige måder. Ofte forbindes epilepsi generelt i befolkningen med skræmmende og dramatiske kramper, mens kun de færreste er klar over, at epilepsi lige så ofte kommer til udtryk ved f.eks. en kortvarig, ændret føle- eller sansoplevelse, fjernhed eller trækninger i større eller mindre dele af kroppen.

Nogle epilepsityper har et klart arveligt moment, mens andre opstår som følge af større eller mindre skader i hjernen. Der kan være tale om en medfødt misdannelse i hjernen, eller følger efter f.eks. hovedtraume, hjernebetændelse, hjerneblødning, hjernesvulst m.m. Kategorien af patienter med epilepsi kan således, afhængigt af årsagen til epilepsien, variere fra helt normalt psykisk og socialt fungerende mennesker til svært multihandicappede mennesker.

For at patienten på det rette grundlag kan få optimal rådgivning og behandling, kræves det, at der er stillet en korrekt diagnose og klassifikation af epilepsitype og -syndrom.

Det er et velkendt problem, at epilepsidiagnosen kan være vanskelig at stille, og at epileptiske anfald kan forveksles med andre anfaldslidelser. 10-20% af de patienter, der behandles for epilepsi, har ikke diagnosen. En udvidet adgang til specialiserede diagnostiske undersøgelser i form af især langtids-video-EEG-monitring kan reducere risikoen for overdiagnostisering og dermed langvarig sygeliggørelse, unødvendig antiepileptisk behandling, samt manglende behandling for den anfaldssygdom, patienten faktisk har.

Medicin mod epilepsi skal tages dagligt for at forebygge og nedsætte risikoen for anfald. Der er tale om langtidsbehandling, der for de flestes vedkommende strækker sig over flere år og for nogle eventuelt livslangt. Det er af afgørende betydning, at medicinen tåles godt og ikke er forbundet med væsentlige akutte eller kroniske bivirkninger. For at opnå et godt behandlingsresultat er det nødvendigt, at patienten og familien forstår og accepterer sygdommens karakter og baggrunden for behandlingen.

Med de medicinske behandlingsmuligheder, som i dag er til rådighed, kan det påregnes, at ca. 65% af alle med epilepsi kan opnå anfaldskontrol. Af de 35% med anfald vil en del i væsentlig grad være psykisk og socialt belastede af sygdommen. Medicinsk ubehandlelig epilepsi er forbundet med forsinket psykosocial udvikling, social stigmatisering, førtidspensionering og øget dødelighed som følge af anfald, pludselig uventet død og selvmord.

En mindre gruppe patienter, som ikke kan behandles tilfredsstillende med medicin, vil kunne opereres. I dag opereres kun få patienter (mellem 20-30 patienter om året), men kirurgisk behandling vil formentlig i stigende grad få en plads i behandlingen. Efter nyligt reviderede retningslinjer fra Sundhedsstyrelsen vil de fleste undersøgelser og operationer nu kunne foretages i Danmark, og nogle typer patienter vil således ikke som tidligere skulle henvises til udlandet for at blive opereret. Kirurgisk behandling kan vise sig at være en stor samfundsmæssig besparelse sammenlignet med et mangeårigt eller måske livslangt forbrug af antiepileptisk medicin. Det er vigtigt, at operation overvejes tidligt i forløbet, da patientens sociale og personlige stigmatisering kan være vanskelig at ændre efter mange år med svær epilepsi.

Epilepsidiagnosen er ofte forbundet med betydelige psykosociale konsekvenser. Er epilepsien medfødt eller startet i den tidlige barnealder, kan den medføre problemer i barnets udvikling, indlæring, selvtillid og selv-værd. Ofte er forældrene præget af angst og eventuel skyldfølelse og overbeskytter barnet. For større *børn* eller *voksne* patienter, der tidligere har været velfungerende i et normalt familiemønster og erhverv/uddannelsesforløb, kan nytillkommen epilepsi medføre psykiske problemer med angst og depression, tab af kørekort, arbejds-evne m.m.

En specialiseret, tværfaglig aktiv indsats kan medvirke til at forebygge psykologiske, psykiatriske og sociale følgetilstande og øge patientens livskvalitet. Etablering af tværfaglige behandlerteams kan sikre kvalificeret



information, let adgang til rådgivning og dermed højst mulig sikkerhed og tryghed for patienterne. Undersøgelser har vist, at næsten halvdelen af alle akutte indlæggelser af patienter med epilepsi skyldes medicinsvigt eller misforståelser omkring ordinationen af den medicinske behandling (4, 5).

## 1.2 Afgrænsning

Formålet med dette referenceprogram er via en systematisk gennemgang af litteraturen at fastslå evidensniveauet for diagnostik og behandling af patienter med epilepsi og på denne baggrund fremlægge anbefalinger for udredningsprocedurer og behandlingstiltag. Programmet omfatter generelle anbefalinger for både *børn* og *voksne*, og i de tilfælde, hvor studierne alene omfatter specielle aldersgrupper, er dette fremhævet.

Der er inden for de seneste 15 år sket en stor udvikling i behandling af epilepsi, og antallet af antiepileptika (AED) er i denne periode fordoblet. Det er et generelt problem ved anbefalingerne vedrørende de nyere AED, at der ofte ikke foreligger undersøgelser, der sammenligner effekten af de nyere AED, samt at der mangler undersøgelser af potentielle kroniske bivirkninger ved længere tids behandling.

Ved udarbejdelse af referenceprogrammet er der primært lagt vægt på at redegøre for, hvad der foreligger af evidens vedrørende de enkelte emner, og det har *ikke* været intentionen at udarbejde en form for lærebog i epileptologi. Der er medtaget emner og områder i referenceprogrammet, der ikke er fundet rimelig god evidens for, men som er fundet at være klinisk relevante og desuden hyppige problemstillinger.

## 1.3 Målgruppe

Målgruppen for referenceprogrammet er primært fagpersoner, der inden for den primære og sekundære sundhedssektor undersøger og behandler patienter med epilepsi, dvs. læger, plejepersonale og psykologer, men også ansatte inden for sundheds- og socialforvaltningen, politikere, patienter og pårørende til patienter med epilepsi kan have interesse i at læse programmet. Læsere, som ikke er sundhedsfagligt uddannede, henvises til ordlisten for forklaring af medicinske fagudtryk.

## 1.4 Dansk epilepsidatabase (EpiBase)

EpiBase er en offentligt ejet, landsdækkende database til kvalitetssikring af ambulante behandling af patienter med epilepsi i Danmark. EpiBase har været i drift siden april 1999 og refererer fagligt til Dansk Epilepsi Selskab. Hjemmesiden kan ses på [www.EpiBase.dk](http://www.EpiBase.dk).

Formålet med registreringen er at:

- Etablere et ensartet registreringsgrundlag med henblik på en koordineret indsats og samarbejde
- Sikre et relevant grundlag for kvalitetsudvikling vedrørende ambulante behandling af patienter med epilepsi i Danmark
- Vurdere og sikre kvalitet af behandling og ressourceforbrug på den enkelte afdeling
- Sammenligne kvalitet af behandling og ressourceforbrug afdelingerne imellem
- Vurdere effekten på kvalitet af behandling og ressourceforbrug af indførelse af nyere AED
- Belyse sociale forhold ved epilepsi
- Opsamle data med relevans for undersøgelse af og undervisning om epilepsi
- Danne baggrundsmateriale for medicinsk forskning og helsetjenesteforskning.

Det er en forudsætning for registrering i EpiBase, at der anvendes internationalt anerkendte diagnostiske principper. Registrering i EpiBase kræver en klassificering og præcisering af anfald og anfaldshyppighed og indebærer dermed et lægefagligt løft.

Der sker en stadig udbygning af EpiBase, og på indeværende tidspunkt er flere afdelinger under opkobling. Det er målet, at alle danske afdelinger, der foretager ambulante behandling af epilepsi, tilsluttes EpiBase.

## 1.5 Implementering

Anbefalingerne i referenceprogrammet bør som anden evidensbaseret faglig viden indgå i beslutningsgrundlagene for patientbehandlingen. Det er i sidste instans altid den enkelte læges eller sygeplejerskes eget ansvar at skønne, hvad der er rigtigt at gøre i en bestemt klinisk situation – ud fra erfaring, klinisk skøn og patientens ønsker.

Referenceprogrammet har ikke formel direktiv karakter og indeholder ikke nogen tidsfrist for implementering.

Der er indledt et samarbejde mellem EpiBase og det danske Nationale Indikatorprojekt med henblik på at udstede standarder og indikatorer ud fra referenceprogrammets anbefalinger, der kan bruges som redskaber i forhold til både den lokale og den nationale strategi for udredning og behandling af epilepsi.

## 2 Diagnostik og udredning

### 2.1 Klinisk diagnostik af anfald

Det er afgørende, at et epileptisk anfald altid opfattes som et neurologisk symptom og hos *børn* også som en forstyrrelse i hjernens udvikling. Epilepsi defineres som minimum to uprovokerede anfald med mere end 24 timers interval. Det første trin i udredningen af et muligt epileptisk anfald er derfor en udredning med henblik på, om der foreligger en akut behandlingskrævende sygdom. Først når dette er udelukket, kan man koncentrere sig om selve epilepsiudredningen.

Af patienter henvist til vurdering hos epilepsispecialist rapporteres ca. 1/3 at være fejldiagnosticeret (appendiks 3) (6, 7). Utilstrækkelig anamnese kan være en væsentlig årsag til dette. På den anden side kan epilepsidiagnosen stilles alene på de kliniske oplysninger hos 50-90% af patienter, som primært ses af en epilepsispecialist (6, 8).

Diagnosen epilepsi stilles på basis af anamnesticke oplysninger. Diagnosen stilles på basis af en kombination af anfaldsvist optrædende symptomer, en beskrivelse af anfaldene og omstændighederne omkring anfaldene. Brug af diagnostiske kriterier øger den diagnostiske enighed, men desværre indeholder International League Against Epilepsy's klassifikationer af anfald og epileptiske syndromer ikke diagnostiske kriterier (9). Årsagen til, at patienten kommer til læge, er oftest et generaliseret krampeanfald, men de fleste patienter med nyligt identificerede uprovokerede anfald har oplevet andre anfaldsfænomener før den episode, som fører til den første lægekontakt (9). Specielt vil oplysninger om tidligere absencer, myoklonier eller fokale anfald være af afgørende betydning for diagnosen. Derfor tilrådes det, at der anvendes en tjekliste med anfaldssymptomer, f.eks. (10):

Har *barnet* eller den *voksne* patient oplevet spontant opståede episoder med:

- Pludselige fald
- Ufrivillige spjættende bevægelser i vågen tilstand
- Anfald med tomt stirrende blik
- Uforklaret, ufrivillig vandladning i forbindelse med bevidsthedstab eller søvn
- Underlige episoder under søvn, f.eks. fald ud af sengen, spjættende bevægelser, automatiske handlinger
- Episoder med forvirret adfærd med nedsat opmærksomhed eller erindring?

Eller har *større børn* og *voksne* haft spontant opståede anfald med symptomer i form af:

- Opadstigende fornemmelse i maven
  - Deja-vu
  - Forudanelser
  - Frygt
  - Opstemthed eller nedtrykthed
  - Fremmedgørelse eller uvirkelighedsfornemmelse
  - Manglende evne til at forstå eller udtrykke sig i tale eller skrift
  - Forvirring eller hukommelsestab
  - Lugt-, smags-, syns- eller hørehallucinationer
  - Udfald af følesansen eller prikkende, sovende fornemmelser
  - Rysten eller lammelser?
- ✓ En detaljeret anfaldsbeskrivelse fra patienten og evt. vidner er den vigtigste information ved diagnosticering af epilepsi.
- D Ved udredning af epilepsisuspekterede anfaldsfænomener anbefales det at anvende en tjekliste ved anamneseoptagelsen (IV).
- D Brug af en tjekliste anbefales til at skelne mellem synkoper og epileptiske anfald (IV).
- ✓ Under epilepsiudredning bør differentialdiagnoser overvejes (appendiks 3).

I et prospektivt studie kunne man ved anvendelse af en tjekliste med anfaldsomstændigheder og symptomer på anfald stille diagnosen på de kliniske oplysninger hos 50% af patienterne (8). Der foreligger endvidere en undersøgelse, som belyser anamnesticke kriterier til skelnen mellem synkoper og epileptiske anfald med bevidsthedstab. En pointscore baseret på dette kunne i 94% af tilfældene korrekt skelne mellem epileptiske anfald og synkoper (11) (tabel 1).

**TABEL 1**

Spørgeskema til at vurdere, om der har været tale om synkoper eller epileptiske anfald

Spørgsmål til den voksne patient	Points (hvis ja)
Har du bidt dig i tungen i forbindelse med dine anfald?	2
Har du oplevet en fornemmelse af déjà-vu eller jamais-vu før dine anfald?	1
Kan dine tab af bevidsthed komme i forbindelse med følelsesmæssig stress?	1
Har nogen bemærket, at du drejer hovedet i forbindelse med anfald?	1
Har nogen bemærket, at du er ukontaktbar, indtager en usædvanlig stilling eller har rystende arme eller ben under dine anfald eller ikke er klar over, at du har haft anfald?	1
Har nogen bemærket, at du er forvirret efter anfald?	1
Har du haft tilfælde med nærbesvimelse?	-2
Har du haft tilfælde med svedudbrud før dine anfald?	-2
Kommer dine anfald i forbindelse med, at du har siddet eller stået i længere tid?	-2

Tabellen er oversat af arbejdsgruppen fra (11) og er ikke valideret i Danmark.  
Patienten har epileptiske anfald, hvis scoren er  $\geq 1$ , og synkope, hvis scoren er  $< 1$ .

Differentialdiagnosen over for psykogene non-epileptiske anfald er betydelig mere kompleks. Diagnosen stilles på basis af anamnesticke forhold, observation af anfald, gentagne normale EEG'er og evt. video-EEG (12, (3)). Et vigtigt element er anfaldssemiologien. Der foreligger ikke et enkelt symptom, som skelner mellem epileptiske anfald og psykogene anfald, selv om observation af lukkede øjne under anfaldet formentlig er det mest specifikke symptom på psykogene anfald.

I tabel 2 er anført nogle differentialdiagnostiske markører, der kan være værdifulde ved udredning af epilepsi (10):

**TABEL 2**

Differentialdiagnostiske markører

	Epileptiske anfald	Psykogene non-epileptiske anfald
Anfaldsudløsende situationer/ omstændigheder	Sjældent	Hyppigt følelsesrelateret
Alene eller sovende	Almindeligt	Ses
Start	Oftest pludselig	Kan være over minutter
Aura	Stereotyp	Angst, panik
Tale	Råb, grynt, mumlen, stereotypi	Variert, ofte uforståelig
Bevægelser	Atoniske, toniske, kloniske, små spjæt	Asynkrone, fægten, opistotonus
Skader	Tungebid, fald Vold (ikke målrettet)	Bid i tunge, kind, læber, hænder, kaster sig til jorden Vold kan være målrettet
Bevidsthed	Afhængigt af anfaldstype	Variabel, svarer ofte ikke til anfaldstypen
Respons på stimuli	Intet ved generaliseret tonisk-klonisk anfald, kan reagere ved komplekst fokalt anfald eller postiktalt	Reagerer ofte, påvirker længden af anfald
Inkontinens	Hyppig	Ses
Varighed	Få minutter	Kan være langvarigt
Opvågning	Afhængigt af anfaldstype, kan være langvarig	Kan være meget hurtig eller meget langvarig

Tabellen er oversat af arbejdsgruppen fra (10) og er ikke valideret i Danmark, men kan være værdifuld ved udredning.

- ✓ Ofte kan patienten selv kun give begrænsede oplysninger om anfaldenes forløb. Det er derfor essentielt at få beskrivelse fra evt. vidner.

Imidlertid kan vidners beskrivelse af anfald være upålidelige. En undersøgelse, hvor pårørende til epilepsipatienter skulle beskrive anfald optaget på video, viste en høj hyppighed af ukorrekte beskrivelser, særligt hvad angik konvulsive og postiktale fænomener (14). De patienter, hvis diagnose blev ændret efter indlæggelse, havde særligt hyppigt ukorrekt beskrevet anfald.

For at øge den diagnostiske specificitet kan det strukturerede interview og den kliniske undersøgelse suppleres med videooptagelser af anfald. Litteraturen herom er dog sparsom.

D Videooptagelse af anfald kan anvendes som supplerende diagnostisk værktøj hos patienter med mistanke om epilepsi (IV).

I mange tilfælde er de foreliggende oplysninger utilstrækkelige til at stille en sikker diagnose. Det er i de situationer vigtigt at fortsætte undersøgelserne og observationerne, herunder specielt en regelmæssig revurdering af anfaldsbeskrivelsen (15).

✓ Ved usikkerhed om diagnosen bør udredning og revurdering af anfald fortsætte, evt. på mere specialiseret afdeling.

## 2.2 EEG-udredning

EEG er en essentiel paraklinisk undersøgelse i forbindelse med udredning af epilepsisuspekterede anfaldsfænomener. Den er ufarlig, billig og non-invasiv. Tolkningen af EEG er imidlertid – ikke mindst hos *børn* – ofte vanskelig, og i mange situationer er fundene til begrænset hjælp for klinikerens.

De fleste patienter kan udredes med interiktalt EEG. Hos patienter med hyppige og uafklarede anfaldsfænomener er det ofte nødvendigt at supplere med langtids-video-EEG (se nedenfor) med henblik på at registrere anfald.

### 2.2.1 Standard-EEG

Ved et standard-EEG forstås et EEG hos en vågen, afslappet person. Som regel omfatter undersøgelsen tillige hyperventilation og fotostimulation.

Sensitiviteten af EEG ved epilepsi er belyst i en lang række undersøgelser. De fleste er dog retrospektive og omhandler både *børn* og *voksne*. I alle undersøgelser på nær én var guldstandard klinikerens anamnesticke diagnose (8, 16-20). Kun én undersøgelse tester både klinik og EEG hver for sig (8). Den diagnostiske sensitivitet for EEG ved epilepsi angives mellem 50 og 65%, hvis første EEG optages inden for 24 timer efter anfald, og hvis man ved initialt negativt fund gentager med søvnkurve (se nedenfor).

Epileptiform aktivitet er påvist hos 0,5% af selekterede *voksne* (militære flyveaspiranter) (21), hos 4% af skolebørn (22) og hos 3-4% af voksne patienter med neurologiske eller psykiatriske lidelser uden epilepsi (23, 24).

C Som hovedregel foretages EEG ved udredning af epilepsisuspekterede anfald/episoder (III).

Såfremt første EEG ikke viser epileptiform aktivitet, må man gentage undersøgelsen. Der er dog ikke enighed om antallet af nødvendige undersøgelser. I nogle ældre, men store opgørelser, er det fundet, at 73-92% af patienter med epilepsi har epileptiform aktivitet i EEG ved gentagne EEG'er (*voksne og teenagere*) (18, 19, 25, 26). Hos patienter med epilepsi eller epileptiform aktivitet har man ved fem eller seks gentagne EEG'er fundet epileptiform aktivitet i EEG hos 97% (18, 25). Der kan dog være forskelle, alt efter hvilken form for epilepsi der undersøges (26). Hos *børn* er det dog i mindre grad antallet af EEG, der er afgørende for, hvornår man kan ophøre med yderligere EEG-undersøgelser, men mere sygdommens varighed, idet der kan tilkomme forandringer i EEG efter nogle års sygdom. Genundersøgelse senere i forløbet kan således blive aktuel.

Der er ikke fundet studier, der undersøger hyppigheden af epileptiform aktivitet hos patienter, der fik stillet diagnosen epilepsi (uafhængigt af EEG) versus patienter, hvor diagnosen ikke kunne bekræftes.

### 2.2.2 Søvn-EEG

Hvis standard-EEG ikke er diagnostisk konklusivt, bør der som næste skridt udføres et søvn-EEG. Søvn-EEG kan give yderligere diagnostisk information hos 1/3 af patienterne (8, 16, 27, 28). Det ene studie viste, at EEG efter søvndeprivation og medikamentelt induceret søvn ikke adskilte sig signifikant hos patienter med partiel epilepsi (27).

Hvis de første fem EEG'er inkl. søvn-EEG er normale, er risikoen for at overse epileptiform aktivitet hos voksne minimal, dvs. mindre end ca. 5%.

Der er ingen sikker evidens for, hvilket stof der er bedst egnet til medikamentelt induceret søvn.

- C Er det første EEG i forbindelse med udredning for epilepsi uden epileptiform aktivitet, suppleres med søvn-EEG (III).

### 2.2.3 EEG ved klassifikation af epilepsitype

Værdien af EEG til at afklare klassifikationen mellem de diagnostiske hovedgrupper 1) partiel epilepsi, 2) generaliseret epilepsi, og 3) uklassificerbar epilepsi er undersøgt i en stor kohorteundersøgelse med 300 patienter undersøgt to gange med EEG (8). Andelen af diagnosticerede patienter steg fra 47% til 77%, når den kliniske undersøgelse blev suppleret med EEG, og yderligere til 92% i gruppen med primær generaliseret epilepsi (8).

- C Standard-EEG og søvn-EEG er essentielle i epilepsisyndromdiagnostik (III).

### 2.2.4 Langtids-video-EEG-monitorering

Langtids-video-EEG-monitorering (V-EEG) har til formål at registrere kliniske manifestationer (video) og EEG ved anfald. Dette er særligt velegnet til at vurdere, hvorvidt en patient har epileptiske eller non-epileptiske anfald. Der er dog kun få studier, der omhandler dette (29-31).

De foreliggende studier finder, at der kan stilles en diagnose hos 70-80% af patienter med uafklarede anfald, når de gennemgår V-EEG.

- C Patienter med hyppige og uafklarede *epilepsi-suspekter* anfaldepisoder kan tilbydes anfaldsoptagelse med langtids-video-EEG med henblik på diagnose (III).

### 2.2.5 EEG på specielle indikationer

#### EEG ved status epilepticus

Generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus er sædvanligvis en klinisk diagnose, og behandling bør ikke afvente bekræftelse ved EEG. I behandlingsundersøgelser bruges EEG imidlertid til bekræftelse af, at behandlingen har været vellykket (32). Der foreligger ikke undersøgelser af, om denne bekræftelse har betydning for prognosen på længere sigt.

I de tilfælde hvor patienten efter en konvulsiv status ikke genvinder fuld bevidsthed, eller hos patienter med påvirket bevidsthed af ukendt årsag er iktale forandringer i EEG grundlæggende for diagnosen non-konvulsiv status. I et veludført prospektivt studie af 111 status epilepticus var EEG-undersøgelsen essentiel for diagnosen i 4% af tilfældene (33). Efter ophør af konvulsiv status havde mere end 14% fortsat status vurderet på EEG, men uden kliniske tegn bortset fra koma (34). Hvorvidt EEG-monitoreret behandling efter overstået klinisk statusbedrer prognosen vides ikke.

Ved non-konvulsiv status har evidensvurdering ingen mening, da diagnosen stilles på basis af EEG og klinik.

- D Hos patienter, der efter behandling af status epilepticus ikke er i tydelig opvågning, og hos fortsat komatøse patienter skal der foretages EEG for at vurdere, om der fortsat er epileptisk anfaldsaktivitet (IV).

- ✓ Ved klinisk mistanke om non-konvulsiv status epilepticus skal der foretages EEG.

#### EEG ved tab af neuropsykologiske og motoriske færdigheder

Nogle *børn* med en let behandlet og som regel partiel epilepsi kan over nogle måneder tabe kognitive, motoriske og/eller sproglige færdigheder og udvikle adfærdsproblemer i form af opmærksomhedsforstyrrelser, uhammet eller autismlignende adfærd. Hvis disse tab kan påvises ved en børneneuropsykologisk undersøgelse, og tabene i øvrigt ikke kan forklares som følge af en epileptisk syndromdiagnose, kan der være tale om »continuous spike-waves during slow-wave sleep« (CSWS). Diagnosen bekræftes ved søvn-EEG, der viser kontinuerlige spike-wave-komplekser i stadium III- og IV-søvn. CSWS udgør fra 0,2 til 0,5% af børneepilepsierne (35).

- ✓ Hos børn med tab af færdigheder foretages søvn-EEG med henblik på at undersøge for CSWS.

### EEG ved feberkræmper hos børn

Der er ikke fundet korrelation mellem EEG og senere udvikling af epilepsi hos børn med feberkræmper (36).

C EEG er ikke indiceret ved feberkræmper hos børn (III).

### EEG ved uspecificerede bevidsthedstab

Patienter med en eller flere episoder med bevidsthedstab henvises ofte til neurolog med henblik på udredning og diagnostik. Listen over mulige årsager til bevidsthedstab er lang (jf. appendiks 3), men der foreligger kun meget få studier, som sammenligner værdien af forskellige undersøgelsesmetoder. Kun ét studie vurderer brugbarheden af EEG til at støtte epilepsidiagnosen hos patienter med bevidsthedstab. Konklusionen i dette studie er, at EEG er en sensitiv undersøgelse, hvis man mistænker epilepsi, ellers er den stort set værdiløs (37).

C Ved bevidsthedstab, der klinisk vurderes til at være en synkope, er der ikke indikation for at foretage EEG (III).

## 2.3 Billeddannelse ved epilepsi

Valg af billeddiagnostisk metode afhænger af omstændighederne, patientens alder og eventuelle kontraindikationer. I udredningen af epilepsi benyttes primært cerebral magnetisk resonans-scanning (MR) og computertomografisk scanning (CT).

Forandringer ved billeddiagnostiske undersøgelser findes primært hos patienter med symptomatisk fokal epilepsi, sjældnere ved idiopatisk generaliseret og fokal, eks. Rolandisk, epilepsi (8, 38-41). Hvis en klinisk mistanke om idiopatisk generaliseret epilepsi bekræftes med EEG, kan billeddiagnostik derfor udelades.

### 2.3.1 Billeddiagnostik efter første anfald

Hos spædbørn med åbentstående fontanelle (<6 mdr.) kan ultralydsscanning (UL) være en mulighed, hvis den beherskes. I så fald er den nem og billig at udføre i forhold til andre metoder (42).

Hos *børn* kan der ved CT-scanning af cerebrum påvises en fokal strukturel forandring hos 8% (6-11%) (43). Det er imidlertid kun 1%, som kræver umiddelbar intervention (44). Tilstedeværelsen af prædisponerende faktorer og fokale anfald hos børn under 33 måneder øger sandsynligheden for klinisk relevante fund ved undersøgelsen. Blandt 27 børn, som fik foretaget både CT- og MR-scanning, ændrede MR-scanningen i otte tilfælde diagnosen, der var stillet ved CT-scanning (44).

Hos *voksne* kan der ved CT-scanning påvises en fokal strukturel forandring hos 34%, hvoraf forandringerne har betydning for patientens behandling hos halvdelen (38). Hos halvdelen af de patienter hvor man fandt en strukturel forandring var der ingen neurologiske udfald (38). Blandt 28 patienter, hvor elektiv MR-scanning viste en forandring, havde en forudgående CT-scanning kun vist dette hos de 12 (8). Hvis det drejer sig om et fokalt anfald, eller hvis der er mistanke om tilgrundliggende lidelse, vil MR-scanning være at foretrække pga. den højere sensitivitet og specificitet, med mindre den kliniske tilstand i øvrigt indicerer akut CT-scanning. CT-scanning kan dog påvise forkalkninger, der ikke ses på MR-scanning, hvilket kan have betydning ved f.eks. tuberøs sklerose og nogle kalkdannende tumorer.

C Ved ukompliceret idiopatisk generaliseret og idiopatisk fokal epilepsi (f.eks. Rolandisk) er der ikke indikation for cerebral billeddiagnostik (III).

C Ved fokale eller ved uafklarede epileptiske anfald anbefales elektiv MR-scanning (III).

B MR-scanning er mere følsom end CT-scanning til påvisning af strukturelle forandringer ved epilepsi (IIb).

D MR foretrækkes men kan erstattes af CT-scanning i den akutte neurologiske udredning, eller hvis MR-scanning er kontraindiceret (IV).

### 2.3.2 Specialiseret MR

MR-scanning er standard som billeddiagnostisk undersøgelse af patienter med epilepsi (8, 45). MR-scanning udført med henblik på vurdering af behandlingsresistent epilepsi kræver en specialiseret protokol og ekspertise (41, 46-54). Med MR-scanning kan der påvises forandringer som små tumorer og små kortikale dysplasier,

som ikke kan påvises med CT-scanning (8, 54). Ved mistanke om mesial temporalsklerose som årsag til temporallapsepilepsi kan MR-scanning med hippocampusvolumetri vise hippocampusatrofi (55). Når undersøgelsen er udført korrekt med tynde snit vinkelret på hippocampi, kan man kun med rimelig sikkerhed visuelt diagnosticere tilstanden såfremt den er énsidig uden brug af en egentlig volumenmåling (56). Regelret volumetri kan bekræfte fundene ved såvel énsidig som dobbeltsidige forandringer (45, 57).

Et supplement eller alternativ er relaxometri (=T2-måling), hvor der måles forhøjede værdier ved neurontab med sekundær gliose i hippocampus ved mesial temporalsklerose. Metoden er velegnet til påvisning af bilaterale forandringer (58).

B Ved behandlingsresistent fokal epilepsi bør det overvejes at udføre MR-scanning efter specialiseret protokol (IIb).

## 2.4 Neuropsykologisk undersøgelse

I Danmark er der generel enighed om, at en neuropsykologisk undersøgelse af *børn* med epilepsi, der har udviklingsmæssige problemer, er vigtig i forhold til vurdering af prognose og rådgivning og vejledning af pårørende og pædagogisk personale.

Der er ikke fundet litteratur, der direkte har som mål at undersøge den børneneuropsykologiske undersøgelses betydning for at stille en korrekt epilepsisyndromdiagnose. Men ved nogle børneepilepsisyndromer indgår der neuropsykiatriske/neuropsykologiske problemer som en del af syndromet, og en neuropsykologisk undersøgelse kan derfor bidrage til diagnosen. Det drejer sig fortrinsvis om encephalopatiser, CSWS, Lennox-Gastauts syndrom og myoklon astatisk epilepsi (35).

- ✓ Det anbefales at udføre neuropsykologisk undersøgelse ved skoleproblemer, tab af færdigheder eller ved mistanke om udviklingsmæssige forstyrrelser hos *børn* med epilepsi.
- ✓ Hvor der er mistanke om kognitive forstyrrelser, foreslås en neuropsykologisk vurdering som udgangspunkt for rådgivning om erhverv og uddannelse.
- ✓ Neuropsykologisk undersøgelse indgår i udredningsprogrammet til kirurgisk behandling af epilepsi.

## 2.5 Kromosom- og neurometaboliske undersøgelser hos børn

Der er ikke fundet litteratur, som specifikt beskæftiger sig med genetisk og metabolisk udredning ved epilepsi. Der findes nylige oversigtsartikler om gener og epilepsi (59, 60) samt genetisk betingede hjernemalformationer (61). Det fremgår heraf, at der kendes omkring 15 gener af betydning for idiopatisk epilepsi. De fleste er ionkanal-gener, men de er kun ansvarlige for få sjældne, familiære tilfælde. For øjeblikket er gentestning for idiopatisk epilepsi stort set kun relevant i forskningsmæssig sammenhæng.

For strukturelle hjerneafvigelse kendes der 5-10 gener, f.eks. gener for lissencephali samt gener for tuberøs sclerose. Der er udviklet diagnostik til klinisk brug (61).

- ✓ Det anbefales, at børn med påviste hjernemalformationer får foretaget kromosomanalyse og eventuelt supplerende specialanalyser (FISH, molekulærgenetisk) afhængigt af klinik.

En oversigtsartikel om genetisk udredning af børn med general udviklingshæmning (62) konkluderer at:

- C Rutinemæssig metabolisk testning er ikke indiceret (III).
- C Rutinemæssig cytogenetisk analyse (kromosomanalyse) samt fragilt X-molekulærgenetisk analyse er indiceret (III).
- C Yderligere analyser (subtelomerscreening m.m.) bør overvejes på basis af klinik (III).
- ✓ Hos piger kan udredning for Retts syndrom overvejes.



## 3 Behandling af epilepsi

### 3.1 Varetagelse af behandlingen

#### 3.1.1 Lægefaglige opgaver

Betydningen af lægelig subspecialisering inden for epilepsibehandling er ufuldstændigt belyst. Et nyligt Cochrane-review fandt ingen relevante kliniske studier, der sammenligner specialiserede epilepsiambulatorier med ikke-subspecialiserede neurologiske klinikker (63).

Flere studier har dog vist, at når læger med epileptologisk ekspertise reevaluerer diagnosen hos patienter, der ikke responderer på medicinsk behandling, findes op til 1/3 at være fejldiagnosticerede (7). Opgørelser fra tertiære centre peger på, at en specialiseret reevaluering af epilepsipatienter hyppigt medfører ændring af diagnose og behandling hos både børn og voksne (64, 65).

Ud over Epilepsihospitalet i Dianalund er der på flere neurologiske afdelinger etableret epilepsiklinikker. Disse enheder tilbyder epilepsipatienterne kontakt til læger og sygeplejersker med ekspertise i epilepsi, mulighed for indlæggelse og mulighed for supplerende specialiserede undersøgelser, herunder video-EEG. Herudover spiller disse enheder en vigtig rolle, hvad angår uddannelse og forskning.

- ✓ Patienter med behandlingsresistente anfald, eller hos hvem der er tvivl om epilepsidiagnosen, anbefales vurderet af en læge med epileptologisk ekspertise.

#### 3.1.2 Sygeplejefaglige opgaver

Ved flere neurologiske og pædiatriske ambulatorier har man ansat sygeplejersker med særligt kendskab til epilepsi. Videreuddannelse af epilepsisygeplejersker på diplomniveau er under planlægning.

Et Cochrane-review konkluderer, at ingen studier af høj kvalitet beskriver værdien af en epilepsisygeplejerske (66). En oversigtsartikel har vist, at epilepsisygeplejersker kan forbedre patienternes informationsniveau og øge compliance i forhold til den medicinske behandling (67).

Epilepsisygeplejersker har desuden været forbundet med en reduktion af indlæggelsestiden, større tilfredshed hos patienterne (68), mere kontinuitet i behandlingen (66) samt bedre råd og støtte særligt angående sociale behov og livsstil (69-71).

Hos *børn* kan negative sociale konsekvenser af epilepsi reduceres gennem øget information og undervisning givet af epilepsisygeplejersker (72).

Epilepsisygeplejersker kan indgå som undervisere af patienter, pårørende og personale i bofællesskaber og institutioner med henblik på at forbedre viden om epilepsi, øge kvaliteten i plejen og bedre livskvaliteten for patienterne (69).

Epilepsisygeplejersker er en del af det tværfaglige team (73).

Sammenfattende kan epilepsisygeplejerskens opgaver således indeholde:

- Opdatering af information og råd til patient, familie og behandlere.
- Støtte til og bindeled mellem familie, skole, arbejdsplads og institution.
- Er kontaktperson for patient og familie.
- Medvirken til implementering af god praksis i plejen.
- Uddannelse af andet plejepersonale.
- Specialistfunktion ved epilepsikirurgi, ketogen diæt og vagusstimulation.

- ✓D Epilepsipatienter kan have gavn af kontakt med en epilepsisygeplejerske (IV).

## 3.2 Information til patienter med nydiagnosticeret epilepsi

Epilepsi medfører ofte behov for årelang, og i nogle tilfælde livslang, medicinsk behandling. Anfaldene og evt. deraf følgende kognitive problemer samt bivirkninger ved behandlingen kan have indflydelse på skolegang, uddannelse, jobvalg, kørekort, familieplanlægning m.m. (74).

En oversigtsartikel viser, at der er behov for information og individuel rådgivning af patienter og pårørende (67). Informationsbehovet omfatter viden om årsagen til epilepsi og effekt og potentielt farlige situationer potentielt farlige situationer (75, 76). Patienterne ønsker større kontrol over og meningsfuldhed i deres liv (77).

Den måde, informationen gives på, er lige så vigtig som kvaliteten af indholdet. Både *børn* og deres forældre har behov for tilpasset information, og det gælder, hvad enten det er barnet eller én af forældrene, der har epilepsi (78). Accept af diagnosen er generelt mere problematisk for unge og yngre end for ældre patienter (79).

For at sikre forståelsen kan informationen gentages ved flere forskellige lejligheder. Mange patienter foretrækker at tale uddybende med en epilepsisygeplejerske eller en anden person, f.eks. fra en patientforening, som de føler sig trygge ved. Et studie konkluderede, at informationen skulle afpasses patientens forståelse og tage højde for sociokulturelle sammenhænge (67).

D Information gentages for at sikre forståelse (IV).

D Den mundtlige information suppleres med skriftlig information, video eller andet, idet der tages højde for sociokulturelle forskelle (IV).

✓ Det anbefales, at alle patienter oplyses om, hvor de kan få yderligere information og støtte vedrørende epilepsi (appendiks 1).

✓ Det anbefales at bruge en tjekliste ved information til patienter, familie og behandlere (appendiks 2).

## 3.3 Medicinsk behandling

### 3.3.1 Iværksættelse af behandling

Det kan være vanskeligt at tage beslutning om, hvornår en forebyggende medicinsk behandling skal iværksættes, når diagnosen epilepsi er stillet. Denne beslutning bør tages i samråd med patienten/familien. Det er en forudsætning for at opnå fuld compliance og dermed den bedst mulige behandlingseffekt, at patienten er grundigt informeret og helt indforstået med behandlingen.

#### Indikation og praktisk håndtering af profylaktisk behandling

Beslutningen om iværksættelse af behandling med AED afhænger af risikoen for yderligere anfald. Da epilepsi er karakteriseret ved gentagne uprovokerede anfald, er profylaktisk behandling almindeligvis ikke indiceret før tidligst efter andet anfald. Et RCT, som inkluderede både *børn* og *voksne*, har vist, at profylaktisk AED-behandling efter første uprovokerede anfald nedsætter risikoen for anfaldsrecidiv, mens halvdelen af dem, som ikke fik behandling, aldrig fik yderligere anfald (80). Man fandt tillige, at langtidsprognosen var uafhængig af, om der var startet behandling efter første eller andet anfald. Risikoen for gentagne anfald er størst, hvis patienten har neurologisk udfald (81, 82), epileptiform aktivitet på EEG, eller hvis der har været tale om et partielt anfald (83).

#### Børn

Ved beslutning om start af behandling efter første anfald skal behandlingsgevinsten vurderes i relation til akutte og kroniske bivirkninger (se afsnit 3.3.3 om bivirkninger) samt den psykiske og sociale stigmatisering, som forbindes med epilepsidiagnosen. Flere deskriptive studier hos *børn* har vist, at der ikke er forskel på langtidsprognosen, hvad enten man starter behandling efter det andet eller op til det niende epileptiske anfald (84, 85).

## Voksne

Hos ældre, der debuterer med første anfald inden for to år efter, at de har haft apopleksi, er der ofte tradition for at starte behandling. Der foreligger dog ingen kontrollerede undersøgelser, der dokumenterer nødvendigheden heraf. Imidlertid er der hos denne patientgruppe en kendt strukturel cerebral skade, hvilket øger risikoen for yderligere anfald. Dette, sammenholdt med at ældre ofte er en sårbar gruppe med større sandsynlighed for traumer i forbindelse med anfald, gør, at man ofte vælger at behandle efter første episode.

- C Iværksættelse af antiepileptisk behandling er almindeligvis ikke indiceret før tidligst efter andet anfald, men påbegyndes i øvrigt efter vurdering af recidivrisiko, langtidsprognose og epilepsisyndrom (III-IV).

### Profylaktisk behandling efter hovedtraume

En Cochrane-analyse har vist, at AED givet efter et svært hovedtraume er effektivt til at forebygge anfald inden for den første uge efter traumat, men tidlig behandling eller langtidsprofylakse reducerer ikke mortaliteten eller risikoen for senere udvikling af epilepsi (86).

- A Langtidsprofylaktisk AED-behandling efter hovedtraume er ikke indiceret (Ia).

### Principper for dosering

Der er ingen evidensbaserede undersøgelser, som belyser, hvor hurtigt AED kan introduceres. Der er dog evidens for, at visse AED (eksempelvis lamotrigin) skal introduceres langsomt af hensyn til risikoen for allergisk udslæt. Et generelt anerkendt princip er imidlertid at starte med lavest mulige dosis og øge langsomt til lavest mulige effektive dosis. Ved behandling med topiramamat er der erfaring for, at kognitive og adfærdsproblemer optræder sjældnere, hvis man optrapper langsomt over seks uger, end hvis man introducerer stoffet hurtigt (87).

### Valg af AED

Ved valg af AED til den enkelte patient lægges der afgørende vægt på præparatets effekt overfor anfaldstypen eller det epileptiske syndrom samt på præparatets bivirkningsprofil. Andre faktorer af betydning for valget er, om der er tale om et barn eller en kvinde i fødegygning alder, mulig co-morbiditet og eventuelle kontraindikationer mht. det enkelte præparat. I nogle tilfælde vil præparatets farmakokinetik kunne være af afgørende betydning.

Siden slutningen af 1980'erne er otte nye AED blevet registreret på det danske marked. Præparaterne opdeles traditionelt i ældre og nyere AED:

Ældre AED	Nyere AED
Phenobarbital <sup>#</sup>	Oxcarbazepin <sup>#</sup>
Phenytoin <sup>#</sup>	Vigabatrin <sup>#</sup>
Ethosuximid <sup>#</sup>	Lamotrigin <sup>#</sup>
Carbamazepin <sup>#</sup>	Gabapentin <sup>#</sup>
Valproat <sup>#</sup>	Tiagabin
Clonazepam	Topiramamat <sup>#</sup>
Clobazam	Levetiracetam
	Pregabalin

<sup>#</sup> Registreret til monoterapi i Danmark.

De nyere AED (se ovenfor) er primært blevet anvendt som tillægsbehandling til patienter med medicinsk intractabel partiel epilepsi og alle fundet effektive. Der foreligger RCT-undersøgelser blandt *børn* af lamotrigin, oxcarbazepin, topiramamat, vigabatrin og gabapentin, hvor alle undersøgelser viser signifikant anfaldsreducerende effekt ved tillæg af et af ovenstående præparater til barnets sædvanlige behandling (88, 89-92). Derudover foreligger der et åbent studie om levetiracetam (93).

Der foreligger ikke kontrollerede studier, der sammenligner effekten af de nyere AED som tillægsbehandling. En oversigtsartikel med metaanalyser baseret på otte RCT, hvor der både indgår *børn* og *voksne*, har afprøvet ni nyere og ældre AED mod hinanden (94). Konklusionen er tilsvarende, at oxcarbazepin, lamotrigin, topiramamat, clobazam, valproat, carbamazepin, phenobarbital, phenytoin og vigabatrin alle er ligeværdige med hensyn til effekt på anfaldshyppighed ved nydiagnostiserede partielle og generaliserede krampeanfald. Undersøgelserne tyder samtidig på, at de nyere AED generelt har færre bivirkninger end de ældre. Bivirkningsprofilerne er meget forskellige for de enkelte præparater. Der findes ingen langtidsundersøgelser over livskvalitet og kognitiv

udvikling i disse studier. For de nyere medikamenters vedkommende er oplysninger om langtidsbivirkninger sparsomme. Phenobarbital, phenytoin, og vigabatrin har mange bivirkninger og kan ikke anbefales som førstevalgspræparat (se afsnit 3.3.3 om bivirkninger). På grund af synsfeltsdefekter associeret med vigabatrin anbefales det kun at anvende dette ved alvorlige fokale epilepsier (95).

✓D Ved valg af AED skal bivirkningsprofiler, interaktioner, anfaldstype og epilepsisyndrom tages i betragtning (IV).

Valg af AED er undersøgt i flere kohorteundersøgelser og i mindre serier, men der foreligger kun få randomiserede undersøgelser. I en del studier indgår *børn* kun som undergruppe.

Der findes adskillige RCT om nydiagnosticeret epilepsi hos *børn*, som sammenligner carbamazepin, valproat, clobazam, phenytoin, phenobarbital, oxcarbazepin, lamotrigin og topiramet. Populationerne bestod af *børn* med generaliserede tonisk-kloniske anfald, oftest uden andre anfaldstyper og uden egentlig opdeling i syndromundergrupper. Der fandtes ingen forskel på effekten af de forskellige præparater (94, 96-101).

A Ved nyopstået epilepsi hos *børn* med generaliserede tonisk-kloniske anfald, hvor syndromklassifikation ikke er mulig, kan carbamazepin, clobazam, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramet og valproat (*listet i alfabetisk rækkefølge*) vælges under hensyntagen til præparaternes bivirkningsprofil (Ib).

Der findes kun enkelte randomiserede, kontrollerede studier af populationer, hvor der er foretaget en egentlig syndromklassifikation (102) bortset fra lokaliseret epilepsi med og uden sekundære generaliserede anfald. Da visse AED kan fremprovokere anfald ved bestemte epilepsisyndromer (carbamazepin og oxcarbazepin ved juvenil myoklon epilepsi og børneabsenceepilepsi (CAE); lamotrigin, vigabatrin og tiagabin kan fremkalde absencer og myoklonier ved bestemte syndromer) (103, 104-108), anbefales valget af AED at afhænge af epilepsisyndromet (109).

✓D Når syndromklassifikation er mulig, baseres behandlingsvalget på denne (IV).

### 3.3.2 Behandling af forskellige epilepsityper

#### 3.3.2.1 Primært generaliseret epilepsi

Der er generelt kun få studier, der fokuserer på primært generaliserede anfald. I de første originale kliniske ikke-kontrollerede studier af valproat ved generaliseret epilepsi fandtes en stor procentdel af patienterne at opnå anfaldsfrihed (110, 111). Disse studier er aldrig efterprøvet. I et systematisk review er inkluderet ét studie, der sammenligner valproat med phenytoin ved primært generaliserede tonisk-kloniske anfald. Man fandt en tendens i retning af, at valproat efter seks måneder var mest effektiv, idet 64% i denne behandling var anfaldsfri mod 53% i phenytoingruppen (112). En metaanalyse kunne dog ikke påvise forskel i effektiviteten af henholdsvis valproat og phenytoin ved behandling af primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (113). Alligevel er det dog den kliniske opfattelse, at valproat er førstevalgspræparat ved behandling af primær generaliseret epilepsi, ikke mindst da carbamazepin kan forværre andre primært generaliserede anfald (114).

Det konkluderes i et Cochrane-review (115), at den manglende evidens for, at valproat er mere effektiv til behandling af primært generaliserede tonisk-klonisk krampeanfald, kan skyldes, at de tilgrundliggende studier ikke har anvendt en tilstrækkelig sikker epilepsiklassifikation. Flere af studierne er startet inden indførelsen af det nye klassifikationssystem i 1989 (116).

Foruden valproat er også lamotrigin og topiramet effektive ved primær generaliseret epilepsi både til tillægsbehandling og til monoterapi (117-119). Der findes ingen kontrollerede studier af lamotrigin ved nydiagnosticeret generaliseret epilepsi. Derimod foreligger der en lang række ukontrollerede add-on-studier af lamotrigin til behandling af generaliseret epilepsi, der viser god effekt (120, 121). Et multicenter-RCT-studie viste, at topiramet i monoterapi var lige så effektivt som valproat til behandling af primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (101). Studiet inkluderede kun *voksne*.

I et retrospektivt studie, hvor 15% af patienterne var *børn*, sammenlignede man muligheden for at opnå anfaldsfrihed ved idiopatisk generaliseret epilepsi under behandling med henholdsvis valproat, lamotrigin og topiramet i monoterapi. Over 50% var helt uden anfald under valproatbehandling, mens samme grad af anfaldskontrol kun blev opnået hos 17% under lamotriginbehandling og hos 35% under topirametbehandling (122). Ganske små serier har peget på, at også levetiracetam er effektivt ved primært generaliserede tonisk-kloniske anfald (123).

Myoklonier indgår vanligvis som én af flere anfaldstyper ved forskellige epileptiske syndromer. Ingen større kontrollerede studier har specifikt fokuseret på myoklonier ved vurdering af effekten af de forskellige AED, og der eksisterer ingen sammenlignende undersøgelser. En systematisk oversigtsartikel (124) gennemgår forskellige behandlingsstrategier ved epileptiske syndromer, hvor myoklonier indgår. Valproat, topiramamat, lamotrigin og clonazepam er de mest anvendte præparater, men også levetiracetam, piracetam og zonisamid er anvendelige præparater.

Lamotrigin kan ligesom en række andre AED (phenytoin, carbamazepin, vigabatrin, tiagabin og gabapentin) i nogle tilfælde forværre myoklonier (125, 126). Levetiracetam og topiramamat har ikke vist tegn på at kunne fremprovokere absencer eller myoklonier. Begge præparater er dog så nye, at mulige langtidsbivirkninger, herunder i børns vækstfase, endnu ikke kan siges at være tilstrækkeligt klarlagt.

A Valproat, lamotrigin og topiramamat er effektive til behandling af idiopatisk generaliserede anfald (Ib).

C Ved primær generaliseret epilepsi hos *børn* er valproat og lamotrigin førstevalgspræparater (III-IV).

### 3.3.2.2 Fokal epilepsi

Flere Cochrane-review baseret på monoterapi-studier af behandling af partielle og generaliserede tonisk-kloniske anfald har ikke kunnet påvise forskel i effektiviteten mellem phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og valproat (127-130). En metaanalyse har dog vist en tendens i retning af, at carbamazepin var mere effektiv end valproat til behandling af anfald med partiel indledning (113).

Der findes kun ét placebokontrolleret studie af Rolandisk epilepsi, hvor man fandt, at sultiam er effektivt til anfaldsreduktion (131). Der foreligger kasuistiske meddelelser om, at carbamazepin, lamotrigin og oxcarbazepin kan forværre Rolandisk epilepsi (132).

A Ved fokal epilepsi kan carbamazepin, clobazam, lamotrigin, oxcarbazepin, topiramamat og valproat (*listet i alfabetisk rækkefølge*) anvendes som førstevalgspræparat (Ib).

✓D Det endelige valg baseres på epilepsisyndrom, alder, køn og præparatets bivirkningsprofil (IV).

A Ved manglende anfaldsfrihed på monoterapi kan der suppleres med phenobarbital, phenytoin, gabapentin, carbamazepin, lamotrigin, levetiracetam, oxcarbazepin, tiagabin, topiramamat, valproat eller vigabatrin (*listet i alfabetisk rækkefølge*). Valget af AED bør individualiseres afhængigt af syndrom (Ib).

### 3.3.2.3 Medicinsk behandling af specielle syndromer

#### Feberkræmper

Der er ikke tilgængelige data, der tillader konsensus om, hvorvidt man skal forebygge, afkorte eller helt undlade at behandle feberkræmper.

#### Daglig profylakse med AED (phenobarbital eller valproat)

En metaanalyse (133) og i alt fem randomiserede, kontrollerede undersøgelser (134) har vurderet effekten af behandling med phenobarbital. Metaanalysen viste signifikant, men klinisk betydningsløs effekt af phenobarbital. Mange studier har fundet betydelige bivirkninger, inklusive reduktion i intelligenskvotienten som følge af behandling med phenobarbital (135). En metaanalyse (133) og to randomiserede, kontrollerede undersøgelser (134) har vist signifikant effekt af valproat, som tåles bedre end phenobarbital, men som i sjældne tilfælde kan forårsage dødelig toksisk hepatitis.

A Langtidsprofylakse med phenobarbital eller valproat reducerer recidivfrekvensen af feberkræmper (Ib).

✓ På grund af misforholdet mellem bivirkninger og sygdommens benigne karakter anses behandlingen imidlertid nu som obsolet.

#### Intermitterende profylakse med diazepam eller andre benzodiazepiner

Tre randomiserede, kontrollerede undersøgelser har undersøgt effekten af intermitterende profylaktisk behandling med diazepam (136-138). To af studierne viste ingen signifikant effekt, mens ét viste, at behandlingen var effektiv (138). En række kvasirandomiserede undersøgelser har imidlertid vist signifikant effekt på anfaldshyppigheden (139, 140). En langtidsanalyse viste ingen klinisk effekt på et senere skoleforløb af profylaktisk behandling med diazepam (132). Der er kun få data om andre benzodiazepiner.

A Intermitterende profylaktisk behandling med diazepam bør ikke anvendes som rutine (Ib).

#### **Antipyretisk behandling**

Fire randomiserede, kontrollerede undersøgelser (134) har entydigt vist, at antipyretisk behandling ved feber hverken reducerer eller øger recidivfrekvensen.

A Antipyretisk behandling anbefales ikke som profylakse ved feberkramper (Ib).

#### **Akut behandling eller ingen behandling**

Diazepam og andre benzodiazepiner givet intravenøst anses for effektive til akut behandling af feberkramper. Ukontrollerede studier har vist, at en diazepamopløsning givet rektalt har antikonvulsiv effekt inden for 2-4 minutter. Om den i dag på verdensplan mest anvendte feberkrampeprofylakse med diazepam givet rektalt ved anfald er bedre end ingen behandling, vides ikke.

D Diazepam eller andre benzodiazepiner kan givet rektalt anvendes til akut behandling af feberkramper, der varer mere end få minutter (IV).

✓ Vigtigste behandlingsmål er effektiv akut behandling af langvarige, potentielt CNS-skadelige anfald og omhyggelig rådgivning af forældre.

#### **Infantile spasmer**

Behandlingen af infantile spasmer er gennemgået i et Cochrane-review omhandlende i alt 11 små RCT-studier, hvorfra det er vanskeligt at drage konklusioner med henblik på førstevalgspræparat (141). De fleste studier omhandler effekten af forskellige typer kortikosteroider. Der er usikkerhed om, hvilken type steroid der bør anvendes, men ACTH eller højdosis hydrocortison synes at være mest effektivt. Vigabatrin er ved et kontrolleret studie fundet at være mere effektivt end hydrocortison ved tuberøs sklerose (141). Vigabatrin kan imidlertid medføre synsfeilsdefekter (se afsnit 3.3.3). Højdosis prednisolon og ACTH kan medføre hypertension, vægtøgning, immunosuppression og reversibel cerebral atrofi. Prognosen ved infantile spasmer er så dårlig, at en vis risiko for bivirkninger kan retfærdiggøres. En nylig engelsk undersøgelse har vist, at højdosis steroid medfører tidlig anfaldskontrol hos 75% mod 50% ved behandling med vigabatrin (142).

C Ved infantile spasmer indledes højdosis kortikosteroid- eller vigabatrinbehandling (III).

A Ved tuberøs sklerose er vigabatrin førstevalgspræparat (Ib).

#### **Lennox-Gastauts syndrom/myoklon astatisk epilepsi**

Der findes ingen kontrollerede studier vedrørende førstevalgspræparater til disse syndromer. Retrospektive studier og ekspertudtalelser anbefaler valproat og evt. benzodiazepiner som førstevalgspræparater (109). Ved manglende anfaldskontrol anbefales der på basis af to RCT hurtigt tillæg af enten lamotrigin eller topiramate på grund af syndromernes dårlige prognose (141).

D Ved Lennox-Gastauts syndrom og myoklon astatisk epilepsi indledes der behandling med valproat eller evt. benzodiazepiner (IV).

A Ved manglende anfaldskontrol suppleres der hurtigt med enten lamotrigin eller topiramate (Ib).

#### **Absencepilepsi hos børn**

I tre små ukontrollerede studier blev valproat og ethosuximid sammenlignet. Omkring 75% blev anfaldsfri, og der var ingen forskel med hensyn til virkningen af de to AED (143). En undersøgelse viste, at lamotrigin er effektivt hos omkring 50% af børn med nydiagnosticeret absencepilepsi hos børn (143). Et åbent studie viste, at tillægsbehandling med lamotrigin til valproatbehandling reducerede hyppigheden af absencer (144).

C Absencepilepsi hos børn behandles med ethosuximid, lamotrigin eller valproat (*listet i alfabetisk rækkefølge*) (III).

#### **Juvenil myoklon epilepsi**

Valproat har gennem mange år været førstevalgspræparat til behandling af juvenil myoklon epilepsi. Det er tidligere vist i en åben undersøgelse, at mere end 80% af patienter fik fuld anfaldskontrol i mindst et år ved valproatbehandling, og at senere anfaldsrecidiv overvejende var relateret til dårlig compliance, stress,

søvndeprivation og alkoholforbrug (145). Da valproat kan være forbundet med uacceptable bivirkninger, har lamotrigin og topiramater gennem de senere år i stigende grad været anvendt som alternative præparatvalg. Et kontrolleret studie viste, at topiramater som tillægsbehandling ved primær generaliseret epilepsi, herunder juvenil myoklon epilepsi, halverede antallet af generaliserede tonisk-kloniske anfald hos 73% af patienterne sammenlignet med 18% hos de patienter, der fik placebo (119). I en mindre retrospektiv opgørelse fandt man ingen forskel i effektivitet over for hverken generaliserede krampeanfald, myoklonier eller absencer ved sammenligning mellem valproat og lamotrigin i monoterapi og topiramater i polyterapi (146). Over 80% af patienterne fik god anfaldskontrol af generaliserede krampeanfald, og 75% opnåede god kontrol ved behandling af myoklone ryk ved behandling med valproat og lamotrigin i monoterapi og med topiramater i polyterapi. Data for behandling af absencer var ikke sufficient for topiramater, men 73% havde god anfaldskontrol med valproat og 60% med lamotrigin. Andre studier har imidlertid vist, at myoklonier i nogle tilfælde kan forværres ved behandling med lamotrigin (se afsnit 3.3.1. vedr. valg af AED).

Benzodiazepiner, især clonazepam, er hyppigt anvendt og særligt effektivt til myoklonier (147). Der er også fundet effekt af levetiracetam, primidon, phenobarbital ethosuximid og zonisamid (147).

C Valproat og lamotrigin i monoterapi er effektive ved behandling af juvenil myoklon epilepsi. Benzodiazepiner (især clonazepam) og topiramater er effektive som tillægsbehandling (III).

D Valg af AED til juvenil myoklon epilepsi bør afhænge af præparaternes bivirkningsprofil (IV).

### 3.3.2.4 Behandling af bestemte patientgrupper

#### Kvinder i antikceptiv behandling

Ved anti-epileptisk behandling af kvinder i den fødedygtige alder bør der rettes en særlig opmærksomhed på rådgivning om valg af antikonception samt information om den potentielle risiko for medfødte misdannelser, som er forbundet med anvendelse af AED under graviditet. Mindre end halvdelen af kvinder med epilepsi er klar over, at AED kan påvirke metaboliseringen af hormonal antikonception (p-piller) (148). Et studie har vist, at halvdelen af 300 graviditeter blandt patienter med epilepsi ikke var planlagte, heraf 27 graviditeter hos kvinder, der anvendte hormonal antikonception (149). Unge kvinder med epilepsi bør derfor regelmæssigt, og allerede inden de er seksuelt aktive, få information om antikonception og graviditet (150).

C Det anbefales, at kvinder med epilepsi i den fødedygtige alder regelmæssigt, og allerede inden de er seksuelt aktive, bør informeres om antikonception og graviditet (III-IV).

#### Hormonel antikonception (kombinationspræparater)

AED, som inducerer det hepatiske enzymesystem (se tabel nedenfor), øger metaboliseringen af østrogen, hvilket medfører risiko for svigt af hormonal antikonception. Ved anvendelse af enzyminducerende AED anbefales højdosering p-piller, som indeholder minimum 50 µg ethinylestradiol (151). I tilfælde af gennembrudsblødninger må dosis øges til 75-100 µg ethinylestradiol, eller en anden antikonceptionsform må vælges. Ikke-enzyminducerende AED påvirker ikke effekten af hormonpræparater.

AED, som kan nedsætte effekten af p-piller	AED, som ikke nedsætter effekten af p-piller
Carbamazepin (152)	Benzodiazepiner
Oxcarbazepin (153)	Ethosuximid
Phenobarbital (154)	Gabapentin (156)
Phenytoin (152)	Lamotrigin (157)
Primidon	Levetiracetam (158)
Topiramater (155)	Tiagabin (159)
	Valproat (160)
	Vigabatrin (161)

Kombinerede hormonpræparater kan øge eliminationen af lamotrigin med op til 50% (162). Effekten af rene gestagenpræparater, herunder progesteronimplantater, er usikker ved samtidig brug af enzyminducerende AED (163).

✓D Ved start på eller ophør med kombinerede p-piller må man være opmærksom på signifikante ændringer i serumkoncentrationen af lamotrigin (IV).

- D Den vanligt anbefalede dosis af levonorgestrel på 750 µg til postcoital kontrception er muligvis ikke sufficient ved samtidig brug af enzyminducerende AED og kan i disse tilfælde øges til 1,5 mg (IV).

### Gravide og ammende kvinder med epilepsi

Medicinsk behandling af epilepsi under graviditet er kompliceret, da behandlingen på den ene side stiler mod at bevare anfaldskontrollen og på den anden side søger at minimere medicindosis af hensyn til risikoen for medfødte misdannelser.

Ca.  $\frac{1}{4}$  af patienterne oplever øget anfaldshyppighed under graviditet (164). Dette skyldes blandt andet et fald i serumkoncentrationen af AED som følge af øget metabolisme, vægtøgning samt medicinsvigt, f.eks. ved hyperemesis gravidarum. Ved behandling med lamotrigin ses der gradvist i løbet af graviditeten et særligt stort fald i serumkoncentrationen på over 50% (165). Adskillige prospektive studier har vist, at kvinder med epilepsi, som behandles med de ældre AED (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin, valproat), har 2-3 gange større risiko end baggrundsbefolkningen for at få et barn med sværere medfødte misdannelser (166, 167). Risikoen synes at være størst hos patienter, der behandles med valproat og carbamazepin (166, 168) og særlig stor ved behandling med valproat i dosis større end 1000 mg daglig (166, 167) samt ved polyterapi (incidens omkring 30%) (10, 168, 169).

Neuralrørsdefekt optræder hos 3% af børn af mødre i valproatbehandling og hos ca. 1% af børn af mødre i behandling med carbamazepin (169). Det såkaldte »føtale AED-syndrom«, defineret ved dysmorf ansigtsform, forskellige knogledeformiteter samt eventuel forsinket intellektuel udvikling, er observeret ved eksponering for alle de ældre AED (170). Sammenhængen er ikke entydig, og også genetiske forhold kan spille en rolle (171). I en systematisk oversigt fandt man ingen entydig sammenhæng mellem eksponering for de enkelte typer AED og forsinket udvikling. Fire ud af syv studier viste, at *børn* af mødre, som under graviditeten havde været behandlet med AED i polyterapi, havde forsinket udvikling (172). Et nyligt studie har vist, at valproat og behandling med AED i polyterapi gav signifikant højere risiko for nedsat sproglig intelligens, mens carbamazepin i monoterapi ikke synes at påvirke sprogfunktionen (173). På nuværende tidspunkt foreligger der ikke tilstrækkelig evidens for at vurdere den mulige teratogene risiko ved anvendelse af de nyere AED (oxcarbazepin, vigabatrin, lamotrigin, gabapentin, tiagabin, topiramet og levetiracetam). Mindre studier har peget på, at lamotrigin i monoterapi kan være mindre teratogent end de ældre AED, specielt valproat (10, 174).

Gravide med epilepsi opfattes som en risikogruppe. Det anbefales, at patienten henvises til ambulans kontrol på sygehuse med etableret neurologisk/obstetrisk samarbejde og at fødslen foregår på et sygehus, hvor der er neurologisk, obstetrisk og pædiatrisk afdeling med døgnservice (175). Ved svær epilepsi skal henvises til landsdelsniveau (176).

- B Ved medicinsk behandling af epilepsi under graviditet bør tilstræbes monoterapi i lavest mulig dosering (IIb).

✓D AED-behandling vurderes og justeres inden graviditeten (IV).

- C Det anbefales, at serumkoncentrationen af AED monitoreres hyppigt under graviditet, særligt ved behandling med lamotrigin fordi koncentrationen ofte falder til klinisk betydningsfulde værdier (III).

✓D De fleste graviditeter erkendes i 5-7 graviditetsuge, hvor de embryonale processer er langt fremskredne. Det er derfor ikke hensigtsmæssigt at omstille behandlingen, når patienten allerede er gravid (IV).

✓D Gravide med epilepsi opfattes som en risikogruppe. Det anbefales at patienten henvises til ambulans kontrol på sygehuse med etableret neurologisk/obstetrisk samarbejde og at fødslen foregår på et sygehus, hvor der er neurologisk, obstetrisk og pædiatrisk afdeling med døgnservice (IV).

### Folinsyre

Det er generelt rekommanderet, at alle kvinder under graviditet får tilskud af folinsyre for at nedsætte risikoen for neuralrørsdefekt (177). Da de fleste ældre AED (phenytoin, phenobarbital, carbamazepin og valproat) (178, 179) har en kendt folinsyreantagonistisk effekt, er det generelt anbefalet at give et dagligt tilskud af 5 mg folinsyre til patienter, som behandles med ældre AED (180). Der er dog ingen evidens for, at tilskud af folinsyre beskytter mod medfødte misdannelser som følge af AED, eller at folinsyre beskytter mod andre misdannelser end neuralrørsdefekter. Det er ikke undersøgt, hvorvidt der er en større protektiv virkning ved



tilskud af 5 mg folinsyre versus 0,4 mg folinsyre (181). Lamotrigin og oxcarbazepin medfører ikke reduktion af koncentrationen af folat (182, 183). En mulig folatantagonistisk effekt af de øvrige nyere AED er ikke undersøgt, men ikke fundet sandsynlig. Den mulige protektive effekt af folinsyre fordrer, at folinsyre startes allerede før graviditeten.

- ✓ Da mange graviditeter ikke er planlagt, kan det anbefales, at alle kvinder i den fødedygtige alder, der har epilepsi, foreslås at tage tilskud af folinsyre i dosis på mindst 0,4 mg (IV).
- ✓ Kvinder med epilepsi bør ved ønske om graviditet gives et dagligt tilskud på 5 mg folinsyre, når de er i behandling med ældre AED, og på 0,4 mg, når de er i behandling med nyere AED.

#### *K-vitamin*

Det har i mange år været anbefalet, at kvinder, der blev behandlet med enzyminducerende AED (phenobarbital, phenytoin, carbamazepin), skulle have tilskud af vitamin K (10-20 mg phytomenadion) den sidste måned af graviditeten. Der er ingen evidens for, at dette er nødvendigt (184). Der synes imidlertid ikke at være nogen betydelig risiko ved at give prænatale vitamin K-tilskud. Et prænatale tilskud erstatter ikke det rekommanderede tilskud på 1 mg vitamin K, det anbefales at give intramuskulært til alle børn ved fødslen (181).

C Alle børn af mødre, som får AED, skal have vitamin K 1 mg intramuskulært ved fødslen (III-IV).

- ✓D Tablet Menadion 10-20 mg dagligt kan gives den sidste måned før forventet fødsel ved behandling med enzyminducerende AED (IV).

#### *Amning*

Af hensyn til mor/barn-forholdet og immunologiske og andre forhold anbefales det generelt, at kvinder ammer deres børn. Dette gælder også for kvinder, som behandles med AED, og er i langt de fleste tilfælde helt uden problemer hos fuldbårne børn (181).

Koncentrationen af AED i ammemælk er lavest (mindre end 40% af moderens serumkoncentration) ved phenytoin, carbamazepin, valproat og tiagabin og højest ved primidon, ethosuximid (185) og topiramet (186). For de øvrige AED (phenobarbital, carbamazepin, oxcarbazepin, lamotrigin) er koncentrationen i ammemælk højst 60%. Sufficiente data vedrørende levetiracetam foreligger ikke.

Hos præmature børn med umoden leverfunktion kan der ske en akkumulation af AED. Hvis barnet virker sederet eller ikke tager på, kan det være nødvendigt at indstille amningen.

- D Kvinder, der behandles med AED kan opfordres til at amme, uanset hvilket AED der behandles med. Den nyfødte observeres nøje for tegn på sløvhed, irritabilitet eller dårlig trivsel, især ved for tidlig fødsel, eller når moderen behandles med nyere AED (IV).

### **3.3.3 Bivirkninger**

De enkelte præparaters bivirkningsprofiler er af afgørende betydning for valg af AED. Bivirkninger relateret til AED er meget almindelige og væsentlige årsager til præparatskift. De fleste bivirkninger er dog relativt milde og forbigående, men i nogle tilfælde kan bivirkningerne være alvorlige og eventuelt livstruende.

De foreliggende data er overvejende fra korttidsstudier, hvorimod potentielle langtidsbivirkninger af AED er dårligt belyst. Behandling med ældre AED er forbundet med kroniske irreversible bivirkninger, som ikke er observeret ved behandling med nyere AED, muligvis fordi nyere AED ikke har været anvendt længe nok til, at de potentielle langtidsbivirkninger har kunnet erkendes.

Sammenlignende studier har vist, at phenytoin og carbamazepin generelt bedre tolereres end phenobarbital (127, 129), mens der ikke er evidens for, at carbamazepin er bedre tolereret end phenytoin eller valproat ved undersøgelse blandt *voksne* patienter (128, 129). Nyere AED, som er registreret til monoterapi, dvs. oxcarbazepin, lamotrigin, vigabatrin, gabapentin og topiramet, tolereres alle bedre end carbamazepin (187), ligesom der er evidens for, at oxcarbazepin giver færre bivirkninger end phenytoin (188).

Ældre patienter er generelt mere følsomme over for bivirkninger end yngre. Aldersrelaterede fysiologiske ændringer medfører reduktion af serumalbumin og leverenzym samt ændringer i nyrefunktionen, hvilket øger den frie fraktion af de stærkt proteinbundne AED såsom phenytoin og valproat. Levermetaboliserede

AED som phenobarbital, carbamazepin og oxcarbazepin er mere følsomme over for ændringer i leverenzymaktiviteten end over for proteinbindingskapaciteten.

Kun ét RCT har fokuseret på populationen af patienter over 65 år (189) og fundet, at lamotrigin er signifikant bedre tolereret end carbamazepin.

A Phenytoin, carbamazepin og valproat er bedre tolereret end phenobarbital (Ib).

B De nyere AED gabapentin, lamotrigin, oxcarbazepin og topiramet tolereres generelt bedre end de ældre AED (IIb).

B Hos ældre patienter tolereres lamotrigin bedre end carbamazepin (IIb).

✓D Ældre patienter er generelt mere følsomme over for bivirkninger end yngre, og AED med simpel farmakokinetik kan være at foretrække (IV).

### Idiosynkratiske bivirkninger

Idiosynkratiske reaktioner kan i princippet ses ved alle AED. Udslæt ses hos op til 10% af de patienter, der starter behandling med de aromatiske AED, dvs. phenytoin, phenobarbital, primidon, carbamazepin, oxcarbazepin, samt ved behandling med lamotrigin. De fleste udslæt er milde og forsvinder hurtigt efter seponering af behandlingen. Hos ca. 1% kan den allergiske reaktion udvikle sig meget alvorligt (190-192). Alvorlige allergiske reaktioner, inklusive Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse, optræder i reglen inden for de første otte uger efter start på behandlingen (190). De aromatiske AED krydsreagerer i op til 75% af tilfældene. Der er ikke evidens for, at lamotrigin krydsreagerer med aromatiske AED (193). Hyppigheden af allergiske reaktioner ved lamotrigin øges ved hurtig dosisoptrapning (194). Oxcarbazepin forårsager sjældnere udslæt end carbamazepin (195).

B Ved behandling med lamotrigin skal behandlingen trappes langsomt op for at nedsætte risikoen for allergisk reaktion (IIb).

Behandling med valproat kan i sjældne tilfælde medføre en fatal idiosynkratisk levertoksisk reaktion (196, 197). Børn under to år, som har psykomotoriske handicap samtidig med metabolisk lidelse og er i behandling med valproat i polyterapi, er identificeret som en risikogruppe. Valproat bør derfor anvendes med forsigtighed i denne patientgruppe og i så fald kun i monoterapi. Reaktionen optræder i reglen inden for de første seks måneder af behandlingen.

Toksisk hepatitis ses yderst sjældent hos patienter uden for risikogruppen. Patienterne bør orienteres om symptomer på leveraffektion (kvalme, opkastning, mavesmerter, anoreksi, diarre, gulsot, almen utilpashed, sløvhed, udtalt træthed) og forholdsreglerne i forbindelse hermed. Lægemiddelstyrelsen anbefaler løbende kontrol af levertal, men der er ikke evidens for, at man kan forebygge leversvigt ved rutinemæssig kontrol.

✓ Patienter i behandling med valproat og deres pårørende bør informeres om symptomer på leveraffektion.

Vigabatrin kan medføre koncentrisk indsnævring af synsfeltet (198-201). Der er sandsynligvis tale om en idiosynkratisk reaktion i øjenbaggrunden. Prævalensen varierer mellem 20 og 80% i de enkelte studier og er muligvis hyppigst hos mænd. Der foreligger kun sparsomme data for *børn*, men hyppigheden er muligvis sjældnere i denne aldersgruppe (202). Risikoen ved kortvarig vigabatrinbehandling af *børn* er ubelyst. Foreløbige opfølgingsstudier har givet indtryk af, at forandringerne er irreversible, i hvert fald hos *voksne* (203). Synsfeltsundersøgelse ved Goldmann-perimetri er påkrævet hver sjette måned ved anvendelse af vigabatrin, dog hver 3.måned ved påvisning af synsfeltsdefekt. Dette er kun muligt hos *børn* over otteårsalderen, idet yngre *børn* ikke kan medvirke til denne undersøgelse.

B Da vigabatrin kan medføre irreversibel synsfeltsindsnævring, er øjenundersøgelse i form af perimetri påkrævet forud for påbegyndelse af behandling og derefter hver sjette måned ved fortsat behandling (IIb).

### Kroniske bivirkninger

Mange studier rapporterer om kognitive bivirkninger under behandling med AED. Der foreligger imidlertid kun dårlig dokumentation med usikker metodologi på dette område. For phenobarbitals vedkommende er der dog dokumentation for betydelig kognitiv påvirkning hos *børn* (204, 205). Clobazam, lamotrigin, valproat

og carbamazepin synes ud fra den foreliggende litteratur ikke signifikant at påvirke barnets udvikling (206, 207).

Vægtændringer er ofte relateret til behandling med AED. I et systematisk review fandt man evidens for, at behandling med valproat og carbamazepin er forbundet med vægtøgning og topiramamat med vægtreduktion, mens de øvrige AED ikke påvirker vægten (208-210).

Langtidsbehandling med barbiturater er associeret med forekomst af Dupuytren's kontraktur, forgrovnung af ansigtstræk og andre bindevævsforandringer (211).

En multicenterundersøgelse har vist, at perifer og axonal neuropati ses hos ca. 20% af patienter i behandling med phenytoin, phenobarbital og carbamazepin efter mere end fem års behandling (212).

Koncentrationen af vitamin D (25-OHD) er reduceret hos 77% af patienter i AED-behandling. Det reducerede vitamin D-niveau ses både hos patienter, som behandles med ældre AED, og hos patienter, der behandles med nyere AED, men knogletætheden er lavest hos patienter, som behandles med de ældre enzyminducerende AED (213). Knogletætheden kan øges signifikant ved tilskud af vitamin D (214).

Bloddyskrasier ses relativt hyppigt ved behandling med de ældre AED, dvs. phenytoin, phenobarbital, primidon, ethosuximid, carbamazepin og valproat. I langt de fleste tilfælde er der tale om let og benign leukopeni (215). Trombocytopeni, som hyppigst beskrives ved valproat, er i reglen dosisrelateret og er kun sjældent af en sådan sværhedsgrad, at det er nødvendigt at seponere behandlingen (216). Sværere bloddyskrasier er rapporteret ved de fleste AED, men optræder meget sjældent (217).

Hyponatriæmi er hyppigt forekommende hos patienter i behandling med carbamazepin og oxcarbazepin (218). Den hyponatriæmiske effekt er overvejende dosisafhængig og kun sjældent symptomgivende. Serum-Na under 125 mmol/liter ses hos under 4% af patienterne og overvejende hos voksne (219). Tilfælde af vandintoksikation som følge af behandling med oxcarbazepin er reversibel efter seponering af behandlingen (220). Der er ikke evidens for, at rutinemæssig kontrol af elektrolytter ved behandling med carbamazepin og oxcarbazepin nedsætter risikoen for symptomgivende hyponatriæmi. Dog kan serum-Na kontrolleres ved samtidig medicinering med diuretika, desmopressin, NSAID og SSRI.

Valproat er hos kvinder forbundet med forhøjelse af mandlige kønshormoner og øget risiko for udvikling af polycystiske ovarier (221, 222). Hos mænd kan både carbamazepin og valproat medføre ændringer i mandlige kønshormoner og nedsat sædkvalitet (210). Samme studie viste, at også mænd behandlet med oxcarbazepin havde øget forekomst af abnorm spermatocytomorfologi sammenlignet med en kontrolgruppe.

- C Det anbefales, at langtidsbehandling med phenobarbital og phenytoin undgås på grund af risiko for kroniske bivirkninger (III).
- D Ved behandling med carbamazepin og oxcarbazepin kan serum-Na monitoreres, især ved samtidig behandling med diuretika, desmopressin, NSAID og SSRI (III-IV).
- ✓ Da patienter med epilepsi har øget risiko for osteopati, kan man overveje at tilråde tilskud af vitamin D.
- B Valproat og carbamazepin kan give vægtøgning, mens topiramamat kan medføre vægtreduktion (IIb).
- C Ved langtidsbehandling med valproat bør man være opmærksom på risikoen for hormonelle forstyrrelser og nedsat fertilitet både hos mænd og kvinder (III).

### 3.3.4 Akut behandling

#### Status epilepticus

De fleste epileptiske anfald er selvlimiterende og varer oftest under 2 minutter. Der er en arbitrær skillelinje mellem længerevarende anfald og en vedvarende epileptisk tilstand (status epilepticus). Vanligvis defineres status epilepticus som en epileptisk tilstand af en varighed på mere end 30 minutter (223). Imidlertid er risikoen ved længerevarende anfald, specielt generaliserede tonisk-kloniske anfald, stor, og der vil typisk være indikation for akut behandling ved en anfaldsvarighed på over 5 minutter (224).

### Generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus

Der findes kun én kontrolleret undersøgelse blandt *børn*, der sammenligner diazepam og lorazepam uden sikkert at kunne identificere forskelle i effekt og bivirkninger (225). To prospektive, randomiserede multicenterundersøgelser blandt *voksne* har undersøgt effekten af henholdsvis præhospital behandling (224) og behandling på hospitalsafdelinger af patienter med status epilepticus (32).

I studiet af præhospital behandling blev status epilepticus defineret som tonisk-kloniske anfald af mere end 5 minutters varighed (224). Patienterne blev randomiseret til at modtage diazepam (5 mg i.v.), lorazepam (2 mg i.v.) eller placebo givet af ambulancepersonalet, idet dosis kunne gentages én gang ved manglende respons. Lorazepam og diazepam var signifikant mere effektive end placebo. Respirationsrelaterede og cirkulatoriske komplikationer var dobbelt så hyppige i placebogruppen som i den behandlede gruppe (224).

I undersøgelsen af *voksne* indlagt på hospitalsafdelinger blev status epilepticus defineret som generaliserede tonisk-kloniske anfald af mere end 10 minutters varighed, men den gennemsnitlige varighed af status epilepticus ved inklusion i undersøgelsen var over 2,8 timer (32). I studiet indgik også patienter med diskret konvulsiv status epilepticus defineret som patienter i koma med iktale udladninger på EEG, med eller uden diskrete konvulsive bevægelser (32). Patienterne blev randomiseret til behandling med lorazepam, phenytoin, phenytoin+diazepam eller phenobarbital (32). I »intention to treat«-analysen var der ikke signifikant forskel mellem de fire behandlingsgrupper, men i en post hoc-analyse, hvor patienter uden status epilepticus blev ekskluderet, var lorazepam mere effektiv end phenytoin givet alene. Fosphenytoin er et prodrug til phenytoin, men er mindre vævstoksisk (226). Fosphenytoin bør derfor erstatte intravenøs phenytoinbehandling af akutte anfald. Lorazepam til intravenøs brug forhandles ikke i Danmark.

Valproat givet i.v. er i Danmark udbredt anvendt til behandling af status epilepticus både hos *børn* og *voksne*. Der foreligger dog ingen randomiserede eller kontrollerede studier, der støtter dette. Mindre ikke-kontrollerede serier og retrospektive undersøgelser finder, at valproat givet i.v. kan anvendes til behandling af forskellige former for status epilepticus (227-231). Valproat er ikke sederende og kræver ikke intensiv monitorering (232), hvorfor det kan anvendes, hvor anden behandling er kontraindiceret, eller intensiv monitorering ikke forefindes.

Længden af status epilepticus er i flere studier associeret med et dårligt forløb (svært neurologisk deficit eller død) (233). I et studie fandtes, at en anfaldsvarighed længere end 1 time var en vigtig prædikator for et dårligt forløb (234). Ved manglende effekt af initial behandling af generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus anses derfor for essentielt at bryde det aktuelle anfald. Dette gøres vanligvis ved at bedøve patienten. Der er ikke fundet kontrollerede studier, som beskriver effekten af denne behandling, men dybden af bedøvelsen skal være tilstrækkelig til at alle kliniske tegn og EEG forandringer forsvinder, hvilket ofte kræver sedation til »burst suppression« på EEG (235). En retrospektiv analyse af rapporter, som beskriver behandling af medicinsk intractabel status epilepticus, fandt, at patienter, der blev behandlet indtil alle EEG-forandringer var væk, havde et bedre »outcome« end patienter, som blev behandlet til de kliniske anfald var væk (236). Der er ikke konsensus vedr. den specifikke behandling, men midazolam, propofol, thiopental og pentobarbital har været anvendt (236).

- ✓D Ved anfald af en varighed på over 5 minutter bør der sikres frie luftveje, iltbehandling, monitorering af hjerte og respiration samt anlæggelse af intravenøs adgang (IV).
- D Det anbefales, at der på alle relevante afdelinger foreligger en instruks vedr. behandling af generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus (IV).
- A Hospitalsbehandling af generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus hos *voksne* bør indledes med intravenøs behandling med diazepam (Ib).
- A Hvis anfaldene ikke responderer på ovenstående behandling, bør der hos *voksne* skiftes til intravenøs behandling med fosphenytoin eller phenobarbital inden for 30 minutter (Ia).
- D Valproat kan anvendes til behandling af status epilepticus hos *voksne*, hvis anden behandling er kontraindiceret, eller intensiv monitorering ikke er mulig (IV).
- D Hos *børn*: Hvis anfaldene ikke responderer på diazepam, kan der skiftes til intravenøs behandling med valproat, fosphenytoin (under toårsalderen: phenytoin) eller phenobarbital inden for 30 minutter (IV).

- ✓ D Hvis anfaldene fortsætter efter yderligere 30 minutter, skal patienten overføres til intensivafsnit, hvor patienten kan anæsteseres fuldt. Der kan anvendes thiopental, midazolam, propofol og pentobarbital. Neurologisk/pædiatrisk ekspertise kan inddrages, og EEG-overvågning bør anvendes til at monitorere behandlingen (IV).

#### *Non-konvulsiv status epilepticus*

Definitionen af non-konvulsiv status epilepticus er ikke klar, men den er primært karakteriseret ved en ændret mental status og kontinuert epileptiform aktivitet på EEG. Denne type status epilepticus involverer flere forskellige anfaldstyper bl.a. absencestatus og kompleks partiel status. Den skadelige effekt af disse typer af status epilepticus er omdiskuteret, men er klart mindre udtalt og risikofyldt end effekten af generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus, hvorfor interventionerne skal afstemmes derefter (237). Ingen randomiserede eller systematiske undersøgelser har vurderet effekten af behandling af non-konvulsiv status epilepticus.

Mistænkes non-konvulsiv status epilepticus, er det essentielt at få bekræftet diagnosen med en akut EEG-undersøgelse. Hvis diagnosen bekræftes, kan der forsøges intravenøs behandling med benzodiazepiner under samtidig overvågning af EEG. Hvis det drejer sig om absencestatus hos børn, kan valproat forsøges (238). Er EEG-undersøgelsen inkonklusiv eller ikke mulig, kan benzodiazepiner forsøges, eller der kan iværksættes/ genoptages peroral AED behandling under hensyntagen til det aktuelle epilepsisyndrom.

- ✓ EEG-verificeret non-konvulsiv status epilepticus foreslås initialt behandlet med intravenøs indgift af benzodiazepiner, om muligt under EEG-monitorering.
- ✓ Ved EEG-verificeret absencestatus *hos børn* kan intravenøs behandling med valproat forsøges.

#### *Ophobede anfald*

Ophobede anfald inkluderer alle typer af epileptiske anfald, såvel generaliserede som fokale (239, 240). Ophobede anfald defineres som en episode med multiple anfald inden for en 12-24-timers periode.

To placebokontrollerede undersøgelser blandt *børn* og *voksne* har vist, at behandling med diazepam rektalt (10-20 mg) reducerede anfaldshyppigheden og forlængede tiden til næste anfald sammenlignet med placebo (239, 240).

Midazolam, der kan gives intramuskulært, intravenøst, peroralt eller intranasalt, har været undersøgt til behandling af akutte anfald primært hos *børn* (241-245), men resultaterne er ikke entydige.

- A Gentagne epileptiske anfald inden for 12-24 timer med en anfaldshyppighed, der adskiller sig fra patientens sædvanlige anfaldshyppighed, bør behandles med diazepam rektalt (1a).

### **3.3.5 Monitorering af antiepileptisk behandling**

For de fleste AED er der en sammenhæng mellem dosis og effekt (246, 247). Imidlertid er der store interindividuelle forskelle i omsætningen af mange AED, således at den samme dosis kan give anledning til store forskelle i serumkoncentrationen hos to forskellige individer (246, 247). Det har derfor været antaget, at måling af koncentrationer i serum var en bedre prædikator for effekten end dosis (248).

Studier over valproat og topiramat viser, at der er en sammenhæng mellem serumkoncentrationen og effekten (anfaldsreduktion og bivirkninger) (248-250), men for de fleste AED er et terapeutisk område ikke bestemt. Man har derfor angivet referenceområder for AED på empirisk basis (248).

- B\* For topiramat og valproat er der bestemt et terapeutisk interval (1b).

- ✓ Et terapeutisk interval er vejledende og må aldrig erstatte en klinisk vurdering.

Rutinemæssige koncentrationsmålinger af AED defineres som målinger i forbindelse med sædvanlig kontrol af epilepsipatienters behandling, uden at der er anden indikation for målingerne (f.eks. bivirkninger eller manglende anfaldskontrol). To mindre, randomiserede, ublindede studier har prospektivt undersøgt værdien af disse målinger og fandt ingen sammenhæng mellem monitorering og anfaldskontrol eller bivirkninger (251, 252). Der er heller ikke fundet prospektive undersøgelser, som generelt beskriver værdien af serumkoncentrationsmålinger f.eks. ved manglende compliance, fornyede anfald trods tidligere anfaldskontrol, bivirkninger eller status epilepticus.

✓D Måling af serumkoncentrationen kan hos den enkelte patient i nogle situationer give væsentlig information til lægen ved svigtende anfaldskontrol, bivirkninger og non-compliance. Dette gælder særligt i situationer med anden væsentlig sygdom (f.eks. påvirket lever- eller nyrefunktion) og fysiologiske tilstande (f.eks. graviditet), som kan give anledning til betydelige ændringer i omsætningen af AED og dermed i det kliniske respons (IV).

B\* Rutinemæssig måling af serumkoncentrationen af AED fører generelt ikke til øget anfaldskontrol eller færre bivirkninger (1b).

### 3.3.6 Prognose

#### Medicinsk intraktabel epilepsi

Flertallet af patienter med nydiagnosticeret epilepsi responderer på initial antiepileptisk behandling. Manglende effekt og dermed tilsyneladende behandlingsresistens kan skyldes:

- At patienten ikke har epilepsi (6, 7, 15, 253-255)
- Et uhensigtsmæssigt valg af antiepileptikum i forhold til et givet epilepsisyndrom (105)
- At patienten ikke tager den ordinerede medicin (5)
- Underliggende cerebral neoplasi (256)
- Alkohol- eller medicinmisbrug (15).

Ved korrekt diagnose og manglende effekt af gennemført medicinsk behandling med de første tre relevante AED gennemprøvet til bivirkningsgrænsen er sandsynligheden for at opnå anfaldsfrihed ved behandling med efterfølgende AED lille (15, 256, 257), og muligheden for epilepsikirurgi bør derfor overvejes (258).

En metaanalyse finder evidens for, at tillægsbehandling med andet antiepileptikum ved manglende effekt af monoterapi medfører en reduktion i anfaldsfrekvensen, men at den også giver flere bivirkninger (67).

Der er nogen evidens for, at effekten af tillægsbehandling med andet antiepileptikum er bedre end skift til andet monoterapiregime (15, 256, 259-261). I enkelte tilfælde kan det være fordelagtigt at kombinere tre antiepileptika.

Kombinationen af AED med forskellige virkningsmekanismer, som f.eks. valproat og lamotrigin, synes at være bedre end kombinationen af AED med samme virkningsmekanisme (15, 256, 262, 263).

Anfaldsfrihed uden bivirkninger er målet for antiepileptisk behandling. I tilfælde, hvor dette ikke er muligt, bør behandlingen stille mod at give patienten bedst mulig livskvalitet ved at balancere anfaldsbyrden mod bivirkningerne af behandlingen.

C Ved manglende effekt af initial antiepileptisk behandling anbefales reevaluering af diagnose, valg af AED og compliance (III).

C Ved korrekt diagnose og manglende effekt af de tre første relevante AED gennemprøvet til bivirkningsgrænsen er sandsynligheden for at opnå anfaldsfrihed ved efterfølgende medicinsk behandling lille, og epilepsikirurgi bør overvejes (III).

A Kombinationsbehandling bør forsøges ved manglende effekt af initial antiepileptisk behandling (Ia).

### 3.3.7 Seponering af behandling

Mellem 60% og 70% af patienter med epilepsi opnår fuld anfaldskontrol efter start på AED-behandling. Hos nogle af disse patienter vil epilepsien være remitteret efter nogle år, og behandlingen vil kunne seponeres. Beslutningen om at seponere AED efter en periode med anfaldsfrihed bør ske ud fra en vurdering af risikoen for anfaldsrecidiv og de mulige følger af anfaldsrecidiv og altid efter nøje information og diskussion med patient og familie.

Risikoen for anfaldsrecidiv efter seponering af behandlingen synes at være mindre hos *børn* end hos *voksne* (264). Ved populationsundersøgelser af *børn* er det fundet, at 60-70% af *børn*, der har været anfaldsfrie i to år, vil fortsætte med at være anfaldsfrie efter seponering (265). I et kritisk review af 28 studier omfattende 4.571 patienter (2.758 *børn*, 1.020 *voksne* og 793 *blandede*) fandt man to år efter seponering af behandlingen, at 61-91% af *børnene* stadig var anfaldsfrie sammenlignet med 35-57% af de *voksne* (264).

I et Cochrane-review er der fundet syv kontrollerede studier med 924 randomiserede *børn*, der fik seponeret medicinen henholdsvis sent (efter to års anfaldsfrihed) og tidligt (før to års anfaldsfrihed) (266). Konklusionen var, at risikoen for recidiv ved tidlig seponering er temmelig lille (32%). »Number needed to harm« var 10 (antallet af *børn*, der unødigt skal tage AED i et år, for at et enkelt barn undgår recidiv). Undersøgelsen oplyser intet om, hvorvidt de *børn*, der fik recidiv, atter blev anfaldsfri efter genoptagelse af den medicinske behandling. I en anden undersøgelse fandt man efter fem års followup, at der var lige så stor anfaldsfrihed i den gruppe, hvor behandlingen blev seponeret tidligt, som i den gruppe, hvor behandlingen blev seponeret sent (267).

Der er blandt *børn* påvist adskillige risikofaktorer for recidiv efter seponering. Disse omfatter varigheden af anfaldsfrihed, alder for debut, anfaldstype (specielt myoklonier), epilepsisyndrom, symptomatisk epilepsi (specielt ved samtidige neurologiske udfald og mental retardering) og abnormt EEG ved seponering (264-266, 268). Hos *voksne* er kun EEG med spike-wave-aktivitet af betydning for risikoen for recidiv. I disse tilfælde er et nyt EEG af betydning for beslutning om seponeringsforsøg (268, 269).

Det er en generel klinisk opfattelse, at patienter med juvenil myoklon epilepsi får anfaldsrecidiv ved seponering af behandlingen selv efter mange års anfaldsfrihed (268). Der er imidlertid ingen kontrollerede studier, der har undersøgt dette.

For *børn* er der ikke fundet forskelle mellem langsom aftrapning af AED over seks måneder sammenlignet med hurtig aftrapning over seks uger (270). Der foreligger ikke studier, der belyser dette hos *voksne*, men det er generel klinisk praksis hos *voksne* at anbefale gradvis aftrapning af AED over flere måneder og op til seks måneder eller længere ved behandling med barbiturater. Ved behandling med mere end ét AED aftrappes ét præparat af gangen.

- A Hos *børn* kan seponering af AED overvejes efter en anfaldsfri periode på mellem et år (idiopatisk) og to til fem års (symptomatisk) anfaldsfrihed afhængigt af risikofaktorer (Ib).
- C Hos *voksne* kan seponering af AED overvejes efter tre til fem års anfaldsfrihed afhængigt af risikofaktorer og psykosociale konsekvenser i tilfælde af anfaldsrecidiv (III).
- ✓ Ved juvenil myoklon epilepsi kan det overvejes at fortsætte behandling på trods af mange års anfaldsfrihed.
- ✓ Hos *voksne* kan aftrapning af AED foregå gradvist over flere måneder og op til seks måneder eller længere ved behandling med barbiturater. Ved behandling med mere end ét AED aftrappes ét præparat af gangen.

## 3.4 Ikke-medicinsk behandling

### 3.4.1 Kirurgisk behandling

Ved epilepsikirurgi forstås en operation, som udføres på baggrund af medicinsk intraktabel epilepsi med invaliderende epileptiske anfald, hvor en bagvedliggende sygdom (f.eks. malign tumor) ikke i sig selv giver anledning til operation (258). Tidlig operation er vigtig, både for børn og voksne (271, 272). Ikke desto mindre opereres de fleste patienter først efter 10 til 20 års sygdom.

I tilfælde, hvor en godartet proces kan være årsag til epileptiske anfald, og hvor de epileptiske anfald indgår i operationsindikationen sammen med overvejelser såsom blødningsrisiko (karmisdannelser) og progression (meningeomer, oligodendrogliomer mv.), bør sammenhængen mellem processen og de epileptiske anfald sikres. Vurdering af denne problemstilling bør derfor foregå på landsdelsniveau i samarbejde mellem neurologisk eller pædiatrisk afdeling og neurokirurgisk afdeling. Er det alene epilepsien, der udgør indikation for overvejelse om kirurgi, udredes og viderevisiteres patienten i overensstemmelse med anvisningerne i Sundhedsstyrelsens retningslinjer for kirurgisk behandling af medicinsk intraktabel epilepsi og viderevisiteres til landsfunktionen med henblik på præoperativ udredning og epilepsikirurgisk indgreb.

- ✓ Patienter med medicinsk behandlingsresistente, invaliderende anfald med formodet fokalt udgangspunkt vurderes med henblik på kirurgisk behandling.
- ✓ Stillingtagen til neurokirurgisk behandling af godartede processer, hvor epilepsi indgår i operationsindika-

tionen, foretages på landsdelsniveau i samarbejde med neurologisk eller pædiatrisk afdeling med specialiseret epilepsifunktion.

- ✓ Hos *børn* kan tidlig operation være væsentlig for at undgå udviklingshæmning.

Mange operativt tilgængelige epilepsisyndromer og -sygdomme forekommer sjældent. De er traditionelt opgjort i litteraturen i små deskriptive og retrospektive serier, som for eksempel operationer for Sturge-Webers og Landau-Kleffners syndromer. For flere typer af operative indgreb foreligger der således ikke tilstrækkeligt med dokumentation til, at der kan gives egentlige anbefalinger inden for rammerne af et referenceprogram.

### **Temporallapsepilepsi**

#### *Operativ behandling af temporallapsepilepsi*

Operationer i tindingelappen er de hyppigst udførte epilepsioperationer og er bedst dokumenteret med hensyn til indikation, resultater, prognose og komplikationer. Den eneste RCT på området sammenlignede umiddelbar operation i forhold til et års ventetid med optimal medicinsk behandling (273). Efter et år fandtes 58% af patienterne i kirurgigruppen uden anfald med bevidsthedstab mod 8% i kontrolgruppen. Desuden fandtes der en højere livskvalitet og bedre beskæftigelse blandt de opererede. Dette er samstemmende med internationale resultater fra store deskriptive serier. En samlet opgørelse over alle publicerede studier af kirurgisk behandling af temporallapsepilepsi siden 1990 viser således en median for frihed for anfald med bevidsthedspåvirkning på 70% (33-93%) (274).

I nyere undersøgelser er frekvensen af anfaldsfrihed ca. 10% højere. Der opnås bedre resultater, hvis der præoperativt er fundet forandringer ved billeddiagnostik. Fund af hippocampussklerose synes at være prædiktator for en gunstig prognose, uafhængigt af ætiologien (275-279).

Langtidsprognosen er kun belyst i få studier. Andelen af patienter, som har været anfaldsfrie efter operation, angives at være ca. 50% efter 10 år (280).

B\* Ved medicinsk behandlingsresistent temporallapsepilepsi er prognosen for anfaldsfrihed klart bedre ved operativ behandling end ved fortsat medicinsk behandling (Ib).

D Læsion og unilateral hippocampussklerose er prædiktorer for en særlig god prognose for anfaldsfrihed efter operation (IV).

#### *Komplikationer ved temporallapskirurgi*

Komplikationsrisikoen ved operation for temporallapsepilepsi er lav med en mortalitet under 0,5% og en morbiditet omkring 3% (280, 281).

D Den kirurgiske komplikationsrisiko ved temporallapskirurgi er lav (IV).

#### *Neuropsykologiske følger af temporallapskirurgi*

De neuropsykologiske undersøgelser af følgerne efter temporallapskirurgi er konvergerende. En oversigt over ældre studier konkluderer, at der er risiko for en vis forringelse af sproglig hukommelse efter venstresidig (dominant) operation, ligesom ordmobilisering og benævnelse kan være påvirket (282). Der er ikke konsistente fund med hensyn til indgreb i højre temporallap. Ved indgreb i temporallappen er der et år efter operationen fundet generelt uændret funktionsniveau, dog således at der ved venstresidig sprogdominans var risiko for forringelse af sproglige funktioner og hukommelse efter operation i venstre temporallap (283). Tilsvarende resultater ses i kasuistiske serier (284-286).

Undersøgelser af *børn* viser tilsvarende resultater (287-289). Hos *børn* kan forringelsen af sproglig hukommelse tre måneder efter venstresidig operation remittere efter et år (284).

Der foreligger kun få undersøgelser af langtidsprognosen, og fundene er modstridende. I en undersøgelse, der omfattede 44 opererede og otte ikke-opererede, havde de venstresidigt opererede en ringere verbal hukommelse end de højresidigt opererede før operationen, og var yderligere forringede efter et og ni år postoperativt (290). En undersøgelse af 114 opererede, der blev sammenlignet med en kontrolgruppe på 47 ikke-opererede, viste forringet hukommelse efter venstresidig operation ved etårsundersøgelsen, men ingen yderligere forringelse ved femårsundersøgelsen (291).



B Ved indgreb på venstre (dominante) temporallap er der risiko for en vis forringelse af den sproglige hukommelse (II).

D Hos *børn* kan en forringelse af den sproglige hukommelse remittere (IV).

#### *Livskvalitet*

Opgørelser over *voksne* patienters livskvalitet efter temporallapskirurgi viser modstridende resultater. Undersøgelserne er vanskelige at sammenligne pga. forskellige definitioner af livskvalitet og målemetoder. Det er dog gennemgående, at der ved anvendelse af multidimensionale interview registreres en overordnet bedring af livskvaliteten blandt anfaldsfrie patienter – men ikke i alle dimensioner (292-294). De betydeligste ændringer findes hos fuldstændigt anfaldsfrie patienter. I det eneste RCT om emnet findes der en forbedret livskvalitet i den opererede gruppe efter ét år (273). Man kan dog ikke regne med, at de psykosociale forhold er stationære på det tidspunkt. En omfattende analyse konkluderer, at der ikke findes tilstrækkelig evidens til at vurdere, om temporallapskirurgi ændrer de opereredes livskvalitet, hukommelse, funktionsniveau og muligheder for beskæftigelse eller for at opnå kørekort (15).

C *Voksne*, som er helt anfaldsfrie efter temporallapskirurgi, opnår bedre livskvalitet (III).

#### **Ekstratemporal epilepsi**

##### *Kirurgisk behandling ved epilepsi lokaliseret uden for temporallappen*

Ekstratemporal epilepsikirurgi er en betegnelse for resektion af et epileptogent kortikalt fokus uden for temporallappen.

Resultaterne ved operation for ekstratemporal epilepsi angives generelt som dårligere end ved operationer for temporallapsepilepsi. Der findes en række opgørelser, som belyser resultaterne, men ingen randomiserede, kontrollerede undersøgelser (295-298). Ved operationer i frontal- og occipitallapperne vil der ved benigne tumorer og dysplasier opnås anfaldsfrihed hos 40%-50%

D Ved operation for ekstratemporal epilepsi er prognosen for anfaldsfrihed ringere end ved operation for temporallapsepilepsi (IV).

##### *Neuropsykologiske følger efter ekstratemporal kirurgi*

De kognitive følgevirkninger af ekstratemporal operation afhænger af resektionens lokalisation, størrelse og det patologiske substrat. På grund af denne inhomogenitet bliver antallet af sammenlignelige operationer begrænset, og repræsentative store valide opgørelser er vanskelige at foretage.

En undersøgelse af 12 frontallapsopererede *børn* viste ved etårsefterundersøgelsen ingen forværring af de kognitive funktioner, heller ikke de eksekutive funktioner (299). Der er imidlertid stor spredning i patienternes alder og dermed frontallappens udviklingstrin, ligesom resektionsstørrelsen varierer. En undersøgelse af 33 frontallapsopererede *voksne* fandt mild forringelse af de eksekutive funktioner, sprog og motorik, afhængigt af hvilke områder der blev resekeret (300).

D Ved operation i frontallappen hos *voksne* kan der ses forringelse af de eksekutive funktioner og andre funktionsforstyrrelser, afhængigt af resektionens lokalisation og størrelse (IV).

#### **Multilobær resektion og funktional hemisfærektomi**

Hos småbørn er der en karakteristisk serie sjældne syndromer, der medfører meget hyppige og svært invaliderende anfald og samtidig tegn på progressiv encephalopati i form af stagnerende udvikling og direkte tab af færdigheder («catastrophic epilepsy»). Igennem de senere år er der opereret flere *børn* med dette epilepsibillede og afgrænset multilobær kortikal dysplasi, da prognosen uden kirurgisk indgriben er meget dårlig.

##### *Multilobær resektion*

Ved sammenlægning af resultaterne fra fem studier med i alt 154 opererede *børn* blev 41% anfaldsfrie, og 81% fik over 50% anfaldsreduktion (277, 296-298, 301). Mortaliteten var 2,4%. Andelen af *børn*, der bliver anfaldsfrie, er stigende i nye studier. Det kan enten skyldes bedre teknik, eller at de er fulgt i en kortere periode.

D Ved svær epilepsi hos *børn* med multilobær kortikal dysplasi og andre udbredte forandringer anbefales udredning med henblik på multilobær resektion (IV).

### *Funktionel hemisfærektomi*

Hemisfærektomi er en subtotal fjernelse af én hemisfære, hvor hele hemisfæren er afficeret, og de udbredte forandringer er begrænset til én hemisfære.

Af fire artikler med i alt 159 opererede *børn* fremgår det, at 58% blev anfaldsfrie (295-298). Yderligere 28% fik mere end 50% anfaldsreduktion. Mortaliteten var 4%.

D Ved svær epilepsi hos *børn*, der frembyder kliniske tegn på svær affektion af én hemisfære, herunder hemiplegi, anbefales kirurgisk behandling, herunder hemisfærektomi (IV).

### *Neuropsykologiske følger efter hemisfærektomi*

Indgrebet udføres sjældent, og der er store problemer med vurdering af virkningen på de kognitive funktioner, fordi patienterne ofte er så dårligt fungerende, at evaluering af andre faktorer end anfaldsfrekvensen ikke er mulig. Oplysninger om børns kognitive funktioner stammer ofte fra interview med forældrene frem for en egentlig testning. Et studie fandt ikke tegn på kognitive tab eller tab af sprog (302).

D Der er ikke konstateret tegn på yderligere kognitive skader efter hemisfærektomi (IV).

### **Funktionelle indgreb**

#### *Multiple subpiale transektioner*

Multiple overskæringer af associationsbaner hæmmer spredningen af paroxysmal aktivitet og anfaldsudvikling. Samtidig bevares en del af funktionaliteten i det pågældende kortikale område. Metoden kan derfor benyttes i højfølsomme hjerneområder, hvor andre typer operationer ikke kan anvendes.

#### *Callosotomi*

Corpus callosum overskæres subtotalt, hvorved forbindelsen mellem de to hemisfærer afbrydes, og spredning af anfaldsaktivitet fra den ene hemisfære til den anden hæmmes. Den foretages dog sjældent og kræver i Danmark tilladelse fra Sundhedsstyrelsen.

### **Postoperativ opfølgning**

Succesfuld epilepsikirurgisk behandling er ikke ensbetydende med, at patienten også kan forvente at blive medicinfri. Blandt de anfaldsfrie, der forsøges aftrappet, optræder der recidiv hos ca. 1/3 (300, 303). Samlet set bliver således knapt 1/4 af de opererede både anfalds- og medicinfrige, mens 1/3 fortsat har behov for medicinsk behandling for at forblive anfaldsfrie. Operation synes hos en del patienter ikke at være kurativ *per se*, men at ændre epilepsien til en medicinsk behandlelig forløbsform.

Forudsætningen for et godt psykosocialt resultat er realistiske forventninger til operationen. Efter mange års epilepsi kan både patienten og de nærmeste pårørende have svært ved at omstille sig til en anfaldsfri tilværelse og bør som led i operationsforberedelsen orienteres om de almindeligste overgangsproblemer. I nogle tilfælde vil problemerne have et omfang, der kræver støtte eller egentlig rehabilitering. På grund af disse aspekter samt en vis recidivrisiko kan patienterne følges i op til fem år.

D Fortsat medicinsk behandling er oftest nødvendig for at sikre et godt operationsresultat (IV).

- ✓ Et godt resultat af epilepsikirurgi afhænger blandt andet af, om patienten har realistiske forventninger til resultatet.
- ✓ Den postoperative fase kræver omhyggelig medicinsk og psykosocial opfølgning, hvis det fulde udbytte af en operation skal opnås. Disse patienter skal derfor følges af det samme team, der forestod den præoperative udredning og operationen, optimalt i mindst fem år.

### **3.4.2 Vagusstimulation**

For en del patienter som ikke opereres kan vagusstimulation være en mulig behandling. Denne behandling er demonstreret virksom i to RCT blandt patienter med medicinsk behandlingsresistent partiel epilepsi (304, 305). Effekten er relativt beskedne med en reduktion i anfaldshyppigheden på 27% mod 12% i kontrolgruppen efter tre måneder. Bivirkningerne var beskedne, overvejende i form af hæshed og dyspnø. Ingen patienter opnåede anfaldsfrihed. Et ikke-kontrolleret opfølgingsstudie tydede på en tiltagende effekt fra et til tre år på henholdsvis 35% og 44% (306). Hvorvidt der kan opnås en bedre effekt hos epilepsipatienter med en mindre svært behandlelig epilepsi, vides ikke.

B\* Vagusstimulation kan tilbydes patienter med svær, medicinsk behandlingsresistent epilepsi, hvis kirurgisk behandling ikke er mulig. Anfaldsfrihed kan dog ikke forventes (1b).

### 3.4.3 Ketogen diæt

Ketogen diæt anvendes trods sparsom dokumentation i behandling af intractabel epilepsi. Der foreligger ni ukontrollerede studier. Et Cochrane-review konkluderer, at alle de ukontrollerede studier går i samme retning, og at ketogen diæt er relevant ved intractabel epilepsi, primært hos *børn* under seks år (307).

✓ Ketogen diæt kan anvendes hos *børn* med intractabel epilepsi.

## 4 Psykosociale konsekvenser af epilepsi

Epilepsi kan have betydning for patienternes selvopfattelse og kognition samt uddannelses- og erhvervsmuligheder. Behandlingen bør derfor varetages af et tværfagligt team.

De psykosociale konsekvenser optræder især hos patienter med en svært behandlelig epilepsi. Anfaldsfrihed er den faktor, der betyder mest for at forbedre den psykosociale funktion.

Hos *børn* med epilepsi ses der en væsentligt øget forekomst af kognitive, adfærdsmæssige og psykiatriske forstyrrelser (308, 309). Gentagne anfald er en signifikant faktor ved udviklingen af adfærdsmæssige problemer (310).

C Det anbefales at være løbende opmærksom på kognitive og adfærdsmæssige problemer hos *børn* med epilepsi (III).

- ✓ Det anbefales, at *børn* med epilepsi og deres forældre får mulighed for støtte fra et tværfagligt team.
- ✓ *Børn* med epilepsi, som har kognitive og adfærdsmæssige problemer, anbefales udredt af en psykolog med særligt kendskab til epilepsi.

Hos *voksne* patienter med epilepsi er der vist en sammenhæng mellem anfaldsfrekvensen og oplevelsen af stigmatisering, og mellem epilepsiens varighed og stigmatisering (311).

Der er endvidere påvist en sammenhæng mellem anfaldsfrekvensen og eksistensen af psykosociale problemer som angst, depression, tab af ægteskabelig status, erhvervsvanskeligheder, oplevelse af at miste kontrollen over eget liv, risiko for førtidspensionering og tab af kørekort (312).

C Det anbefales at være systematisk opmærksom omkring psykosociale konsekvenser hos *voksne* med epilepsi (III).

- ✓ Det anbefales, at være opmærksom på forringelse af de kognitive funktioner hos *voksne* og i givet fald henviser til neuropsykologisk undersøgelse.
- ✓ *Voksne* med epilepsi, som har kognitive problemer, anbefales udredt af en neuropsykolog med særligt kendskab til epilepsi.
- ✓ *Voksne* med epilepsi, som har psykosociale problemer, anbefales udredt af en psykolog og/eller en socialrådgiver med særligt kendskab til epilepsi.
- ✓ Patienter med psykosociale problemer, depression og angst forbundet med epilepsien anbefales behandling ved psykolog eller psykiater.

## 5 Økonomi og organisation

### 5.1 Organisering af epilepsibehandlingen i Danmark

Der kan med udgangspunkt i den nuværende sygehusstruktur og arbejdsdeling, jævnfør Sundhedsstyrelsens vejledning vedr. specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet (176), Sundhedsstyrelsens retningslinier for kirurgisk behandling af medicinsk intraktabel epilepsi (258) og Sundhedsstyrelsens retningslinier for den fremtidige tilrettelæggelse af epilepsikirurgi (313) beskrives følgende vedr. tilrettelæggelsen og opgavefordelingen af diagnostik og behandling:

- Et basisniveau med almindelig diagnostik og behandling af epilepsi ved neurologiske og pædiatriske afdelinger.
- Et landsdelsniveau med neurologiske, neurofysiologiske og pædiatriske landsdelsafdelinger, der modtager, udreder og behandler patienter med svær eller kompliceret epilepsi.
- Landsfunktion ved Epilepsihospitalet i Dianalund for patienter med svær epilepsi med behov for længere tids observation under indlæggelse samt for psykosocial vurdering.
- En landsfunktion for patienter med medicinsk intraktabel epilepsi med henblik på præoperativ vurdering, operation og postoperativ opfølgning i et teamsamarbejde mellem neurologi, neurofysiologi, neurokirurgi og pædiatri mfl. – som også henviser til behandling i udlandet.
- Behandling i udlandet af særlige patienter ved referencecenter.

#### **Basisniveau**

##### *Funktioner på basisniveau*

Specialist: Neurolog eller pædiater

Neurofysiologi: Standard-EEG og søvn-EEG

Billedannelse: MR-scanning af cerebrum med henblik på afklaring af strukturelle forandringer. CT-scanning af cerebrum ved behov for akut undersøgelse.

- ✓ Diagnose og behandling på basisniveau varetages af neurolog og pædiater.

Omkring to tredjedele af patienterne vil være anfaldsfrie på enten monoterapi eller polyterapi, men for en del af patienterne er epilepsien medicinsk behandlingsresistent. Opnås der ikke anfaldskontrol efter 2-3 relevante AED forsøgt til bivirkningsgrænsen, bør det revurderes, om diagnosen er korrekt.

- ✓ Ved usikkerhed om diagnosen bør udredning og revurdering af anfald fortsætte, evt. på mere specialiseret afdeling.

Epilepsi ledsages ofte af betydelige psykosociale problemer, specielt hvis epilepsien er intraktabel, eller hvis der foreligger kognitive vanskeligheder. Det er derfor vigtigt, at patienten allerede tidligt i forløbet tilbydes de relevante støtteforanstaltninger. Det sker bedst med udgangspunkt i et tværfagligt team, som kan sikre, at skole, kommune mv. får den relevante rådgivning.

#### **Landsdelsniveau**

Funktionerne på landsdelsniveau dækker ud over funktionerne på basisniveau også:

Specialist: Mindst to neurologer eller neuropædiatere, som er subspecialiserede i epilepsi.

Neurofysiologi: Langtids-video-EEG med specialuddannet personale til overvågning.

Scanning: MR-scanning med kvantitative målinger og specialoptagelser. Radiolog med speciel erfaring med epilepsiudredning. Iktal SPECT- eller PET-scanning.

Behandlerteam: Epileptolog, neurofysiolog, epilepsisygeplejerske, neuropsykolog og socialrådgiver.

Laboratorium: Måling af AED-serumniveauer.

Ved fortsat usikkerhed om diagnosen er udredning med langtids-video-EEG påkrævet. Det vil ofte være nødvendigt at fremprovokere anfald, og den risiko, patienten derved udsættes for, nødvendiggør intensiv overvågning i overensstemmelse med Sundhedsstyrelsens retningslinier.

- ✓ På landsdelsniveau anbefales der at være adgang til specialundersøgelser i form af langtids-video-EEG,

kvantitativ MR-scanning og evt. andre former for scanning og visitation til epilepsikirurgisk udredning samt adgang til neuropsykolog og socialrådgiver.

### **Landsfunktion**

Landsfunktionerne dækker ud over basis- og landsdelsniveau også svære psykosociale problemstillinger og epilepsikirurgi.

#### *Epilepsihospitalet i Dianalund*

- Landsdækkende socialrådgiverfunktion.
  - Svær epilepsi med behov for længere tids observation under indlæggelse samt tværfaglig psykosocial vurdering.
  - Udredning med henblik på og opfølgning efter epilepsikirurgi og vagusstimulation.
- ✓ Ved svære psykosociale problemer anbefales kontakt til landsfunktionen.

#### *Rigshospitalet*

Epilepsikirurgigruppen er etableret som teamfunktion af Rigshospitalet og Epilepsihospitalet i Dianalund i samarbejde med Hvidovre Hospital, Amtssygehuset i Glostrup og Århus Sygehus. Vagusstimulation tilbydes patienter, hvor kirurgi ikke er mulig (implantationen foregår aktuelt på Rigshospitalet og Århus Sygehus). Landsfunktionen visiterer også til eventuel behandling i udlandet.

De detaljerede krav til ekspertise ved landsfunktionen på Rigshospitalet er beskrevet i Sundhedsstyrelsens notat om den fremtidige tilrettelæggelse af epilepsikirurgi.

## 5.2 Økonomiske betragtninger

Økonomiske betragtninger skal bidrage til at vurdere, om de ressourcer, der bruges i behandlingsindsatsen, står i et rimeligt forhold til de sundhedsmæssige gevinster, der opnås. Økonomiske evalueringer indgår således i beslutninger om valg af behandlingsstrategier. Det er sjældent relevant at tage stilling til, om en hel patientgruppe skal behandles, og dermed sjældent relevant at se på de totale omkostninger hertil. Derimod er det væsentligt at fokusere på omkostningerne ved delelementer i behandlingsstrategien for at vurdere, om investering i en given medicinsk eller kirurgisk indsats står i et rimeligt forhold til den mere effekt, der opnås. Der findes imidlertid ingen eksakte regler for, hvad en god investering er. Rimeligheden må vurderes ud fra, om ressourcerne kunne være bedre investeret i andre tiltag rettet mod samme patientgruppe, eller måske være bedre anvendt et helt andet sted i sundhedsvæsenet.

En økonomisk evaluering vurderer forholdet mellem en række meromkostninger, eksempelvis merudgifter til medicin, og de besparelser, der kan indhentes som følge af bedre kvalitet i behandlingen. Her kan der eksempelvis være tale om en reduktion i antallet af indlæggelser, øget produktivitet, reduktion i sociale foranstaltninger og/eller mindsket støtte i hjemmet som følge af en forbedret sundhedstilstand i patientgruppen. Disse ressourceændringer sættes i forhold til den sundhedseffekt, som måles. Sundhedseffekter kan vælges på flere måder, men det er væsentligt, at effektmålet er et validt mål for den nytte, som sundhedsinterventionen genererer. Eksempler på ofte anvendte effektmål er vundne leveår og kvalitetsjusterede leveår (QALY: quality-adjusted life-years).

Ved en gennemgang af litteraturen ser man, at de indirekte omkostninger forbundet med epilepsi i form af dårligere uddannelse, arbejdsløshed, nedsat produktivitet (inklusive tidlig pensionering), sociale foranstaltninger og støtte i hjemmet er ukendte. De fleste økonomiske evalueringer inden for epilepsiområdet er som følge heraf begrænset til at omfatte direkte omkostninger, hvilket vil sige omkostninger til medicin og anden behandling, der ligger inden for sundhedssektorens regi.

I en sammenlignende undersøgelse i otte forskellige europæiske lande blev der fundet forskelle på op til 24 gange på priserne for epilepsimedicienske ydelser, mens medicinpriserne kunne variere over fire gange (314). Det blev konkluderet, at de umiddelbart tilgængelige priser næppe afspejlede de sande omkostninger, men snarere reflekterede organiseringen af sundhedsvæsenet i de respektive lande og måske indirekte støtte til lokale farmaceutiske virksomheder. En svensk undersøgelse konstaterede en stigning på næsten seks gange i udgifterne til epilepsimedicin i perioden 1990 til 2000 (315). Brugen af epilepsimedicin målt i definerede

døgn-doser/1.000 indbyggere steg kun 16% i perioden, så prisstigningen var helt overvejende betinget af et stigende forbrug af ny og dyr medicin. Udviklingen i Danmark har været parallel med den svenske.

### 5.2.1 Anvendelse af nyere AED

Tre studier sammenligner en række af de nyere AED og finder, at de direkte omkostninger per patient eller per 50% anfaldsreduktion næsten var identiske for de undersøgte stoffer (gabapentin, lamotrigin, topiramet, vigabatrin) (316-318). Lamotrigin indgår i de fleste omkostningsundersøgelser, der for dette stof viser, at det ikke omkostningsmæssigt adskiller sig fra andre nyere epilepsimidler, når 50% anfaldsreduktion anvendes som effektmål. Dog er det vigtigt at understrege, at dette hyppigt anvendte effektmål ikke er et dækkende mål for den nytte, som en behandling genererer. For det første kan der bag forskellige behandlingsregimer ligge forskellige bivirkningsprofiler, som ikke opfanges af dette effektmål. Et livskvalitetsmål er et mere validt mål, idet den subjektive opfattelse af bivirkningerne hermed opfanges. Hertil kommer, at nytten af en behandling ikke er proportionalt relateret til anfaldsreduktionen. Således vil en 100% reduktion i anfaldsfrekvensen sandsynligvis medføre mere end dobbelt så stor nytte i forhold til en behandling, der kun medfører 50% reduktion.

Sammenligninger mellem lamotrigin og de ældre stoffer carbamazepin, phenytoin og valproat har vist, at lamotrigin anvendt som førstevalgsspræparat til nydiagnosticeret epilepsi fører til dobbelt så høje behandlingsomkostninger (5.100-20.000 kr./år) som de ældre midler (1.700-8.600 kr./år) (314). For dette får man som anført en bedre tolerabilitet over for behandlingen og formentlig færre langtidsbivirkninger, herunder færre interaktioner med andre lægemidler. Der foreligger to placebokontrollerede studier af virkningen af lamotrigin som tillægsbehandling til medicinsk behandlingsresistente patienter (319, 320). I det første fandt man ved behandling med lamotrigin en merudgift på 45 kr. per anfaldsfri dag og i det andet en merpris på ikke mindre end 270.000 kr. per QALY.

### 5.2.2 Kirurgisk behandling af epilepsi

To studier analyserer prisen for operativ behandling af medicinsk behandlings-resistent epilepsi (321, 322) og finder omkostninger på henholdsvis 177.000 kr. og 101.000 kr. per QALY. Disse beløb svarer til halvdelen af prisen for forsøg med endnu et antiepileptikum (320). I et studie blev de samlede udgifter over en periode på 35 år efter kirurgisk behandling sammenlignet med fortsat medicinsk behandling af patienter med medicinsk behandlingsresistent epilepsi (323). Konklusionen var, at udgiften per anfaldsfri patient i den kirurgiske gruppe var 704.000 kr. mod 4.422.000 kr. i den medicinsk behandlede gruppe. I et andet studie fandt man, at de direkte omkostninger forbundet med epilepsikirurgiske indgreb først efter 35 år ville være af samme størrelse som ved fortsat medicinsk behandling (324). Blev imidlertid de indirekte omkostninger medregnet, ville den kirurgiske patient efter 10 år og 40 år have kostet henholdsvis 403.000 kr. og 1.004.000 kr., mens den medicinske patient ville have kostet 468.000 kr. og 1.846.000 kr. Det danske epilepsikirurgiske program vil, baseret på de ovenstående antagelser og med den øjeblikkelige aktivitet på 25 patienter/år, på lidt længere sigt kunne give samfundet en besparelse på 20 millioner kr./år.

## 6 Indsatsområder for fremtidig forskning

### Diagnostik

- Afprøvning/validering af tjeklister ved udspørgen.
- Kontrolleret undersøgelse af forekomst af epileptisk aktivitet i EEG hos børn/voksne med epilepsi versus raske kontrolpersoner.
- Inter- og intraobservatør-variationen ved bedømmelse af epileptisk aktivitet i EEG.
- Prospektive studier som belyser om søvndeprivation og medikamentelt fremkaldt søvn er lige effektive i forbindelse med søvn-EEG.
- Prospektive studier af den diagnostiske værdi af langtids-EEG kontra almindelig EEG.
- Undersøgelse af om der opnås yderligere diagnostisk sensitivitet ved anvendelse af søvn-EEG, når det er den første EEG i forbindelse med udredning for epilepsi er uden epileptisk aktivitet.

### Medicinsk behandling

- Undersøgelse af de enkelte antiepileptika (især de nyere) i relation til specifikke syndromer særligt hos *børn* og unge.
- Herunder undersøgelse af om opdelingen i »smalspektrede« (virksomme mod fokale epilepsier) versus »bredspektrede« antiepileptika (virksomme også mod generaliserede epilepsier) er rimelig (jf. seneste Årsrapport fra EpiBase).
- Undersøgelser af generiske substitutioner og deres mulige konsekvenser i prospektiv regi.

### Akut anfaldsbehandling

- Kontrolleret og randomiseret sammenligning af valproat versus de »etablerede« antiepileptika.
- Farmakokinetiske undersøgelser af forskellige benzodiazpin-formulerings optagelse ved sublingual administration (som p.t. i Danmark vurderes at være en overset administrationsvej).

### Seponering af behandling

- Specifikke undersøgelser af juvenil myoklon epilepsi med henblik på at afklare recidivrisikoen.

### Kirurgi

- Demografisk undersøgelse af behovet for epilepsikirurgi. Herunder patientens vej gennem systemet omfattende rejektionfrekvens og -niveau af operationskandidater.
- Opfølgning på psykosocialt outcome.

### Sygeplejefaglige opgaver

- Værdien af epilepsisygeplejersker.

### Levevilkår

- Prospektiv og retrospektive undersøgelser af levevilkår for patienter med epilepsi. Herunder sociale og arbejdsmæssige forhold.



# Ordliste

- Absence** – Fjernhedstilfælde
- AED, antiepileptika/antiepileptisk behandling** – Medicin mod epilepsi
- Astatisk anfald** – Anfald karakteriseret ved pludseligt fald
- Bias** – Forudindtagethed, partiskhed, skævhed. En proces under planlægning, udførelse eller analyse af en undersøgelse der medfører, at resultater eller konklusioner på en systematisk måde afviger fra sandheden
- Cochrane-review** – Oversigtsartikel/metaanalyse opbygget efter Cochrane-samarbejdets principper
- Compliance** – Patienters villighed og evne til at tage et lægemiddel som foreskrevet
- Corpus callosum** – »Hjernebjælken« – struktur beliggende mellem de to hjernehalvdele, og som forbinder dem indbyrdes.
- CSWS (ESES)** – »Continuous spike-waves during slow-wave sleep« – epileptisk sygdom med vedvarende epileptiformt EEG under søvn
- CT-scanning** – Computertomografisk scanning, dvs. røntgenscanning
- Dyspnø** – Åndenød
- EEG** – Elektroencefalografi. Undersøgelse til registrering af hjernens elektriske aktivitet
- Eksekutive funktioner** – Samlebegreb for overordnede initierende, styrende og kontrollerende funktioner
- Embryonal** – Vedrørende fosteret
- Encephalopati** – Hjernelidelse
- Enzyminducerende AED** – Medicin der øger leverens omsætning af medicin
- Epilepsi** – Sygdomstilstand i hjernen karakteriseret ved tilbøjelighed til abnorme impulsudladninger, der medfører gentagne og spontane epileptiske anfald
- Guldstandard** – Referencestandard
- Hemiplegi** – Lammelse af den ene halvdel af kroppen, arm og ben
- Hemisfære** – Storhjernehalvdel
- Hippocampus** – »Søhesten« – central hjernestruktur i tindingelappen
- Hippocampussklerose** – Specielle vævsforandringer i hippocampus (se mesial temporal sklerose)
- Hippocampusvolumetri** – Diagnostisk metode til bestemmelse af hippocampus' størrelse
- Hyperemesis gravidarum** – Udtalt kvalme og opkastning under graviditet
- Hypotension** – Lavt blodtryk
- Idiopatisk** – Uforklarlig. Selvstændigt optrædende sygdom
- Idiosynkratiske bivirkninger** – En abnorm følsomhed for et lægemiddel, som er særegen for det enkelte individ
- Iktalt** – Under et anfald
- Infantil** – Vedrørende børn
- Interiktalt** – Mellem anfald
- Juvenil myoklon epilepsi** – Relativt godartet form for epilepsi, der typisk starter i teenagealderen
- Ketogen diæt** – Diæt, der er sammensat af meget fedt i forhold til mængden af kulhydrat og protein
- Kloniske kramper** – Rytmiske, ufrivillige muskelsammentrækninger
- Kognitive funktioner** – Intellektuelle funktioner såsom sprog, bearbejdning af sansedata, hukommelse og tænkning
- Landau-Kleffners syndrom** – Sygdom af ukendt årsag, som oftest rammer børn mellem tre og otte år. Omfatter epilepsisymptomer og tab af sprog
- Lennox-Gastauts syndrom/myoklon astatisk epilepsi** – En sjælden form for epilepsi, som hyppigst optræder blandt børn mellem et og otte år
- Mesial temporallapsepilepsi med hippocampussklerose** – Speciel form for tindingelapsepilepsi
- Metabolisering** – Stofskifte
- Metaanalyse** – Statistisk metode, ved hvilken resultaterne fra flere uafhængige undersøgelser sammenfattes med det formål at skaffe sig et overblik. De i metaanalysen anvendte artikler udvælges efter gennemskuelige kriterier og er ikke blot udtryk for forfatternes præferencer
- Morbiditet** – Sygelighed
- MR-scanning** – Magnetisk resonans-scanning, dvs. billeddiagnostisk undersøgelse
- Myoklon** – Kortvarig ufrivillig sammentrækning af én eller flere muskler
- Obsolet** – Håbløs, udelukket
- Paroksysk** – Anfaldsvis
- Placebo** – Inaktivt middel (f.eks. blind- eller narretabletter), som udadtil fuldstændigt ligner et aktivt middel
- Postencephalitisk epilepsi** – Epilepsi opstået efter hjernebetændelse
- Postiktalt** – Efter et anfald

**Primær** – Første, oprindelig, i første række (modsat sekundær)

**Prospektive** – Bruges om studier, hvor forløbet vurderes ud fra en forudlagt plan

**(Psykogene) non-epileptiske** – Rent psykisk betingede anfald, som ligner og forveksles med epileptiske anfald

**RCT – Randomized controlled trial** – Randomiseret, kontrolleret studie

**Relaxometri** – Speciel MR-scannings-teknik, der kan anvendes til diagnostik af hippocampussklerose

**Recidiv** – Tilbagefald af en sygdom

**Remittere** – Ophør af sygdom eller bedring af et symptom

**Retrospektiv** – Bruges om studier, hvor planlægningen af undersøgelsen først sker, efter at forløbet har fundet sted

**Reversibel** – Med mulighed for tilbagevenden. Anvendes om bivirkninger til medicinske behandlinger, som ophører, når medicinen seponeres

**Rolandisk epilepsi** – Speciel og relativt hyppig form for børneepilepsi, som har en god prognose

**Sekundær** – I anden række (modsat primær)

**Sensitivitet** – Mål for følsomhed

**Seponere** – Lægge til side, henlægge. Afslutte en behandling

**Signifikans** – Tydelighed. Angiver om to eller flere værdier er statistisk forskellige

**Spasmer** – Langvarig muskelstivning

**Specificitet** – Mål for nøjagtighed

**Spektroskopi** – Kvantitativ metode til påvisning af hippocampusforandringer

**Standard-EEG** – EEG hos en vågen, afslappet person. Som regel omfatter undersøgelsen tillige hyperventilation og fotostimulation.

**Status epilepticus** – Vedvarende epileptiske anfald af mere end 30 minutters varighed

**Sturge-Webers syndrom** – Medfødt karmisdannelse med atrofi og forkalkninger i dele af hjernebarken

**Synkope** – Besvimelse

**Søvn-EEG** – Elektroencefalogram optaget under søvn

**Søvndeprivation** – Berøvelse af søvn

**Temporallap** – Tindingelap – hjernestruktur beliggende svarende til tindingen

**Teratogen** – I stand til at fremkalde fostermisdannelser

**Toniske kramper** – Vedvarende, konstante muskelsammentrækninger

**Vagusstimulation** – Behandling af epilepsi, hvorved en indopereret pacemaker stimulerer nervus vagus

**Video-EEG** – Elektroencefalogram optaget, samtidig med at patienten blive videooptaget

**Ætiologi** – Sygdomsårsag

## Appendiks 1 – Adresser

Videnscenter om Epilepsi, <http://www.epilepsi.dk>, telefon: 5827 1294.

Videnscenter om Epilepsi sørger for, at fagpersoner har adgang til den nyeste viden om epilepsi med særlig vægt på de psykologiske, pædagogiske og sociale aspekter.

Patientforeningen *Dansk Epilepsiforening*, <http://www.epilepsiforeningen.dk>, telefon: 6611 9091.

*Den Sociale Rådgivningsfunktion på Epilepsihospitalet i Dianalund*, telefon: 5826 4200.

Landsdækkende inden for epilepsi for brugere og deres pårørende, sagsbehandlere i kommuner og amter og personale på sygehuse og andre institutioner.

## Appendiks 2 – Eksempel på informationstjekliste

Emner mærket med \* er vigtig information, der skal gives hurtigst muligt, efter at diagnosen er stillet.

### *Generel information om epilepsi*

Forklare, hvad epilepsi er\*  
Mulig årsag til epilepsi  
Forklare udredningsprogrammet\*  
Anfaldsklassifikation\*  
Syndromklassifikation  
Epidemiologi  
Prognose\*  
Genetik  
Pludselig uventet død (SUDEP)

### *AED*

Valg af præparat\*  
Virkning/compliance\*  
Bivirkninger\*  
Medicinæsker/p.n.-medicin\*  
Interaktioner\*  
Receptudskrivelse  
Blodprøver

### *Anfaldsudløsende årsager*

Søvnunderskud\*  
Alkohol og rusmidler\*  
Stress\*  
Fotosensitivitet

### *Anfald og anfaldshåndtering*

Anfaldskalender\*  
Generelle retningslinjer\*  
Status epilepticus

### *Livsstil (at leve så normalt som muligt)*

Kørekortsregler\*  
Erhverv  
Uddannelse/indlæringsproblemer  
Fritidsinteresser  
Netværk/socialrådgiver  
Ulykkesforebyggelse\* (obs. vand)  
Støtteforanstaltninger\*

### *Mulige psykosociale konsekvenser*

Følelse af stigmatisering\*  
Hukommelsesproblemer\*  
Depression  
Angst  
Bevare mentalt velvære  
Bevare selvtillid\*  
Seksuelle problemer

### *Specielt for kvinder*

Antikonception\*  
Rådgivning før graviditet\*  
Graviditet og amning  
Menopause

*Specielt for børn og unge med svær epilepsi*

Støtte i børnehave/skole/uddannelse\*

Beskyttelse (hjelm, specialstole/kørestol)\*

Restriktioner

Tværfaglig støtte til familien

Socialrådgiver

Plejefamilie/aflastning

Adresse og telefonnummer til patientforeningen\*

## Appendiks 3 – Differentialdiagnoser til epilepsi

### Voksne

1. Synkope a. refleksynkope b. ortostatisk synkope c. kardiell arytmie d. strukturel hjertesygdom	7. Cerebrovaskulær sygdom
2. Bevægelseforstyrrelser a. tics b. tremor c. chorea d. paroksyttisk dyskinesi	8. Toksik-metaboliske forstyrrelser a. alkohol b. hallucinogener c. hypoglykæmi d. porfyri e. fæokromocytom
3. Non-epileptisk myoklonus	9. Psykogene og psykiatriske tilstande
4. Startle disease (hyperekpleksi)	10. Andre a. drop attacks b. transient global amnesi c. paroksyttiske anfald ved demyeliniserende sklerose
5. Migræne	
6. Søvnforstyrrelser a. parasomni b. hypersomni c. andre søvnforstyrrelser	

### Børn

Der er mange tilstande i barne- og ungdomsalderen, som kan forveksles med epilepsi. De ikke-epileptiske tilstande, der hyppigst fejldiagnostiseres som epilepsi, er blå og blege affektanfald og søvnrædsel hos mindre børn samt vasovagal synkope og migræne hos ældre børn. De vigtigste differentialdiagnoser over for epilepsi fremgår af nedenstående tabeller:

#### Ikke-epileptiske tilstande hos småbørn

Feberkrampe Febervildelse Blå affektanfald (convulsiones e furore, cyanotic breath-holding spells) Blege affektanfald (convulsiones e furore, pallid infantile syncopes, reflex anoxic seizures) Benign infantil myoklonus Benign infantil tremor Søvnrædsel (Pavor nocturnus) Masturbation (Gratification) Apnø med gastroesophageal reflux ALTE (Apparent life-threatening event) Meadows syndrom Münchhausen syndrom by proxy Benign paroksyttisk vertigo Basilarismigræne Hyperekpleksi (startle disease) Benign paroksyttisk torticollis Hypoglykæmi Tomgang/fjernhed hos retarderede børn Dystoni ved cerebral parese
---

Basilarismigræne  
Hemiplegisk migræne  
Konfusionel migræne  
Vasovagal synkope  
Hyperventilationssynkope  
Psykogene kramper (pseudoseizures)  
Kardiel synkope (langt QT-syndrom)  
Hypoglykæmi  
Paroksyttisk choreoathetose  
Tics  
Tourettes syndrom  
Benign paroksyttisk positionsvertigo  
Panikangst  
Narkolepsi  
Stofmisbrug (stofinducerede kramper)  
Søvnrædsel, søvngænger  
Dagdrømmeri (ADHD-børn)  
Tomgang/fjernhed hos retarderede børn  
Dystoni ved cerebral parese

---

## Appendiks 4 – Litteratursøgning

Litteratursøgning og gennemgang af den fundne litteratur er foretaget systematisk som beskrevet detaljeret i SfR's »Vejledning i udarbejdelse af referenceprogrammer«. Vejledningen kan downloades fra SfR's hjemmeside <http://www.sst.dk/sfr>. Der er udarbejdet en søgestrategi på baggrund af klinisk relevante fokuserede spørgsmål, som indeholder emneord for population, intervention og effektmål. Søgestrategi og søgninger for de enkelte fokuserede spørgsmål kan rekvireres hos SfR.

Det er tilstræbt at tilvejebringe den bedst mulige sundhedsvidenskabelige dokumentation til besvarelse af de spørgsmål, referenceprogrammet ønsker at afdække. For at minimere bias og for at sikre tilstrækkelig dækning af den relevante litteratur er det tilstræbt, at søgningen dækker et vist antal databaser.

Søgningen har som minimum dækket: The Cochrane Library, MEDLINE og EMBASE. I relevante tilfælde er der suppleret med søgninger i CINAHL og på internettet. Desuden er der inddraget manuel gennemgang af referencelister fra de fundne metaanalyser og systematiske oversigtsartikler.

Tidsintervallet for søgningen har været forskellig afhængigt af den aktuelle problemstilling. For emnet kirurgisk behandling er søgningen begrænset til perioden 1997-2003. For de øvrige områder går søgningen tilbage til 1979. De enkelte søgestrategier er bevaret, så søgningen kan gentages ved opdatering af referenceprogrammet.

Der er i prioriteret rækkefølge søgt efter eksisterende referenceprogrammer, metaanalyser, systematiske oversigtsartikler, randomiserede, kontrollerede kliniske forsøg, ikke-kontrollerede forsøg og deskriptive studier.



# Litteraturliste

1

Eccles M, Freemantle N, Mason J. North of England evidence based guidelines development project: methods of developing guidelines for efficient drug use in primary care. *BMJ* 1998; 316(7139):1232-1235.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9740574](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9740574)

2

Matzen P. Evidensbaseret medicin. In: Lorentzen I, Bendixen G, Hansen NE, editors. *Medicinsk Kompendium*. København: 2004: 15.

3

Skaarup EO. En klinisk epidemiologisk tværsnitsundersøgelse af prævalens af epilepsi i en voksen Københavnerbefolkning. 1996.

4

Krumholz A, Grufferman S, Orr ST, Stern BJ. Seizures and seizure care in an emergency department. *Epilepsia* 1989; 30(2):175-181.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2924743](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2924743)

5

Stanaway L, Lambie DG, Johnson RH. Non-compliance with anticonvulsant therapy as a cause of seizures. *N Z Med J* 1985; 98(774):150-152.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3856172](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3856172)

6

Smith D, Defalla BA, Chadwick DW. The misdiagnosis of epilepsy and the management of refractory epilepsy in a specialist clinic. *QJM* 1999; 92(1):15-23.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10209668](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10209668)

7

Scheepers B, Clough P, Pickles C. Misdiagnosis of epilepsy: findings of a population study. *Seizure* 1998; 7(5):403-406.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9808117](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9808117)

8

King MA, Newton MR, Jackson GD, Fitt GJ, Mitchell LA, Silvapulle MJ et al. Epileptology of the first-seizure presentation: a clinical, electroencephalographic, and magnetic resonance imaging study of 300 consecutive patients. *Lancet* 1998; 352(9133):1007-1011.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9759742](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9759742)

9

van DC, Geerts AT, Meulstee J, Habbema JD, Staal A. Reliability of the diagnosis of a first seizure. *Neurology* 1989; 39(2 Pt 1):267-271.

10

National Institute for Clinical Excellence (NICE). The diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care, Second draft for consultation. 2004. National Collaborating Centre for Primary Care.

11

Sheldon R, Rose S, Ritchie D, Connolly SJ, Koshman ML, Lee MA et al. Historical criteria that distinguish syncope from seizures. *J Am Coll Cardiol* 2002; 40(1):142-148.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12103268](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12103268)

12

Cragar DE, Berry DT, Fakhoury TA, Cibula JE, Schmitt FA. A review of diagnostic techniques in the differential diagnosis of epileptic and nonepileptic seizures. *Neuropsychol Rev* 2002; 12(1):31-64.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12090718](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12090718)

13

Reuber M, Elger CE. Psychogenic nonepileptic seizures: review and update. *Epilepsy Behav* 2003; 4(3):205-216.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12791321](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12791321)

14

Rugg-Gunn FJ, Harrison NA, Duncan JS. Evaluation of the accuracy of seizure descriptions by the relatives of patients with epilepsy. *Epilepsy Res* 2001; 43(3):193-199.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11248531](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11248531)

15

AHRQ: Management of treatment-resistant epilepsy. *Evid Rep Technol Assess* 2003.

16

Carpay JA, de WA, Schimsheimer RJ, Stroink H, Brouwer OF, Peters AC et al. The diagnostic yield of a second EEG after partial sleep deprivation: a prospective study in children with newly diagnosed seizures. *Epilepsia* 1997; 38(5):595-599.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9184606](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9184606)

17

Hughes JR, Gruener G. The success of EEG in confirming epilepsy – revisited. *Clin Electroencephalogr* 1985; 16(2):98-103.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=4006231](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4006231)

18

Salinsky M, Kanter R, Dasheiff RM. Effectiveness of multiple EEGs in supporting the diagnosis of epilepsy: an operational curve. *Epilepsia* 1987; 28(4):331-334.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3622408](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3622408)

19

Marsan CA, Zivin LS. Factors related to the occurrence of typical paroxysmal abnormalities in the EEG records of epileptic patients. *Epilepsia* 1970; 11(4):361-381.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=5278205](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=5278205)

20

Fowle AJ, Binnie CD. Uses and abuses of the EEG in epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 3:S10-S18.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11001331](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11001331)

21

Gregory RP, Oates T, Merry RT. Electroencephalogram epileptiform abnormalities in candidates for aircrew training. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1993; 86(1):75-77.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7678394](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7678394)

22

Cavazzuti GB, Cappella L, Nalin A. Longitudinal study of epileptiform EEG patterns in normal children. *Epilepsia* 1980; 21(1):43-55.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=6766393](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6766393)

23

Bridgers SL. Epileptiform abnormalities discovered on electroencephalographic screening of psychiatric inpatients. *Arch Neurol* 1987; 44(3):312-316.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2881532](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2881532)

24

Goodin DS, Aminoff MJ. Does the interictal EEG have a role in the diagnosis of epilepsy? *Lancet* 1984; 1(8381):837-839.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=6143148](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6143148)

25

Doppelbauer A, Zeithofer J, Zifko U, Baumgartner C, Mayr N, Deecke L. Occurrence of epileptiform activity in the routine EEG of epileptic patients. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(5):345-352.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8333237](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8333237)

26

Fisch BJ. Interictal epileptiform activity: diagnostic and behavioral implications: 2002 ACNS presidential address. *J Clin Neurophysiol* 2003; 20(3):155-162.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12881662](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12881662)

27

Aguglia U, Gambardella A, Le PE, De SG, Zappia M, Quattrone A. Chlorpromazine versus sleep deprivation in activation of EEG in adult-onset partial epilepsy. *J Neurol* 1994; 241(10):605-610.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7836964](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7836964)

28

el-Ad B, Neufeld MY, Korczyn AD. Should sleep EEG record always be performed after sleep deprivation? *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1994; 90(4):313-315.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7512913](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7512913)

29

Martin R, Burneo JG, Prasad A, Powell T, Faught E, Knowlton R et al. Frequency of epilepsy in patients with psychogenic seizures monitored by video-EEG. *Neurology* 2003; 61(12):1791-1792.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14694050](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14694050)

30

Keranen T, Rainesalo S, Peltola J. The usefulness of video-EEG monitoring in elderly patients with seizure disorders. *Seizure* 2002; 11(4):269-272.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12027576](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12027576)

31

McBride AE, Shih TT, Hirsch LJ. Video-EEG monitoring in the elderly: a review of 94 patients. *Epilepsia* 2002; 43(2):165-169.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11903463](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11903463)

32

Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339(12):792-798.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9738086](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9738086)

33

Garzon E, Fernandes RM, Sakamoto AC. Analysis of clinical characteristics and risk factors for mortality in human status epilepticus. *Seizure* 2003; 12(6):337-345.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12915079](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12915079)

34

DeLorenzo RJ, Waterhouse EJ, Towne AR, Boggs JG, Ko D, DeLorenzo GA et al. Persistent nonconvulsive status epilepticus after the control of convulsive status epilepticus. *Epilepsia* 1998; 39(8):833-840.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9701373](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9701373)

35

Galanopoulou AS VJMKB-GKSSTRMS. Language and Behavioral Disturbances Associated with Epileptiform EEGs. *American Journal of Electroneurodiagnostic Technology* 2002; 42(4):181-209.

36

Sofijanov N, Emoto S, Kuturec M, Dukovski M, Duma F, Ellenberg JH et al. Febrile seizures: clinical characteristics and initial EEG. *Epilepsia* 1992; 33(1):52-57.

37

Hoefnagels WA, Padberg GW, Overweg J, Roos RA, van Dijk JG, Kamphuisen HA. Syncope or seizure? The diagnostic value of the EEG and hyperventilation test in transient loss of consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1991; 54(11):953-956.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1800665](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1800665)

38

Schoenenberger RA, Heim SM. Indication for computed tomography of the brain in patients with first uncomplicated generalised seizure. *BMJ* 1994; 309(6960):986-989.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7950718](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7950718)

39

Roberts RC, Shorvon SD, Cox TC, Gilliatt RW. Clinically unsuspected cerebral infarction revealed by computed tomography scanning in late onset epilepsy. *Epilepsia* 1988; 29(2):190-194.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3349970](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3349970)

40

Ramirez-Lassepas M, Cipolle RJ, Morillo LR, Gumnit RJ. Value of computed tomographic scan in the evaluation of adult patients after their first seizure. *Ann Neurol* 1984; 15(6):536-543.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=6430212](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6430212)

41

Recommendations for neuroimaging of patients with epilepsy. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(11):1255-1256.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9579930](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9579930)

42

Kuzniecky RI. Neuroimaging in pediatric epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37 Suppl 1:S10-21.:S10-S21.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8647047](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8647047)

43

Sharma S, Riviello JJ, Harper MB, Baskin MN. The role of emergent neuroimaging in children with new-onset afebrile seizures. *Pediatrics* 2003; 111(1):1-5.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12509546](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12509546)

44

Shinnar S, O'Dell C, Mitnick R, Berg AT, Moshe SL. Neuroimaging abnormalities in children with an apparent first unprovoked seizure. *Epilepsy Res* 2001; 43(3):261-269.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11248538](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11248538)

45

Lawson JA, Cook MJ, Vogrin S, Litewka L, Strong D, Bleasel AF et al. Clinical, EEG, and quantitative MRI differences in pediatric frontal and temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2002; 58(5):723-729.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11889234](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11889234)

46

Clinical policy for the initial approach to patients presenting with a chief complaint of seizure who are not in status epilepticus.

American College of Emergency Physicians. *Ann Emerg Med* 1997; 29(5):706-724. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14765552](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14765552)

47

Bradford JC, Kyriakedes CG. Evaluation of the patient with seizures: an evidence based approach. *Emerg Med Clin North Am* 1999; 17(1):203-20x.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10101347](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10101347)

48

Andermann F. Brain structure and epilepsy: the impact of modern imaging. *AJNR Am J Neuroradiol* 1997; 18(2):302-306.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9111667](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9111667)

49

Duncan JS. Imaging and epilepsy. *Brain* 1997; 120(Pt 2):339-377.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9117380](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9117380)

50

Elster AD, Mirza W. MR imaging in chronic partial epilepsy: role of contrast enhancement. *AJNR Am J Neuroradiol* 1991; 12(1):165-170.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1903576](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1903576)

51

Sitoh YY, Tien RD. Neuroimaging in epilepsy. *J Magn Reson Imaging* 1998; 8(2):277-288.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9562054](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9562054)

52

Sanders WP, Silbergleit R, Spickler EM, Barkley GL, Mehta BA. Efficacy of gadolinium administration in magnetic resonance imaging screening of patients with complex partial seizures and results of a normal neurologic examination. *Invest Radiol* 1995; 30(11):634-637.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8557503](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8557503)

53

Bronen RA, Fulbright RK, Spencer DD, Spencer SS, Kim JH, Lange RC et al. Refractory epilepsy: comparison of MR imaging, CT, and histopathologic findings in 117 patients. *Radiology* 1996; 201(1):97-105.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8816528](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8816528)

54

Guidelines for neuroimaging evaluation of patients with uncontrolled epilepsy considered for surgery. Commission on Neuroimaging of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(12):1375-1376.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9860078](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9860078)

55

Christensen T, Pedersen B, Jensen FT. [MR-scanning in complex partial epilepsy]. *Ugeskr Laeger* 1996; 158(40):5624-5626.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8966792](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8966792)

56

Sorensen JS, Jensen FT, Andersen PB, Nielsen MS, Pedersen B, Christensen T. [Is visual assessment of MRI adequate in the investigation of patients with temporal lobe epilepsy? Evaluation of the diagnostic accuracy of the visual assessment of MRI in mesial temporal sclerosis]. *Ugeskr Laeger* 2001; 163(45):6271-6274.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11723686](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11723686)

57

Lawson JA, Nguyen W, Bleasel AF, Pereira JK, Vogrin S, Cook MJ et al. ILAE-defined epilepsy syndromes in children: correlation with quantitative MRI. *Epilepsia* 1998; 39(12):1345-1349.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9860072](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9860072)

58

Jackson GD, Connelly A, Duncan JS, Grunewald RA, Gadian DG. Detection of hippocampal pathology in intractable partial epilepsy: increased sensitivity with quantitative magnetic resonance T2 relaxometry. *Neurology* 1993; 43(9):1793-1799.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8414034](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8414034)

59

Gutierrez-Delicado E, Serratos JM. Genetics of the epilepsies. *Curr Opin Neurol* 2004; 17(2):147-153.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15021241](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15021241)

60

Steinlein OK. Genes and mutations in human idiopathic epilepsy. *Brain Dev* 2004; 26(4):213-218.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15130686](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15130686)

61

Guerrini R, Carrozzo R. Epileptogenic brain malformations: clinical presentation, malformative patterns and indications for genetic testing. *Seizure* 2001; 10(7):532-543.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11749114](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11749114)

62

Shevell M, Ashwal S, Donley D, Flint J, Gingold M, Hirtz D et al. Practice parameter: evaluation of the child with global developmental delay: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology and The Practice Committee of the Child Neurology Society. *Neurology* 2003; 60(3):367-380.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12578916](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12578916)

63

Bradley P, Lindsay B. Epilepsy clinics versus general neurology or medical clinics (Cochrane Review). *The Cochrane Library* 2004;(3).  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11279739](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11279739)

64

Zubcevic. Frequency of misdiagnosis of epilepsy in a group of 79 children with diagnosis of intractable epilepsy. *Epilepsia* 2001.

65

ULDALL P, Alving J, Hansen LK. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2005.

66

Bradley P, Lindsay B. Specialist epilepsy nurses for treating epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD001907.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11687130](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11687130)

67

Couldridge L, Kendall S, March A. 'A systematic overview--a decade of research'. The information and counselling needs of people with epilepsy. *Seizure* 2002; 11 Suppl A:605-614.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12185772](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12185772)

68

Sarkissian S, Wennberg R. Effects of the acute care nurse practitioner role on epilepsy monitoring outcomes. *Outcomes Manag Nurs Pract* 1999; 3(4):161-166.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10876541](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10876541)

69

Graydon M. Do learning disability services need epilepsy specialist nurses? *Seizure* 2000; 9(4):294-296.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10880293](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10880293)

70

Ridsdale L, Morgan M, O'Connor C. Promoting self-care in epilepsy: the views of patients on the advice they had received from specialists, family doctors and an epilepsy nurse. *Patient Educ Couns* 1999; 37(1):43-47.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10640118](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10640118)

71

Ridsdale L, Kwan I, Cryer C. Newly diagnosed epilepsy: can nurse specialists help? A randomized controlled trial. *Epilepsy Care Evaluation Group. Epilepsia* 2000; 41(8):1014-1019.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10961629](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10961629)

72

Gordon N, Sillanpaa M. Epilepsy and prejudice with particular relevance to childhood. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(11):777-781.

73

Hosking PG, Duncan JS, Sander JM. The epilepsy nurse specialist at a tertiary care hospital-improving the interface between primary and tertiary care. *Seizure* 2002; 11(8):494-499.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12464509](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12464509)

74

McEwan MJ, Espie CA, Metcalfe J. A systematic review of the contribution of qualitative research to the study of quality of life in children and adolescents with epilepsy. *Seizure* 2004; 13(1):3-14.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14741177](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14741177)

75

Jain P, Patterson VH, Morrow JI. What people with epilepsy want from a hospital clinic. *Seizure* 1993; 2(1):75-78.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8162378](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8162378)

76

Hart YM, Shorvon SD. The nature of epilepsy in the general population. II. Medical care. *Epilepsy Res* 1995; 21(1):51-58.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7641676](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7641676)

77

Meinild H. Epilepsi og kompliance, Klinisk sygepleje 2004. *Sygeplejersken* 2004;(3):12-18.

<http://www.sygeplejersken.dk/sygeplejersken/default.asp?intArticleID=10919&menu=195009&strSearchword=meinild>

78

Buck D, Jacoby A, Baker GA, Graham-Jones S, Chadwick DW. Patients' experiences of and satisfaction with care for their epilepsy. *Epilepsia* 1996; 37(9):841-849.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8814096](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8814096)

79

Ridsdale L, Kwan I, Morgan M. How can a nurse intervention help people with newly diagnosed epilepsy? A qualitative study of patients' views. *Seizure* 2003; 12(2):69-73.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12566228](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12566228)

80

Musicco M, Beghi E, Solari A, Viani F. Treatment of first tonic-clonic seizure does not improve the prognosis of epilepsy. First Seizure Trial Group (FIRST Group). *Neurology* 1997; 49(4):991-998.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9339678](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9339678)

81

Berg AT, Shinnar S, Levy SR, Testa FM, Smith-Rapaport S, Beckerman B et al. Defining early seizure outcomes in pediatric epilepsy: the good, the bad and the in-between. *Epilepsy Res* 2001; 43(1):75-84.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11137389](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11137389)

82

Berg AT, Shinnar S. Relapse following discontinuation of antiepileptic drugs: a meta-analysis. *Neurology* 1994; 44(4):601-608.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8164811](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8164811)

83

Schreiner AJ, Pohlmann-Eden B. First seizure in the adult: results of a prospective study. *Epilepsia* 1995; 36, suppl. 3:210.

84

Camfield C, Camfield P, Gordon K, Dooley J. Does the number of seizures before treatment influence ease of control or remission of childhood epilepsy? Not if the number is 10 or less. *Neurology* 1996; 46(1):41-44.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8559418](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8559418)

85

Shinnar S, Berg AT, O'Dell C, Newstein D, Moshe SL, Hauser WA. Predictors of multiple seizures in a cohort of children prospectively followed from the time of their first unprovoked seizure. *Ann Neurol* 2000; 48(2):140-147.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10939563](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10939563)

86

Schierhout G, Roberts I. Anti-epileptic drugs for preventing seizures following acute traumatic brain injury. *Cochrane Database Syst Rev* 2001; (4):CD000173.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11687070](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11687070)

87

Aldenkamp AP, Baker G, Mulder OG, Chadwick D, Cooper P, Doelman J et al. A multicenter, randomized clinical study to evaluate the effect on cognitive function of topiramate compared with valproate as add-on therapy to carbamazepine in patients with partial-onset seizures. *Epilepsia* 2000; 41(9):1167-1178.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10999556](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10999556)

88

Duchowny M, Pellock JM, Graf WD, Billard C, Gilman J, Casale E et al. A placebo-controlled trial of lamotrigine add-on therapy for partial seizures in children. Lamictal Pediatric Partial Seizure Study Group. *Neurology* 1999; 53(8):1724-1731.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10563619](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10563619)

89

Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999; 52(7):1338-1344.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10227615](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10227615)

90

Glauser TA, Nigro M, Sachdeo R, Pasteris LA, Weinstein S, Abou-Khalil B et al. Adjunctive therapy with oxcarbazepine in children with partial seizures. The Oxcarbazepine Pediatric Study Group. *Neurology* 2000; 54(12):2237-2244.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10881246](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10881246)

91

Appleton R, Fichtner K, LaMoreaux L, Alexander J, Halsall G, Murray G et al. Gabapentin as add-on therapy in children with refractory partial seizures: a 12-week, multicentre, double-blind, placebo-controlled study. Gabapentin Paediatric Study Group. *Epilepsia* 1999; 40(8):1147-1154.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10448830](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10448830)

92

Chiron C, Dulac O, Gram L. Vigabatrin withdrawal randomized study in children. *Epilepsy Res* 1996; 25(3):209-215.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8956918](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8956918)

93

Glauser TA, Pellock JM, Bebin EM, Fountain NB, Ritter FJ, Jensen CM et al. Efficacy and safety of levetiracetam in children with partial seizures: an open-label trial. *Epilepsia* 2002; 43(5):518-524.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12027913](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12027913)

94

Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. *Neurology* 2003; 60(11 Suppl 4):S2-12.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12796516](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12796516)

95

Gross-Tsur V, Banin E, Shahar E, Shalev RS, Lahat E. Visual impairment in children with epilepsy treated with vigabatrin. *Ann Neurol* 2000; 48(1):60-64.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10894216](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10894216)

96

Callaghan N, Kenny RA, O'Neill B, Crowley M, Goggin T. A prospective study between carbamazepine, phenytoin and sodium valproate as monotherapy in previously untreated and recently diagnosed patients with epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1985; 48(7):639-644.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3928820](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3928820)

97

Verity CM, Hosking G, Easter DJ. A multicentre comparative trial of sodium valproate and carbamazepine in paediatric epilepsy. The Paediatric EPITEG Collaborative Group. *Dev Med Child Neurol* 1995; 37(2):97-108.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7851677](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7851677)

98

Pal DK, Das T, Chaudhury G, Johnson AL, Neville BG. Randomised controlled trial to assess acceptability of phenobarbital for childhood epilepsy in rural India. *Lancet* 1998; 351(9095):19-23.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9433424](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9433424)

99

Thilothammal N, Banu K, Ratnam RS. Comparison of phenobarbitone, phenytoin with sodium valproate: randomized, double-blind study. *Indian Pediatr* 1996; 33(7):549-555.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8979563](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8979563)

100

Clobazam has equivalent efficacy to carbamazepine and phenytoin as monotherapy for childhood epilepsy. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(9):952-959.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9738674](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9738674)

101

Privitera MD, Brodie MJ, Mattson RH, Chadwick DW, Neto W, Wang S. Topiramate, carbamazepine and valproate monotherapy: double-blind comparison in newly diagnosed epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 107(3):165-175.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12614309](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12614309)

102

Chiron C, Marchand MC, Tran A, REY E, d'Athis P, Vincent J et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomised placebo-controlled syndrome-dedicated trial. STICLO study group. *Lancet* 2000; 356(9242):1638-1642.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11089822](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11089822)

103

Genton P. When antiepileptic drugs aggravate epilepsy. *Brain Dev* 2000; 22(2):75-80.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10722956](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10722956)

104

Parker AP, Agathonikou A, Robinson RO, Panayiotopoulos CP. Inappropriate use of carbamazepine and vigabatrin in typical absence seizures. *Dev Med Child Neurol* 1998; 40(8):517-519.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9746003](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9746003)

105

Perucca E, Gram L, Avanzini G, Dulac O. Antiepileptic drugs as a cause of worsening seizures. *Epilepsia* 1998; 39(1):5-17.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9578007](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9578007)

106

Guerrini R, Dravet C, Genton P, Belmonte A, Kaminska A, Dulac O. Lamotrigine and seizure aggravation in severe myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39(5):508-512.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9596203](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9596203)

107

Lortie A, Chiron C, Dumas C, Mumford JP, Dulac O. Optimizing the indication of vigabatrin in children with refractory epilepsy. *J Child Neurol* 1997; 12(4):253-259.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9203067](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9203067)

108

Roger J. *Epileptic Syndromes in Infancy, Childhood and Adolescence: Current Problems in Epilepsy*. London: John Libbey, 1985.

109

Roger J, Bureau M, Dravet C, Genton P, Tassinari CA, Wolf P. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Third edition ed. Eastleigh: John Libbey and Co Ltd., 2002.

110

Bourgeois B, Beaumanoir A, Blajev B, de IC, Despland PA, Egli M et al. Monotherapy with valproate in primary generalized epilepsies. *Epilepsia* 1987; 28 Suppl 2:S8-11.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3121293](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3121293)

111

Jeavons PM, Clark JE. Sodium valproate in treatment of epilepsy. *Br Med J* 1974; 2(919):584-586.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=4209500](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=4209500)

112

Ramsay RE, DeToledo J. Tonic-clonic seizures: a systematic review of antiepilepsy drug efficacy and safety. *Clin Ther* 1997; 19(3):433-446.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9220208](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9220208)

113

Marson AG, Williamson PR, Clough H, Hutton JL, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy: a meta-analysis. *Epilepsia* 2002; 43(5):505-513.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12027911](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12027911)

114

Liporace JD, Sperling MR, Dichter MA. Absence seizures and carbamazepine in adults. *Epilepsia* 1994; 35(5):1026-1028.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7925146](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7925146)

115

Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000; (3):CD001030.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10908558](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10908558)

116

Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30(4):389-399.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2502382](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2502382)



117

Bourgeois BF. Chronic management of seizures in the syndromes of idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 2:27-32.:27-32.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12752459](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12752459)

118

Gericke CA, Picard F, Saint-Martin A, Strumia S, Marescaux C, Hirsch E. Efficacy of lamotrigine in idiopathic generalized epilepsy syndromes: a video-EEG-controlled, open study. *Epileptic Disord* 1999; 1(3):159-165.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10937148](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10937148)

119

Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52(7):1330-1337.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10227614](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10227614)

120

Eriksson AS, Nergardh A, Hoppu K. The efficacy of lamotrigine in children and adolescents with refractory generalized epilepsy: a randomized, double-blind, crossover study. *Epilepsia* 1998; 39(5):495-501.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9596201](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9596201)

121

Farrell K, Connolly MB, Munn R, Peng S, MacWilliam LM. Prospective, open-label, add-on study of lamotrigine in 56 children with intractable generalized epilepsy. *Pediatr Neurol* 1997; 16(3):201-205.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9165509](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9165509)

122

Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1):75-79.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14707312](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14707312)

123

Betts T, Waegemans T, Crawford P. A multicentre, double-blind, randomized, parallel group study to evaluate the tolerability and efficacy of two oral doses of levetiracetam, 2000 mg daily and 4000 mg daily, without titration in patients with refractory epilepsy. *Seizure* 2000; 9(2):80-87.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10845730](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10845730)

124

Wheless JW, Sankar R. Treatment strategies for myoclonic seizures and epilepsy syndromes with myoclonic seizures. *Epilepsia* 2003; 44 Suppl 11:27-37.

125

Brodie MJ, Dichter MA. Antiepileptic drugs. *N Engl J Med* 1996; 334(3):168-175.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8531974](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8531974)

126

Brodie MJ, French JA. Management of epilepsy in adolescents and adults. *Lancet* 2000; 356(9226):323-329.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11071202](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11071202)

127

Taylor S, Tudur SC, Williamson PR, Marson AG. Phenobarbitone versus phenytoin monotherapy for partial onset seizures and generalized onset tonic-clonic seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(4):CD002217.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11687150](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11687150)

128

Tudur SC, Marson AG, Clough HE, Williamson PR. Carbamazepine versus phenytoin monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(2):CD001911.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12076427](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12076427)

129

Tudur SC, Marson AG, Williamson PR. Carbamazepine versus phenobarbitone monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2003;(1):CD001904.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12535420](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12535420)

130

Marson AG, Williamson PR, Hutton JL, Clough HE, Chadwick DW. Carbamazepine versus valproate monotherapy for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(3):CD001030.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10908558](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10908558)

131

Rating D, Wolf C, Bast T. Sulthiame as monotherapy in children with benign childhood epilepsy with centrotemporal spikes: a 6-month randomized, double-blind, placebo-controlled study. Sulthiame Study Group. *Epilepsia* 2000; 41(10):1284-1288.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11051123](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11051123)

132

Fejerman N, Caraballo R, Tenenbaum SN. Atypical evolutions of benign localization-related epilepsies in children: are they predictable? *Epilepsia* 2000; 41(4):380-390.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10756401](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10756401)

133

Newton RW. Randomised controlled trials of phenobarbitone and valproate in febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1988; 63(10):1189-1191.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3143313](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3143313)

134

Knudsen FU. Practical management approaches to simple and complex febrile seizures. London: Academic Press, 2002.

135

Farwell JR, Lee YJ, Hirtz DG, Sulzbacher SI, Ellenberg JH, Nelson KB. Phenobarbital for febrile seizures--effects on intelligence and on seizure recurrence. *N Engl J Med* 1990; 322(6):364-369.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2242106](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2242106)

136

Autret E, Billard C, Bertrand P, Motte J, Pouplard F, Jonville AP. Double-blind, randomized trial of diazepam versus placebo for prevention of recurrence of febrile seizures. *J Pediatr* 1990; 117(3):490-494.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2202804](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2202804)

137

Uhari M, Rantala H, Vainionpaa L, Kurttila R. Effect of acetaminophen and of low intermittent doses of diazepam on prevention of recurrences of febrile seizures. *J Pediatr* 1995; 126(6):991-995.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7776115](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7776115)

138

Rosman NP, Colton T, Labazzo J, Gilbert PL, Gardella NB, Kaye EM et al. A controlled trial of diazepam administered during febrile illnesses to prevent recurrence of febrile seizures. *N Engl J Med* 1993; 329(2):79-84.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8510706](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8510706)

139

Knudsen FU. Recurrence risk after first febrile seizure and effect of short term diazepam prophylaxis. *Arch Dis Child* 1985; 60(11):1045-1049.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3907504](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3907504)

140

Knudsen FU. Effective short-term diazepam prophylaxis in febrile convulsions. *J Pediatr* 1985; 106(3):487-490.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3973786](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3973786)

141

Hancock E, Cross H. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003277.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12917958](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12917958)

142

Lux AL, Edwards SW, Hancock E, Johnson AL, Kennedy CR, Newton RW et al. The United Kingdom Infantile Spasms Study comparing vigabatrin with prednisolone or tetracosactide at 14 days: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2004; 364(9447):1773-1778.

143

Posner EB, Mohamed K, Marson AG. Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *Cochrane Database Syst Rev* 2003; (3):CD003032.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12917940](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12917940)

144

Panayiotopoulos CP. Typical absence seizures and their treatment. *Arch Dis Child* 1999; 81(4):351-355.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10490445](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10490445)

145

Penry JK, Dean JC, Riel AR. Juvenile myoclonic epilepsy: long-term response to therapy. *Epilepsia* 1989; 30 Suppl 4:S19-23; discussion S24-7:S19-S23.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2506007](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2506007)

146

Prasad A, Kuzniecky RI, Knowlton RC, Welty TE, Martin RC, Mendez M et al. Evolving antiepileptic drug treatment in juvenile myoclonic epilepsy. *Arch Neurol* 2003; 60(8):1100-1105.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12925366](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12925366)

147

Obeid T, Panayiotopoulos CP. Clonazepam in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsia* 1989; 30(5):603-606.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2507306](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2507306)

148

Bell GS, Nashef L, Kendall S, Solomon J, Poole K, Johnson AL et al. Information recalled by women taking anti-epileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 2002; 52(2):139-146.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12458030](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12458030)

149

Fairgrieve SD, Jackson M, Jonas P, Walshaw D, White K, Montgomery TL et al. Population based, prospective study of the care of women with epilepsy in pregnancy. *BMJ* 2000; 321(7262):674-675.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10987772](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10987772)

150

Crawford P, Hudson S. Understanding the information needs of women with epilepsy at different lifestages: results of the 'Ideal World' survey. *Seizure* 2003; 12(7):502-507.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12967580](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12967580)

151

Crawford P. Interactions between antiepileptic drugs and hormonal contraception. *CNS Drugs* 2002; 16(4):263-272.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11945109](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11945109)

152

Crawford P, Chadwick DJ, Martin C, Tjia J, Back DJ, Orme M. The interaction of phenytoin and carbamazepine with combined oral contraceptive steroids. *Br J Clin Pharmacol* 1990; 30(6):892-896.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2126946](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2126946)

153

Klostervskov JP, Saano V, Haring P, Svenstrup B, Menge GP. Possible interaction between oxcarbazepine and an oral contraceptive. *Epilepsia* 1992; 33(6):1149-1152.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1464278](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1464278)

154

Back DJ, Orme ML. Pharmacokinetic drug interactions with oral contraceptives. *Clin Pharmacokinet* 1990; 18(6):472-484.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2191822](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2191822)

155

Rosenfeld WE, Doose DR, Walker SA, Nayak RK. Effect of topiramate on the pharmacokinetics of an oral contraceptive containing norethindrone and ethinyl estradiol in patients with epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(3):317-323.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9070594](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9070594)

156

Eldon MA, Underwood BA, Randinitis EJ, Sedman AJ. Gabapentin does not interact with a contraceptive regimen of norethindrone acetate and ethinyl estradiol. *Neurology* 1998; 50(4):1146-1148.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9566412](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9566412)

157

Holdish T, Whiteman P, Orme M, Back D, Ward S. Effect of lamotrigine on the pharmacology of the combined oral contraceptive pill. *Epilepsia* 32[suppl. 1], s96. 1991.

158

Radtke RA. Pharmacokinetics of levetiracetam. *Epilepsia* 2001; 42 Suppl 4:24-27.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11564121](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11564121)

159

Mengel HB, Houston A., Back DJ. An evaluation of the interaction between tiagabine and oral contraceptives in female volunteers. *J Pharm Med* 1994; 4:141-150.

160

Crawford P, Chadwick D, Cleland P, Tjia J, Cowie A, Back DJ et al. The lack of effect of sodium valproate on the pharmacokinetics of oral contraceptive steroids. *Contraception* 1986; 33(1):23-29.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3082590](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3082590)

161

Wilbur K, Ensom MH. Pharmacokinetic drug interactions between oral contraceptives and second-generation anticonvulsants. *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(4):355-365.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10803456](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10803456)

162

Sabers A, Ohman I, Christensen J, Tomson T. Oral contraceptives reduce lamotrigine plasma levels. *Neurology* 2003; 61(4):570-571.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12939444](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12939444)

163

Haukkamaa M. Contraception by Norplant subdermal capsules is not reliable in epileptic patients on anticonvulsant treatment. *Contraception* 1986; 33(6):559-565.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3095023](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3095023)

164

Patsalos PN, Duncan JS. Antiepileptic drugs. A review of clinically significant drug interactions. *Drug Saf* 1993; 9(3):156-184.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8240723](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8240723)

165

Tran TA, Leppik IE, Blesi K, Sathanandan ST, Rimmel R. Lamotrigine clearance during pregnancy. *Neurology* 2002; 59(2):251-255.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12136066](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12136066)

166

Samren EB, van DC, Koch S, Hiilesmaa VK, Klepel H, Bardy AH et al. Maternal use of antiepileptic drugs and the risk of major congenital malformations: a joint European prospective study of human teratogenesis associated with maternal epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(9):981-990.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9579936](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9579936)

167

Kaneko S, Battino D, Andermann E, Wada K, Kan R, Takeda A et al. Congenital malformations due to antiepileptic drugs. *Epilepsy Res* 1999; 33(2-3):145-158.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10094426](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10094426)

168

Matalon S, Schechtman S, Goldzweig G, Ornoy A. The teratogenic effect of carbamazepine: a meta-analysis of 1255 exposures. *Reprod Toxicol* 2002; 16(1):9-17.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11934528](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11934528)

169

Holmes LB, Harvey EA, Coull BA, Huntington KB, Khoshbin S, Hayes AM et al. The teratogenicity of anticonvulsant drugs. *N Engl J Med* 2001; 344(15):1132-1138.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11297704](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11297704)

170

Moore SJ, Turnpenny P, Quinn A, Glover S, Lloyd DJ, Montgomery T et al. A clinical study of 57 children with fetal anticonvulsant syndromes. *J Med Genet* 2000; 37(7):489-497.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10882750](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10882750)

171

Dean JC, Moore SJ, Osborne A, Howe J, Turnpenny PD. Fetal anticonvulsant syndrome and mutation in the maternal MTHFR gene. *Clin Genet* 1999; 56(3):216-220.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10563481](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10563481)

172

Adab N, Tudor-Smith C., Vinten J., Winterbottom. A systematic review of long term developmental outcomes in children exposed to antiepileptic drugs in utero. *Epilepsia* 43[Suppl. 7], 230-231. 2002.

173

Gaily E, Kantola-Sorsa E, Hiilesmaa V, Isoaho M, Matila R, Kotila M et al. Normal intelligence in children with prenatal exposure to carbamazepine. *Neurology* 2004; 62(1):28-32.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14718692](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14718692)

174

Sabers A, Dam M, Rogvi-Hansen B, Boas J, Sidenius P, Laue FM et al. Epilepsy and pregnancy: lamotrigine as main drug used. *Acta Neurol Scand* 2004; 109(1):9-13.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14653845](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14653845)

175

Friis ML. Vejledning vedrørende behandling af gravide med epilepsi og deres børn. Klaringsrapport nr. 5. Ugeskr Læger 2000. <http://www.dadlnet.dk/klaringsrapporter/2000-05/2000-05.htm>

176

Specialeplanlægning og lands- og landsdelsfunktioner i sygehusvæsenet. Sundhedsstyrelsens 5.kontor, editor. 2001. Sundhedsstyrelsen.

177

Rasmussen LB, Andersen NL, Andersson G, Lange AP, Rasmussen K, Skak-Iversen L et al. Folate and neural tube defects. Recommendations from a Danish working group. Dan Med Bull 1998; 45(2):213-217.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list\\_uids=9587705&dopt=Abstract](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&list_uids=9587705&dopt=Abstract)

178

Ogawa Y, Kaneko S, Otani K, Fukushima Y. Serum folic acid levels in epileptic mothers and their relationship to congenital malformations. Epilepsy Res 1991; 8(1):75-78.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2060505](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2060505)

179

Hendel J, Dam M, Gram L, Winkel P, Jorgensen I. The effects of carbamazepine and valproate on folate metabolism in man. Acta Neurol Scand 1984; 69(4):226-231.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=6430017](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6430017)

180

Wilson RD, Davies G, Desilets V, Reid GJ, Summers A, Wyatt P et al. The use of folic acid for the prevention of neural tube defects and other congenital anomalies. J Obstet Gynaecol Can 2003; 25(11):959-973.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14608448](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14608448)

181

Practice parameter: management issues for women with epilepsy (summary statement). Report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. Neurology 1998; 51(4):944-948.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9781510](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9781510)

182

Sander JW, Patsalos PN. An assessment of serum and red blood cell folate concentrations in patients with epilepsy on lamotrigine therapy. Epilepsy Res 1992; 13(1):89-92.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1478201](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1478201)

183

Isojarvi JI, Pakarinen AJ, Myllyla VV. Basic haematological parameters, serum gamma-glutamyl-transferase activity, and erythrocyte folate and serum vitamin B12 levels during carbamazepine and oxcarbazepine therapy. Seizure 1997; 6(3):207-211.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9203249](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9203249)

184

Kaaja E, Kaaja R, Matila R, Hiilesmaa V. Enzyme-inducing antiepileptic drugs in pregnancy and the risk of bleeding in the neonate. Neurology 2002; 58(4):549-553.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11865131](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11865131)

185

Pennell PB. Antiepileptic drug pharmacokinetics during pregnancy and lactation. Neurology 2003; 61(6 Suppl 2):S35-S42.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14504308](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14504308)

186

Ohman I, Vitols S, Luef G, Soderfeldt B, Tomson T. Topiramate kinetics during delivery, lactation, and in the neonate: preliminary observations. Epilepsia 2002; 43(10):1157-1160.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12366729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12366729)

187

Kwan P, Brodie MJ. Clinical trials of antiepileptic medications in newly diagnosed patients with epilepsy. Neurology 2003; 60(11 Suppl 4):S2-12.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12796516](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12796516)

188

Bill PA, Vigonius U, Pohlmann H, Guerreiro CA, Kochen S, Saffer D et al. A double-blind controlled clinical trial of oxcarbazepine versus phenytoin in adults with previously untreated epilepsy. Epilepsy Res 1997; 27(3):195-204.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9237054](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9237054)

189

Brodie MJ, Overstall PW, Giorgi L. Multicentre, double-blind, randomised comparison between lamotrigine and carbamazepine in elderly patients with newly diagnosed epilepsy. The UK Lamotrigine Elderly Study Group. *Epilepsy Res* 1999; 37(1):81-87.

190

Rzany B, Correia O, Kelly JP, Naldi L, Auquier A, Stern R. Risk of Stevens-Johnson syndrome and toxic epidermal necrolysis during first weeks of antiepileptic therapy: a case-control study. Study Group of the International Case Control Study on Severe Cutaneous Adverse Reactions. *Lancet* 1999; 353(9171):2190-2194.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10392983](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10392983)

191

Tennis P, Stern RS. Risk of serious cutaneous disorders after initiation of use of phenytoin, carbamazepine, or sodium valproate: a record linkage study. *Neurology* 1997; 49(2):542-546.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9270593](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9270593)

192

Schlienger RG, Shapiro LE, Shear NH. Lamotrigine-induced severe cutaneous adverse reactions. *Epilepsia* 1998; 39 Suppl 7:S22-6.:S22-S26.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9798758](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9798758)

193

Knowles SR, Shapiro LE, Shear NH. Anticonvulsant hypersensitivity syndrome: incidence, prevention and management. *Drug Saf* 1999; 21(6):489-501.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10612272](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10612272)

194

Guberman AH, Besag FM, Brodie MJ, Dooley JM, Duchowny MS, Pellock JM et al. Lamotrigine-associated rash: risk/benefit considerations in adults and children. *Epilepsia* 1999; 40(7):985-991.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10403224](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10403224)

195

Friis ML, Kristensen O, Boas J, Dalby M, Deth SH, Gram L et al. Therapeutic experiences with 947 epileptic out-patients in oxcarbazepine treatment. *Acta Neurol Scand* 1993; 87(3):224-227.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8475694](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8475694)

196

Konig SA, Siemes H, Blaker F, Boenigk E, Gross-Selbeck G, Hanefeld F et al. Severe hepatotoxicity during valproate therapy: an update and report of eight new fatalities. *Epilepsia* 1994; 35(5):1005-1015.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7925143](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7925143)

197

Bryant AE, III, Dreifuss FE. Valproic acid hepatic fatalities. III. U.S. experience since 1986. *Neurology* 1996; 46(2):465-469.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8614514](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8614514)

198

Kalviainen R, Nousiainen I, Mantjarvi M, Nikoskelainen E, Partanen J, Partanen K et al. Vigabatrin, a gabaergic antiepileptic drug, causes concentric visual field defects. *Neurology* 1999; 53(5):922-926.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10496247](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10496247)

199

Placidi F, Marciani MG, Diomed M, Scalise A, Pauri F, Giacomini P et al. Effects of lamotrigine on nocturnal sleep, daytime somnolence and cognitive functions in focal epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2000; 102(2):81-86.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10949523](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10949523)

200

Wild JM, Martinez C, Reinshagen G, Harding GF. Characteristics of a unique visual field defect attributed to vigabatrin. *Epilepsia* 1999; 40(12):1784-1794.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10612345](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10612345)

201

Riise P, Fledelius HC, Rogvi-Hansen B. [Vigabatrin and visual field defects. A Danish material with evaluation of different screening methods]. *Ugeskr Laeger* 2003; 165(10):1034-1038.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12645411](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12645411)

202

Harding GF, Robertson KA, Holliday I. Field specific visual evoked potentials for assessment of peripheral field defect in a paediatric population. *Suppl Clin Neurophysiol* 2000; 53:323-330.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12741014](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12741014)

203

Newman WD, Tocher K, Acheson JF. Vigabatrin associated visual field loss: a clinical audit to study prevalence, drug history and effects of drug withdrawal. *Eye* 2002; 16(5):567-571.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12194070](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12194070)

204

Sulzbacher S, Farwell JR, Temkin N, Lu AS, Hirtz DG. Late cognitive effects of early treatment with phenobarbital. *Clin Pediatr (Phila)* 1999; 38(7):387-394.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10416094](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10416094)

205

Chen YJ, Kang WM, So WC. Comparison of antiepileptic drugs on cognitive function in newly diagnosed epileptic children: a psychometric and neurophysiological study. *Epilepsia* 1996; 37(1):81-86.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8603630](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8603630)

206

Stores G, Williams PL, Styles E, Zaiwalla Z. Psychological effects of sodium valproate and carbamazepine in epilepsy. *Arch Dis Child* 1992; 67(11):1330-1337.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1471883](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1471883)

207

Bawden HN, Camfield CS, Camfield PR, Cunningham C, Darwish H, Dooley JM et al. The cognitive and behavioural effects of clobazam and standard monotherapy are comparable. Canadian Study Group for Childhood Epilepsy. *Epilepsy Res* 1999; 33(2-3):133-143.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10094425](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10094425)

208

Biton V. Effect of antiepileptic drugs on bodyweight: overview and clinical implications for the treatment of epilepsy. *CNS Drugs* 2003; 17(11):781-791.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12921491](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12921491)

209

Verrotti A, Basciani F, Morresi S, de MM, Morgese G, Chiarelli F. Serum leptin changes in epileptic patients who gain weight after therapy with valproic acid. *Neurology* 1999; 53(1):230-232.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10408570](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10408570)

210

Isojarvi JI, Lofgren E, Juntunen KS, Pakarinen AJ, Paivansalo M, Rautakorpi I et al. Effect of epilepsy and antiepileptic drugs on male reproductive health. *Neurology* 2004; 62(2):247-253.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14745062](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14745062)

211

Mattson RH, Cramer JA, McCutchen CB. Barbiturate-related connective tissue disorders. *Arch Intern Med* 1989; 149(4):911-914.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=2705840](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=2705840)

212

Bono A, Beghi E, Bogliun G, Cavaletti G, Curto N, Marzorati L et al. Antiepileptic drugs and peripheral nerve function: a multicenter screening investigation of 141 patients with chronic treatment. Collaborative Group for the Study of Epilepsy. *Epilepsia* 1993; 34(2):323-331.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8384108](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8384108)

213

Farhat G, Yamout B, Mikati MA, Demirjian S, Sawaya R, El Hajj FG. Effect of antiepileptic drugs on bone density in ambulatory patients. *Neurology* 2002; 58(9):1348-1353.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12011279](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12011279)

214

Pedreira JD, Canal ML, Carvajal J, Postigo S, Villa LF, Hernandez ER et al. Influence of vitamin D administration on bone ultrasound measurements in patients on anticonvulsant therapy. *Eur J Clin Invest* 2000; 30(10):895-899.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11029604](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11029604)

215

Hudges JR, DeTolve-Dooghus M. Chronic leucopenia associated with carbamazepine and other antiepileptic drugs. *Journal Of Epilepsy* 1995; 8:282-288. [http://www.sciencedirect.com/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T8C-4031V06-2&\\_user=10&\\_handle=B-WA-A-W-WU-MSAYVW-UUA-AAUCWEAEZD-AAUWYDWDZD-YUWDZVDYY-WU-U&\\_fmt=summary&\\_coverDate=12%2F31%2F1995&\\_rdoc=2&\\_orig=browse&\\_srch=%23toc%235083%231995%23999919995%23189799!&\\_cdi=5083&view=c&\\_acct=C000050221&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=10&md5=af3678883c538fdc64afec4318bfe36a](http://www.sciencedirect.com/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T8C-4031V06-2&_user=10&_handle=B-WA-A-W-WU-MSAYVW-UUA-AAUCWEAEZD-AAUWYDWDZD-YUWDZVDYY-WU-U&_fmt=summary&_coverDate=12%2F31%2F1995&_rdoc=2&_orig=browse&_srch=%23toc%235083%231995%23999919995%23189799!&_cdi=5083&view=c&_acct=C000050221&_version=1&_urlVersion=0&_userid=10&md5=af3678883c538fdc64afec4318bfe36a)

216

Acharya S, Bussel JB. Hematologic toxicity of sodium valproate. *J Pediatr Hematol Oncol* 2000; 22(1):62-65.

217

Leppik IE. Felbamate. *Epilepsia* 1995; 36 Suppl 2:S66-72.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8784215](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8784215)

218

Van Amelsvoort T, Bakshi R, Devaux CB, Schwabe S. Hyponatremia associated with carbamazepine and oxcarbazepine therapy: a review. *Epilepsia* 1994; 35(1):181-188.

219

Schmidt D, SAMBMDODMLFRKGKJvPBPRS. Recommendations on the clinical use of oxcarbazepine in the treatment of epilepsy: a consensus view. *Acta Neurol Scand* 2001; 104:167-170.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11551237](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11551237)

220

Johannessen AC, Nielsen OA. Hyponatremia induced by oxcarbazepine. *Epilepsy Res* 1987; 1(2):155-156.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=3143548](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=3143548)

221

Mikkonen K, Vainionpaa LK, Pakarinen AJ, Knip M, Jarvela IY, Tapanainen JS et al. Long-term reproductive endocrine health in young women with epilepsy during puberty. *Neurology* 2004; 62(3):445-450.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14872028](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14872028)

222

Meo R, Bilo L. Polycystic ovary syndrome and epilepsy: a review of the evidence. *Drugs* 2003; 63(12):1185-1227.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12790692](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12790692)

223

Shorvon S. Status epilepticus: its clinical features and treatment in children and adults. Cambridge: Cambridge University Press, 1994.

224

Allredge BK, Gelb AM, Isaacs SM, Corry MD, Allen F, Ulrich S et al. A comparison of lorazepam, diazepam, and placebo for the treatment of out-of-hospital status epilepticus. *N Engl J Med* 2001; 345(9):631-637.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11547716](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11547716)

225

Appleton R, Martland T, Phillips B. Drug management for acute tonic-clonic convulsions including convulsive status epilepticus in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;(4):CD001905.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list\\_uids=12519562](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=PubMed&dopt=Citation&list_uids=12519562)

226

Jamerson BD, Dukes GE, Brouwer KL, Donn KH, Messenheimer JA, Powell JR. Venous irritation related to intravenous administration of phenytoin versus fosphenytoin. *Pharmacotherapy* 1994; 14(1):47-52.

227

Yu K, Mills S, Thompson N. Safety and Efficacy of Intravenous Valproate in Pediatric Status Epilepticus and Acute Repetitive Seizures. *Epilepsia* 2003; 44:724-726.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12752474](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12752474)

228

Jha S, Patel R, Jose M. Intravenous sodium valproate in status epilepticus. *Neurology India* 2003; 51:421.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14652464](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14652464)

229

Hovinga CA, Chicella MF, Rose DF, Eades SK, Dalton JT, Phelps SJ. Use of intravenous valproate in three pediatric patients with nonconvulsive or convulsive status epilepticus. *Ann Pharmacother* 1999; 33:579-584.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10369622](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10369622)

230

Uberall MA TRWUWD. Intravenous valproate in pediatric epilepsy patients with refractory status epilepticus. *Neurology* 2000; 54(2188):2189.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10851397](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10851397)

231

Sinha S ND. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55:722-724.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10980746](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10980746)



232

Devinsky O, Leppik I, Willmore LJ, Pellock JM, Dean C, Gates J et al. Safety of intravenous valproate. *Ann Neurol* 1995; 38(4):670-674.

233

Lowenstein DH. Status epilepticus: an overview of the clinical problem. *Epilepsia* 1999; 40 Suppl 1:S3-8; discussion S21-2:S3-S8.

234

Towne AR, Pellock JM, Ko D, DeLorenzo RJ. Determinants of mortality in status epilepticus. *Epilepsia* 1994; 35(1):27-34.

235

Shorvon S. Emergency Treatment of Epilepsy. *Handbook of Epilepsy Treatment*. Blackwell Science, 2000: 173-194.

236

Claassen J, Hirsch LJ, Emerson RG, Mayer SA. Treatment of refractory status epilepticus with pentobarbital, propofol, or midazolam: a systematic review. *Epilepsia* 2002; 43(2):146-153.

237

Drislane FW. Evidence against permanent neurologic damage from nonconvulsive status epilepticus. *J Clin Neurophysiol* 1999; 16(4):323-331.

238

Alehan FK, Morton LD, Pellock JM. Treatment of absence status with intravenous valproate. *Neurology* 1999; 52(4):889-890.

239

Dreifuss FE, Rosman NP, Cloyd JC, Pellock JM, Kuzniecky RI, Lo WD et al. A comparison of rectal diazepam gel and placebo for acute repetitive seizures. *N Engl J Med* 1998; 338(26):1869-1875.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9637805](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9637805)

240

Cereghino JJ, Cloyd JC, Kuzniecky RI. Rectal diazepam gel for treatment of acute repetitive seizures in adults. *Arch Neurol* 2002; 59(12):1915-1920.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12470180](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12470180)

241

Singhi S, Murthy A, Singhi P, Jayashree M. Continuous midazolam versus diazepam infusion for refractory convulsive status epilepticus. *J Child Neurol* 2002; 17(2):106-110.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11952069](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11952069)

242

Scott RC, Besag FM, Neville BG. Buccal midazolam and rectal diazepam for treatment of prolonged seizures in childhood and adolescence: a randomised trial. *Lancet* 1999; 353(9153):623-626.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10030327](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10030327)

243

Chamberlain JM, Altieri MA, Futterman C, Young GM, Ochsenschlager DW, Waisman Y. A prospective, randomized study comparing intramuscular midazolam with intravenous diazepam for the treatment of seizures in children. *Pediatr Emerg Care* 1997; 13(2):92-94.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9127414](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9127414)

244

Fisgin T, Gurer Y, Tezic T, Senbil N, Zorlu P, Okuyaz C et al. Effects of intranasal midazolam and rectal diazepam on acute convulsions in children: prospective randomized study. *J Child Neurol* 2002; 17(2):123-126.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11952072](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11952072)

245

Scheepers M, Scheepers B, Clarke M, Comish S, Ibitoye M. Is intranasal midazolam an effective rescue medication in adolescents and adults with severe epilepsy? *Seizure* 2000; 9(6):417-422.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10985999](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10985999)

246

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs, I: Treatment of New-Onset Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45(5):401-409.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15101821](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15101821)

247

French JA, Kanner AM, Bautista J, Abou-Khalil B, Browne T, Harden CL et al. Efficacy and Tolerability of the New Antiepileptic Drugs, II: Treatment of Refractory Epilepsy: Report of the TTA and QSS Subcommittees of the American Academy of Neurology and the American Epilepsy Society. *Epilepsia* 2004; 45(5):410-423.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15101822](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15101822)

248

Perucca E. Is there a role for therapeutic drug monitoring of new anticonvulsants? *Clin Pharmacokinet* 2000; 38(3):191-204. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10749516](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10749516)

249

Gram L, Flachs H, Würtz-Jørgensen, Parnas J, Andersen B. Sodium Valproate, serum level and clinical effect in epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 1979; 20:303-312.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=376307](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=376307)

250

Christensen J, Andreassen F, Poulsen JH, Dam M. Randomized, concentration-controlled trial of topiramate in refractory focal epilepsy. *Neurology* 2003; 61(9):1210-1218.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14610122](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14610122)

251

Froscher W, Eichelbaum M, Gugler R, Hildenbrand G, Penin H. A prospective randomised trial on the effect of monitoring plasma anticonvulsant levels in epilepsy. *J Neurol* 1981; 224(3):193-201.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=6162015](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=6162015)

252

Jannuzzi G, Cian P, Fattore C, Gatti G, Bartoli A, Monaco F et al. A multicenter randomized controlled trial on the clinical impact of therapeutic drug monitoring in patients with newly diagnosed epilepsy. The Italian TDM Study Group in Epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41(2):222-230.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10691121](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10691121)

253

Muller T, Merschhemke M, Dehnicke C, Sanders M, Meencke HJ. Improving diagnostic procedure and treatment in patients with non-epileptic seizures (NES). *Seizure* 2002; 11(2):85-89.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11945094](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11945094)

254

Zaidi A, Clough P, Cooper P, Scheepers B, Fitzpatrick AP. Misdiagnosis of epilepsy: many seizure-like attacks have a cardiovascular cause. *J Am Coll Cardiol* 2000; 36(1):181-184.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10898432](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10898432)

255

Alsaadi TM, Thieman C, Shatzel A, Farias S. Video-EEG telemetry can be a crucial tool for neurologists experienced in epilepsy when diagnosing seizure disorders. *Seizure* 2004; 13(1):32-34.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14741179](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14741179)

256

Brodie MJ, Kwan P. Staged approach to epilepsy management. *Neurology* 2002; 58(8 Suppl 5):S2-S8.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11971127](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11971127)

257

Kwan P, Brodie MJ. Early identification of refractory epilepsy. *N Engl J Med* 2000; 342(5):314-319.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10660394](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10660394)

258

Retningslinier for kirurgisk behandling af medicinsk intractabel epilepsi – 2003. 2004. Sundhedsstyrelsen.

259

Beghi E, Gatti G, Tonini C, Ben-Menachem E, Chadwick DW, Nikanorova M et al. Adjunctive therapy versus alternative monotherapy in patients with partial epilepsy failing on a single drug: a multicentre, randomised, pragmatic controlled trial. *Epilepsy Res* 2003; 57(1):1-13.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14706729](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14706729)

260

Deckers CL, Hekster YA, Keyser A, van LH, Meinardi H, Renier WO. Monotherapy versus polytherapy for epilepsy: a multicenter double-blind randomized study. *Epilepsia* 2001; 42(11):1387-1394.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11879339](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11879339)

261

Nicolson A, Appleton RE, Chadwick DW, Smith DF. The relationship between treatment with valproate, lamotrigine, and topiramate and the prognosis of the idiopathic generalised epilepsies. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75(1):75-79.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14707312](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14707312)

262

Brodie MJ, Yuen AW. Lamotrigine substitution study: evidence for synergism with sodium valproate? 105 Study Group. *Epilepsy Res* 1997; 26(3):423-432.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9127723](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9127723)

263

Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41(11):1364-1374.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11077449](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11077449)

264

Specchio LM, Beghi E. Should antiepileptic drugs be withdrawn in seizure-free patients? *CNS Drugs* 2004; 18(4):201-212.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15015901](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15015901)

265

Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, Kang H, O'Dell C, Alemany M et al. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy: a prospective study. *Ann Neurol* 1994; 35(5):534-545.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8179299](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8179299)

266

Sirven JI, Sperling M, Wingerchuk DM. Early versus late antiepileptic drug withdrawal for people with epilepsy in remission. *Cochrane Database Syst Rev* 2001;(3):CD001902.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11687000](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11687000)

267

Verrotti A, Morresi S, Basciani F, Cutarella R, Morgese G, Chiarelli F. Discontinuation of anticonvulsant therapy in children with partial epilepsy. *Neurology* 2000; 55(9):1393-1395.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11087790](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11087790)

268

Randomised study of antiepileptic drug withdrawal in patients in remission. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *Lancet* 1991; 337(8751):1175-1180.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=1673736](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=1673736)

269

Prognostic index for recurrence of seizures after remission of epilepsy. Medical Research Council Antiepileptic Drug Withdrawal Study Group. *BMJ* 1993; 306(6889):1374-1378.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8518603](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8518603)

270

Tennison M, Greenwood R, Lewis D, Thorn M. Discontinuing antiepileptic drugs in children with epilepsy. A comparison of a six-week and a nine-month taper period. *N Engl J Med* 1994; 330(20):1407-1410.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8159193](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8159193)

271

Bjornaes H, Stabell K, Henriksen O, Loyning Y. The effects of refractory epilepsy on intellectual functioning in children and adults. A longitudinal study. *Seizure* 2001; 10(4):250-259.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11466020](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11466020)

272

Asarnow RF, LoPresti C, Guthrie D, Elliott T, Cynn V, Shields WD et al. Developmental outcomes in children receiving resection surgery for medically intractable infantile spasms. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39(7):430-440.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9285433](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9285433)

273

Wiebe S, Blume WT, Girvin JP, Eliasziw M. A randomized, controlled trial of surgery for temporal-lobe epilepsy. *N Engl J Med* 2001; 345(5):311-318.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11484687](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11484687)

274

Engel J, Jr., Wiebe S, French J, Sperling M, Williamson P, Spencer D et al. Practice parameter: temporal lobe and localized neocortical resections for epilepsy: report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology, in association with the American Epilepsy Society and the American Association of Neurological Surgeons. *Neurology* 2003; 60(4):538-547.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12601090](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12601090)

275

Marks DA, Kim J, Spencer DD, Spencer SS. Seizure localization and pathology following head injury in patients with uncontrolled epilepsy. *Neurology* 1995; 45(11):2051-2057.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7501158](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7501158)

276

Trinka E, Dubeau F, Andermann F, Hui A, Bastos A, Li LM et al. Successful epilepsy surgery in catastrophic postencephalitic epilepsy. *Neurology* 2000; 54(11):2170-2173.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10851388](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10851388)

277

Mathern GW, Giza CC, Yudovin S, Vinters HV, Peacock WJ, Shewmon DA et al. Postoperative seizure control and antiepileptic drug use in pediatric epilepsy surgery patients: the UCLA experience, 1986-1997. *Epilepsia* 1999; 40(12):1740-1749.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10612338](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10612338)

278

Davies KG, Hermann BP, Dohan FCJ, Wyler AR. Intractable epilepsy due to meningitis: results of surgery and pathological findings. *Br J Neurosurg* 1996; 10(6):567-570.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9115652](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9115652)

279

Lee JH, Lee BI, Park SC, Kim WJ, Kim JY, Park SA et al. Experiences of epilepsy surgery in intractable seizures with past history of CNS infection. *Yonsei Med J* 1997; 38(2):73-78.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9175483](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9175483)

280

Wieser HG. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45(6):695-714.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15144438](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15144438)

281

Rydenhag B, Silander HC. Complications of epilepsy surgery after 654 procedures in Sweden, September 1990-1995: a multicenter study based on the Swedish National Epilepsy Surgery Register. *Neurosurgery* 2001; 49(1):51-56.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11440459](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11440459)

282

Bell BD, Davies KG. Anterior temporal lobectomy, hippocampal sclerosis, and memory: recent neuropsychological findings. *Neuropsychol Rev* 1998; 8(1):25-41.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9585921](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9585921)

283

Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97(5):1131-1141.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12450036](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12450036)

284

Gleissner U, Sassen R, Lendt M, Clusmann H, Elger CE, Helmstaedter C. Pre- and postoperative verbal memory in pediatric patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2002; 51(3):287-296.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12399079](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12399079)

285

Stroup E, Langfitt J, Berg M, McDermott M, Pilcher W, Como P. Predicting verbal memory decline following anterior temporal lobectomy (ATL). *Neurology* 2003; 60(8):1266-1273.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12707428](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12707428)

286

Engman E, Andersson-Roswall L, Malmgren K. Pre- and postoperative general neurocognitive status and memory in 70 epilepsy surgery patients. *Acta Neurol Scand* 2001; 103(6):351-359.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11421847](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11421847)

287

Chelune GJ, Naugle RI, Hermann BP, Barr WB, Trenerry MR, Loring DW et al. Does presurgical IQ predict seizure outcome after temporal lobectomy? Evidence from the Bozeman Epilepsy Consortium. *Epilepsia* 1998; 39(3):314-318.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9578051](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9578051)

288

Sinclair DB, Aronik K, Snyder T, McKean J, Wheatley M, Bhargava R et al. Pediatric temporal lobectomy for epilepsy. *Pediatr Neurosurg* 2003; 38(4):195-205.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12646739](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12646739)

289

Bjornaes H, Stabell KE, Henriksen O, Roste G, Diep LM. Surgical versus medical treatment for severe epilepsy: consequences for intellectual functioning in children and adults. A follow-up study. *Seizure* 2002; 11(8):473-482.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12464506](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12464506)

290

Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, Le M, Vickrey BG, Passaro EA. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology* 2003; 60(6):951-959.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12654959](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12654959)

291

Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Johanson K, Quiske A, Schramm J et al. [Temporal lobe epilepsy: longitudinal clinical, neuropsychological and psychosocial follow-up of surgically and conservatively managed patients]. *Nervenarzt* 2000; 71(8):629-642.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10996913](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10996913)

292

Vickrey BG, Hays RD, Rausch R, Engel J, Jr., Visscher BR, Ary CM et al. Outcomes in 248 patients who had diagnostic evaluations for epilepsy surgery. *Lancet* 1995; 346(8988):1445-1449.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7490989](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7490989)

293

Rose KJ, Derry PA, Wiebe S, McLachlan RS. Determinants of health-related quality of life after temporal lobe epilepsy surgery. *Qual Life Res* 1996; 5(3):395-402.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8763808](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8763808)

294

Markand ON, Salanova V, Whelihan E, Emsley CL. Health-related quality of life outcome in medically refractory epilepsy treated with anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 2000; 41(6):749-759.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10840409](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10840409)

295

Edwards JC, Wyllie E, Ruggieri PM, Bingaman W, Luders H, Kotagal P et al. Seizure outcome after surgery for epilepsy due to malformation of cortical development. *Neurology* 2000; 55(8):1110-1114.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11071487](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11071487)

296

Sisodiya SM. Surgery for malformations of cortical development causing epilepsy. *Brain* 2000; 123(Pt 6):1075-1091.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10825348](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10825348)

297

Sinclair DB, Aronik K, Snyder T, McKean JD, Wheatley M, Gross D et al. Extratemporal resection for childhood epilepsy. *Pediatr Neurol* 2004; 30(3):177-185.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15033199](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15033199)

298

Pulsifer MB, Brandt J, Salorio CF, Vining EP, Carson BS, Freeman JM. The cognitive outcome of hemispherectomy in 71 children. *Epilepsia* 2004; 45(3):243-254.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=15009226](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=15009226)

299

Lendt M, Gleissner U, Helmstaedter C, Sassen R, Clusmann H, Elger CE. Neuropsychological Outcome in Children after Frontal Lobe Epilepsy Surgery. *Epilepsy Behav* 2002; 3(1):51-59.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12609353](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12609353)

300

Helmstaedter C, Gleibner U, Zentner J, Elger CE. Neuropsychological consequences of epilepsy surgery in frontal lobe epilepsy. *Neuropsychologia* 1998; 36(4):333-341.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9665644](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9665644)

301

Edwards HE, Dortok D, Tam J, Won D, Burnham WM. Prenatal stress alters seizure thresholds and the development of kindled seizures in infant and adult rats. *Horm Behav* 2002; 42(4):437-447.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12488110](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12488110)

302

Devlin AM, Cross JH, Harkness W, Chong WK, Harding B, Vargha-Khadem F et al. Clinical outcomes of hemispherectomy for epilepsy in childhood and adolescence. *Brain* 2003; 126(Pt 3):556-566.  
[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12566277](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12566277)

303

Schmidt D, Baumgartner C, Loscher W. Seizure recurrence after planned discontinuation of antiepileptic drugs in seizure-free patients after epilepsy surgery: a review of current clinical experience. *Epilepsia* 2004; 45(2):179-186.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14738426](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14738426)

304

Handforth A, DeGiorgio CM, Schachter SC, Uthman BM, Naritoku DK, Tecoma ES et al. Vagus nerve stimulation therapy for partial-onset seizures: a randomized active-control trial. *Neurology* 1998; 51(1):48-55.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9674777](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9674777)

305

A randomized controlled trial of chronic vagus nerve stimulation for treatment of medically intractable seizures. The Vagus Nerve Stimulation Study Group. *Neurology* 1995; 45(2):224-230.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7854516](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7854516)

306

Morris GL, Mueller WM. Long-term treatment with vagus nerve stimulation in patients with refractory epilepsy. The Vagus Nerve Stimulation Study Group E01-E05. *Neurology* 1999; 53(8):1731-1735.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10563620](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10563620)

307

Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. *Pediatrics* 2000; 105(4):E46.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10742367](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10742367)

308

Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(5):292-295.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12729141](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12729141)

309

Buelow JM, Austin JK, Perkins SM, Shen J, Dunn DW, Fastenau PS. Behavior and mental health problems in children with epilepsy and low IQ. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45(10):683-692.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=14515940](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=14515940)

310

Austin JK, Dunn DW, Caffrey HM, Perkins SM, Harezlak J, Rose DF. Recurrent seizures and behavior problems in children with first recognized seizures: a prospective study. *Epilepsia* 2002; 43(12):1564-1573.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12460260](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12460260)

311

Baker GA, Jacoby A, Buck D, Stalgis C, Monnet D. Quality of life of people with epilepsy: a European study. *Epilepsia* 1997; 38(3):353-362.

312

Jacoby A, Baker GA, Steen N, Potts P, Chadwick DW. The clinical course of epilepsy and its psychosocial correlates: findings from a U.K. Community study. *Epilepsia* 1996; 37(2):148-161.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8635425](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8635425)

313

Den fremtidige tilrettelæggelse af epilepsikirurgi. Sundhedsstyrelsen, editor. 2004.

314

Heaney DC, Sander JW, Shorvon SD. Comparing the cost of epilepsy across eight European countries. *Epilepsy Res* 2001; 43(2):89-95.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=11164697](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=11164697)

315

Persson PM, Russom A, Tomson T. [Antiepileptic treatment nearly six times more expensive since 1990]. *Lakartidningen* 2003; 100(1-2):42-46.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12572136](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12572136)

316

Selai CE, Smith K, Trimble MR. Adjunctive therapy in epilepsy: a cost-effectiveness comparison of two AEDs. *Seizure* 1999; 8(1):8-13.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=10091841](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=10091841)

317

Hughes D, Cockerell OC. A cost minimization study comparing vigabatrin, lamotrigine and gabapentin for the treatment of intractable partial epilepsy. *Seizure* 1996; 5(2):89-95.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=8795122](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=8795122)

318

O'Neill BA, Trimble MR, Bloom DS. Adjunctive therapy in epilepsy: a cost-effectiveness comparison of alternative treatment options. *Seizure* 1995; 4(1):37-44.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=7788105](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=7788105)

319

Markowitz MA, Mauskopf JA, Halpern MT. Cost-effectiveness model of adjunctive lamotrigine for the treatment of epilepsy. *Neurology* 1998; 51(4):1026-1033.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9781524](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9781524)

320

Messori A, Trippoli S, Becagli P, Cincotta M, Labbate MG, Zaccara G. Adjunctive lamotrigine therapy in patients with refractory seizures: a lifetime cost-utility analysis. *Eur J Clin Pharmacol* 1998; 53(6):421-427.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9551700](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9551700)

321

King JT, Jr., Sperling MR, Justice AC, O'Connor MJ. A cost-effectiveness analysis of anterior temporal lobectomy for intractable temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 1997; 87(1):20-28.

[http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=9202260](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=9202260)

322

Langfitt JT. Cost-effectiveness of anterotemporal lobectomy in medically intractable complex partial epilepsy. *Epilepsia* 1997; 38(2):154-163.

323

Wiebe S GABW. An economic evaluation of surgery for temporal lobe epilepsy. *J Epilepsy* 1995; 8:227-235.

[http://www.sciencedirect.com.ez.statsbiblioteket.dk:2048/science?\\_ob=ArticleURL&\\_udi=B6T8C-4031V0T-N&\\_user=642076&\\_handle=B-WA-A-W-AC-MsSAYZA-UUA-AAUCVZAAAC-AAUBUWZEAC-YUVDWEYED-AC-U&\\_fmt=summary&\\_coverDate=08%2F31%2F1995&\\_rdoc=10&\\_orig=browse&\\_srch=%23toc%235083%231995%23999919996%23189800!&\\_cdi=5083&view=c&\\_acct=C000034578&\\_version=1&\\_urlVersion=0&\\_userid=642076&md5=82137f684c4ca16524cd6a5eab35fe6a](http://www.sciencedirect.com.ez.statsbiblioteket.dk:2048/science?_ob=ArticleURL&_udi=B6T8C-4031V0T-N&_user=642076&_handle=B-WA-A-W-AC-MsSAYZA-UUA-AAUCVZAAAC-AAUBUWZEAC-YUVDWEYED-AC-U&_fmt=summary&_coverDate=08%2F31%2F1995&_rdoc=10&_orig=browse&_srch=%23toc%235083%231995%23999919996%23189800!&_cdi=5083&view=c&_acct=C000034578&_version=1&_urlVersion=0&_userid=642076&md5=82137f684c4ca16524cd6a5eab35fe6a)

324

Platt M, Sperling MR. A comparison of surgical and medical costs for refractory epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 4:25-

31. [http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list\\_uids=12059998](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/entrez/query.fcgi?cmd=Retrieve&db=pubmed&dopt=Abstract&list_uids=12059998)