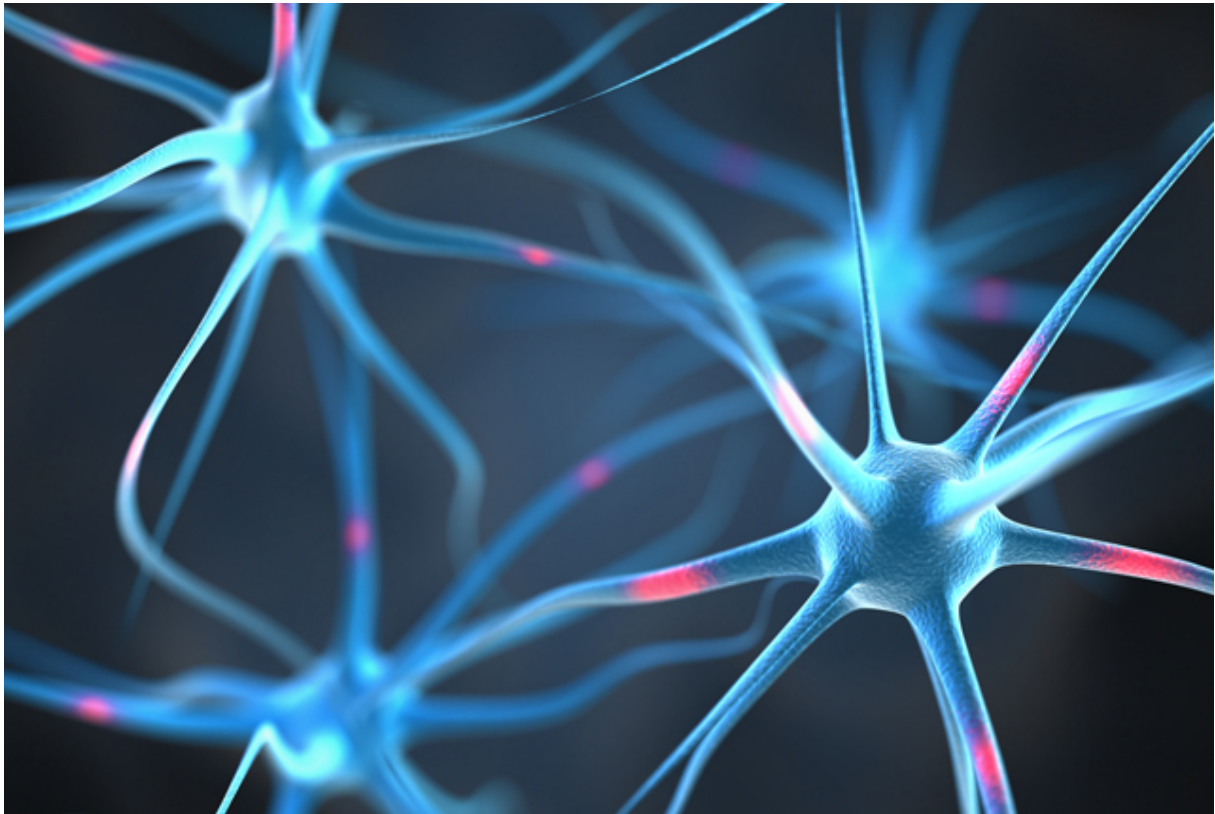


# Epilepsi hos barn ved Universitetssykehuset i Nord-Norge, Tromsø – et 8 års materiale



"Epilepsy" (1)

MED-3950  
5.-årsoppgave  
Medisin profesjonsstudium  
Universitetet i Tromsø

***Student***

Aurora Hansen

MK-11

[aurorahansen@ymail.com](mailto:aurorahansen@ymail.com)

***Veileder***

Claus Klingenberg

Seksjonsoverlege/professor UNN/UIT

Barneavdelingen

[Claus.klingeberg@unn.no](mailto:Claus.klingeberg@unn.no)

30. mai 2016

## **Forord**

Formålet med oppgaven var å studere behandlingen og pasientforløpet til barn med epilepsi ved UNN, Tromsø. Etter å ha jobbet med et multifunksjonshemmet barn med blant annet CP og epilepsi i flere år har jeg blitt mer og mer interessert i pediatri. Daglig på jobb så jeg hvordan barnets epilepsi påvirket hverdagen. Blant annet var det flere aktiviteter barnet ikke kunne gjøre på grunn av faren for økt hyppighet av anfall.

Gjennom å registrere data fra journalene til 444 barn og i ettertid analysere dette i SPSS, har jeg lært meg mer om statistikk og bruk av statistiske programmer. Dette er en retrospektiv studie uten behov for finansiering.

Til slutt vil jeg takke min veileder Claus Klingenberg for god veiledning, og anbefalinger av kilder.

Mai – 2016

Aurora Hansen

## Innholdsfortegnelse

<b>FORORD</b>	<b>2</b>
<b>RESYMÉ</b>	<b>4</b>
<b>ARBEIDSPROSESS</b>	<b>5</b>
<b>INTRODUKSJON</b>	<b>6</b>
<b>FORMÅL</b>	<b>6</b>
<b>EPILEPTISKE ANFALL OG EPILEPSI - DEFINISJONER</b>	<b>6</b>
<b>EPILEPSI HOS BARN</b>	<b>6</b>
<b>KLASSIFISERING AV EPILEPSI</b>	<b>7</b>
<b>FEBERKRAMPER</b>	<b>8</b>
<b>STATUS EPILEPTIKUS</b>	<b>9</b>
<b>ÅRSAKER TIL EPILEPSI HOS BARN</b>	<b>10</b>
<b>EPILEPTISKE SYNDROM</b>	<b>13</b>
<b>DIAGNOSTIKK OG DIFFERENSIALDIAGNOSER</b>	<b>16</b>
<b>BEHANDLING AV EPILEPSI HOS BARN</b>	<b>17</b>
<b>MATERIALE OG METODER</b>	<b>20</b>
<b>RESULTATER</b>	<b>22</b>
<b>DIAGNOSTIKK</b>	<b>22</b>
<b>FØDSELSVEKT, GESTASJONSALDER OG PERINATAL ASFYKSI</b>	<b>23</b>
<b>FEBERKRAMPER, SE, CP OG ANDRE LEDSAGENDE SYKDOMMER</b>	<b>23</b>
<b>EPILEPTISKE SYNDROMER</b>	<b>23</b>
<b>BEHANDLING</b>	<b>24</b>
<b>KOGNITIV FUNKSJON OG UTKOMME</b>	<b>24</b>
<b>DISKUSJON</b>	<b>26</b>
<b>KONKLUSJON</b>	<b>30</b>
<b>TABELLER</b>	<b>31</b>
<b>FIGURER</b>	<b>39</b>
<b>REFERANSER</b>	<b>40</b>
<b>VEDLEGG 1:</b>	<b>46</b>

## Resymé

**Bakgrunn:** 10,5 millioner barn verden over antas å ha epilepsi. Epilepsi defineres som gjentatte epileptiske anfall på grunn av en primær funksjonsforstyrrelse i hjernen. Et epileptisk anfall er en patologisk overaktivering av en større eller mindre del av hjernen – som igjen kan gi mange flere forskjellige typer anfall. Jeg ønsker med denne studien å se på årsaker, behandling og oppfølging av barn med epilepsi.

**Metode:** En retrospektiv studie som har undersøkt tilfellene av epilepsi hos barn behandlet ved barneavdelinga UNN, Tromsø i perioden 01.01.07-31.12.14. Totalt var det 444 barn som hadde fått diagnosen epilepsi i DIPS, av disse hadde 378 faktisk epilepsi. Data er hentet fra DIPS og analysert ved hjelp av SPSS.

**Resultat:** 177 jenter og 201 gutter, kjønnsratio 1:1,14 hadde epilepsi. Punktprevalensen av epilepsi hos barn under 15 år i Troms 31.12.14 var 6,9:1000 (0,69%). Alle barna med epilepsi hadde tatt EEG, mens 307 hadde tatt MR. Gjennomsnittlig debutalder var 5 år og 9 mnd. 74 barn debuterte med epilepsi det første leveåret. Det var 53 barn som hadde hatt status epileptikus. Det var 57 barn som hadde CP. Jeg fant 24 barn som hadde hatt infantile spasmer. Totalt var det 335 barn som hadde fått behandling med antiepileptika. Det var totalt 327/378 (86,5 %) som oppnådde anfalls-kontroll/-reduksjon. Femten barn fikk vagusnervestimulator, 14 barn ble behandlet med ketogen diett og 6 med kirurgisk behandling. Det var 115 barn som i tillegg ble fulgt opp ved SSE.

**Konklusjon:** Prevalensen var 6,9:1000, mulig noe høyere enn det andre studier har vist. Nesten like mange gutter og jenter hadde epilepsi. En større andel av barna i vår studie oppnådde anfalls-kontroll/-reduksjon, enn det som er rapportert i tidligere studier.

30. mai 2016

## Arbeidsprosess

Ideen og ønsket om å skrive noe om pediatri oppsto under pediatriskurset på 8. semester, høsten 2014. Vi hadde ei forelesning om cerebral parese, fulgt av ei forelesning om epilepsi holdt av Claus Klingenberg. Jeg ble veldig fasinert av blant annet infantile spasmer, og hvilke følger dette fikk for disse barna. Etter samtale med Claus Klingenberg ble vi enige om at han skulle være veilederen min på en oppgave om epilepsi hos barn. Han uttrykte ønske om at jeg skulle gjøre en retrospektiv studie, dvs. gå gjennom pasientjournalene til barn med epilepsi. Dette syntes jeg hørtes svært spennende og lærerikt ut. Etter dette møtet sendte han meg litt litteratur på emnet, og jeg startet med å tilegne meg kunnskap om epilepsi.

Ettersom jeg allerede da visste at jeg kom til å måtte bruke SPSS, deltok jeg på et 14 timers kurs i kombinert basis-statistikk og SPSS november 2014.

I januar 2015 ble veilederkontrakt tegnet og prosjektbeskrivelsen ferdigstilt. Våren 2015 leste jeg en del litteratur på emnet, og konkluderte med at det ville være best å begynne med datainnsamling før teoridelen til oppgaven ble ferdigstilt.

Sommeren 2015 fikk jeg klarsignal til å starte med innsamling av data. I forkant av dette hadde jeg et møte med veileder. På grunn av problemer med DIPS fikk jeg ikke samlet inn like mye data som ønsket. Januar og februar 2016 var jeg i allmennpraksis, og ettermiddagene ble brukt til å samle inn data samt lese relevant litteratur.

Mars 2016 gjorde jeg meg ferdig med innsamling av data og hadde møte med veileder etter dette. Jeg begynte så å utforme teoridelen, som ble ferdig i april. I april var jeg i forbindelse med jobb på spesialisyrkehuset for epilepsi (SSE). Jeg snakket da med flere av de som jobbet der, og fikk flere tips til artikler. De informerte meg også litt om ketogen diett. Mai 2016 ble brukt til å gjøre analyser, oppsummere resultater og ferdigstille oppgaven. Under hele prosessen har jeg holdt kontakt med veileder på mail, telefon og gjennom veiledningssamtaler.

## Introduksjon

### Formål

Formålet med studien er å kartlegge årsaker, risikofaktorer, behandling og oppfølging av barn som har vært behandlet for epilepsi ved Barneavdelingen UNN i 8-års perioden, 01.01.07-31.12.14. Jeg ønsket også å se på om retningslinjer ble fulgt i forhold til utredning. Dette er en retrospektiv studie og den anses å være et viktig kvalitetssikringsprosjekt rundt epilepsibehandling av barn på UNN.

### Epileptiske anfall og epilepsi - definisjoner

Et epileptisk anfall er en forbigående forstyrrelse i hjernefunksjonen som skyldes en patologisk hypersynkron aktivering av hjerneceller (2). Dette medfører en patologisk overaktivering av en større eller mindre del av hjernen – som igjen kan gi mange forskjellige typer anfall (2). Et epileptisk anfall kan oppstå uten at det finnes underliggende cerebral patologi, for eksempel ved elektrolyttforstyrrelser, intoksikasjoner og liknende som påvirker hjernen (3). Dette er da ofte anfall som bare oppstår ved en bestemt anledning og kalles ofte ledighetsanfall. Disse anfallene defineres ikke som epilepsi (3). Sykdommen epilepsi defineres imidlertid som gjentatte epileptiske anfall som skyldes en primær funksjonsforstyrrelse i hjernen (2, 3)

### Epilepsi hos barn

Studier av epilepsi hos barn viser varierende forekomst. Man antar at 10,5 millioner barn verden over har epilepsi (4). Epidemiologiske studier fra andre land er ikke alltid direkte overførbare til norske forhold (5). Det er i Norge gjort flere epidemiologiske studier på epilepsi hos barn. Det er gjort en studie i Nord-Norge i 1970 årene som ser på epilepsi i alle aldersgrupper (6), en i Hordaland i 1995 (7), en på Sunnmøre i 2004 (5), en for alle fylker i Norge i 2012 (8) og en i Buskerud i 2015 (9). Studien på Sunnmøre så spesifikt på epilepsi hos barn. Der så man at prevalensen av aktiv epilepsi hos barn i Møre og Romsdal født i 1989 – 2003 var 3,8 per 1000 – det samme som i andre nordiske studier (5). Studien fra 2012 i alle fylker viste at prevalensen av epilepsi i Norge hos 12-åringer var 1,0 % og 0,83 % hos barn i alderen 6-12 år. I Troms fylke var prevalensen 0,85% hos barn i alderen 6-12 år (8). I studien fra Hordaland så man at prevalensen av

30. mai 2016

aktiv epilepsi hos barn i aldersgruppen 6-12 år var 5,1 per 1000(7). Man fant videre at den høyeste frekvensen av anfallsdebut var i første leveår (18,2 %), etter dette var frekvensen på anfallsdebut 9,2 % per år i alderen 1-4 år, 7,6 % mellom 5-9 år og 2,3 % mellom 10 og 12 år. Det var ingen signifikant forskjell i debutalder hos jenter og gutter. Imidlertid hadde studien fra Hordaland flere gutter enn jenter med epilepsi (kjønnsratio 1,4:1)(7). Også studien på Sunnmøre viste mer epilepsi hos gutter enn jenter (kjønnsratio 1,66:1) (5). Den fylkesvise studien fant også at det var flere gutter enn jenter med epilepsi (kjønnsratio 1,3:1) (8).

Epilepsi mistenkes etter gjentatte epileptiske anfall (4). Klinik og årsak til epilepsi er svært ulik blant barn verden over. Multivariabel analyse har vist at risikofaktorer for tilbakefall etter ett epileptisk anfall er symptomatisk årsak, abnormal elektroencefalografi (EEG), anfall under søvn, historie med feberanfall og postiktal parese (4). Rundt 75 % av pasienter i alle alder oppnår remisjon ved bruk anti-epileptika (4), de resterende er vanskelig å behandle, og her må ofte behandlingsmålet være en reduksjon i anfallsfrekvens og ikke full anfallsfrihet.

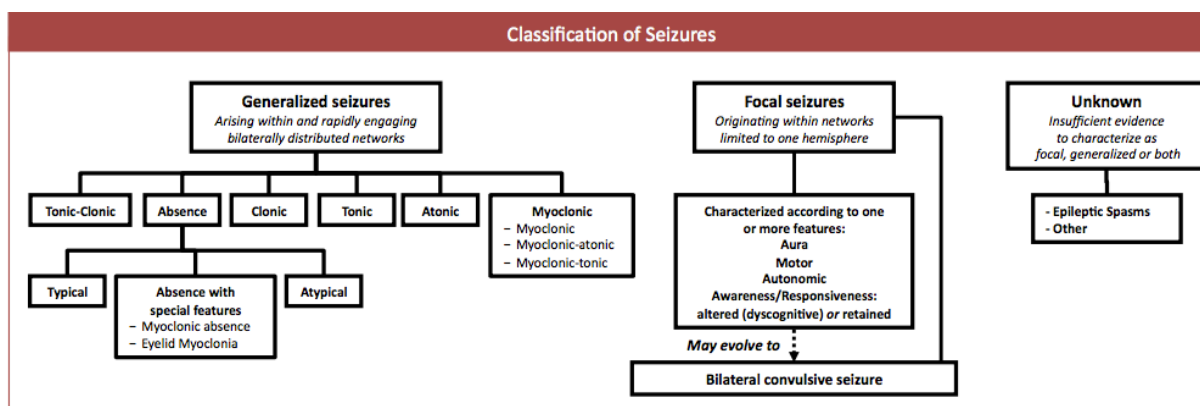
### Klassifisering av epilepsi

Man skiller mellom flere typer epilepsier, hovedskillet går mellom de epilepsiene som har sitt utgangspunkt i en bestemt del av hjernen og de som er forårsaket av en mer global påvirkning av hjernen (3).

Det finnes flere måter å klassifisere epilepsi på, ut fra prognose og etiologi (10). Det vanligste er å klassifisere etter The International League Against Epilepsy (ILAE) sin anfallsklassifisering ut fra kliniske manifestasjoner og de tilhørende iktale EEG-forandringene (3, 11). Nøyaktig diagnostikk og klassifisering av anfalls- og epilepsityper er viktig for å kunne gi rett behandling. Det er blant annet kjent at enkelte antiepileptika faktisk kan gi økt anfallsfrekvens ved visse epilepsier (11).

Når man klassifiserer epileptiske anfall deler man opp i to hovedgrupper: partielle/fokale og generaliserte anfall. I tillegg har man anfall som ikke lar seg klassifisere etter ILAEs klassifisering(10, 11).

30. mai 2016



### Internasjonal klassifisering av anfall(10)

Fokale anfall er anfall som oppstår i en del av hjernen innenfor et nettverk begrenset til den ene hemisfæren (10). Man kan ha enkle partielle (fokale) anfall (EPA), hvor bevisstheten ikke er påvirket og som avspeiler området i hjernens normale funksjoner. Komplekse partielle (fokale) anfall (KPA) vil si at bevisstheten er endret, men hele hjernen inngår ikke i anfallet – selv om begge hemisfærene kan være involvert (3). Et fokalt anfall med sekundær generalisering vil si at anfallet går over i et generalisert krampeanfall (3).

Generaliserte anfall oppstår i begge hemisfærer samtidig, både klinisk og på EEG (3). Det er flere typer anfall med ulike særtrekk. Man deler generalisert epilepsianfall opp i absensanfall, atypiske absensanfall, myoklone anfall, kloniske anfall, toniske anfall, generaliserte toniske-kloniske anfall og i atoniske anfall. Sistnevnte vil si at man får plutselig tap av muskeltonus, og anfallene kan ofte gi skader i armer og hodet ved at pasienten faller plutselig uten forvarsel (drop-anfall) (3).

### Feberkramper

Feberkramper er en av de vanligste akutte nevrologiske tilstandene hos barn og er den vanligste formen for kramper/anfall som en person opplever (12, 13). Det er kramper som oppstår sammen med feber, uten at man finner noen annen årsak til krampene og defineres ikke som epilepsi (4). To til fem % av alle barn i alderen 6 mnd – 5 år rammes (13). Feberkramper deles opp i enkle og kompliserte feberkramper, kompliserte feberkramper varer i over 15 min, er fokale eller gjentatte anfall innen 24 timer (13). En



liten andel, 2-5% av de med feberkramper utvikler epilepsi og risikoen for utvikling av epilepsi gjelder bare enkelte grupper barn (12, 14).

### Status epileptikus

Status epileptikus (SE) er den alvorligste formen for et epileptisk anfall (15). Det har vært uenigheter om definisjon av SE, og tidligere var det definert som kontinuerlig anfall som varte lengre enn 30 minutter, fordi man mente at anfall som varte lengre enn dette kunne gi irreversibel skade (15, 16). Mortaliteten til SE er 2-7 % (17), enkelte studier har vist at mortaliteten hos barn er 3 % (17, 18). Minst 10-30% av alle barn med epilepsi opplever en eller flere episoder med SE i løpet av sitt liv (4, 16, 19, 20). Av de som får SE er det 50 % som ikke har epilepsi, men har en annen bakenforliggende årsak (15). Feberkramper skyldes 30 % av alle SE og er den vanligste årsaken til SE hos barn (18).

SE er en tilstand som enten er forårsaket av at mekanismene som skal avslutte et anfall ikke fungerer, eller at mekanismene som initierer anfall har en form for patologi som gir forlengede anfall (15). SE er en tilstand som kan gi senskader (15).

Det er like mange typer SE som det er epileptiske anfall (16), men man deler SE primært inn i to hovedgrupper: Konvulsiv og non-konvulsiv SE (15, 16). Den mest fryktede formen for SE er generalisert tonisk-klonisk SE, den har høyest morbiditet og mortalitet (16). Ut fra senskader og når det er hensiktsmessig å starte intensiv behandling kan man definere tonisk-klonisk SE som anfall som ikke går over etter 5 min, fokal SE med endret bevissthet defineres som SE dersom det ikke går over etter 20 min og absens SE etter 10-15 min (15). Retningslinjene i Norge sier at man skal starte behandling av konvulsiv SE hos barn dersom anfallet ikke stopper etter 3-5 min (21).

Norske retningslinjer for behandling av barn med konvulsiv SE på sykehus (21):

- 1. Linje-medikament: Midazolam, ny dose etter 4-5 min.
- 2. Linje-medikament: Fosfenytoin (finnes flere alternativer ut fra alder til barnet). Dersom barnet er over 2 år kan man gi valproat.
- 3. Linje-medikament (gis senest 60 min etter oppstart av anfall/SE): Midazolam-infusjon eller tiopental-narkose.

## Årsaker til epilepsi hos barn

Årsaker til epilepsi hos barn kan skyldes genetiske forhold, abnormal utvikling av hjernen, som følge etter akutt hjerneskade, metabolske sykdommer/nevrodegenerative sykdommer assosiert med epilepsi og etter infeksjoner (22). I tillegg kan strukturelle lesjoner i hjernen gi epilepsi (23).

### Genetikk

Minst 40 % av alle epilepsier har en genetisk årsak, med høyere prosentandel i barnealderen. Man deler genetiske årsaker til epilepsi inn i tre hovedgrupper(22):

- *Mendelsk epilepsi*: mutasjon i et enkelt gen kan være årsak til epilepsi. Over 200 mutasjoner er identifisert med epilepsi som en av fenotypene.
- *"Kompleks" epilepsi*: Flere loci interagerer med miljøfaktorer som igjen gir familiære opphopninger. Her inkluderes mutasjoner i mitokondrie DNA som årsak til epilepsi.
- *Kromosom avvik*: Et eksempel er Downs syndrom hvor 5-6 % av disse utvikler epilepsi. Et annet eksempel er Angelmans syndrom, hvor 80-90 % får epileptiske anfall, og disse pasientene har også et typisk EEG.

### Abnormal utvikling av hjernen

Det finnes mange forskjellige utviklingsforstyrrelser i hjernen, her nevnes noen utvalgte.

- Malformasjon av cerebral cortex er en av årsakene til de mest alvorlige formene for barneepilepsi og er årsak til minst 40 % av de behandlingsresistente barneepilepsiene, men det er stor variasjon i alvorlighetene av anfallene (4, 22). Ofte er disse malformasjonene assosiert med forsinket utvikling (22). Et eksempel på malformasjon av cerebral cortex er fokal kortikal dysplasi (FCD). FCD gir ofte behandlingsresistent partiell epilepsi, som vanligvis oppstår før slutten av tenårene (22). FCD kan også være årsak til infantile spasmer (4).
- Tuberøs sklerose (TS) tilhører sykdomsgruppen fakomatoser/nevrokutane sykdommer, og er en sykdom som affiserer flere organsystem, i hovedsak sentralnervesystemet, hud og nyrer (4). Andre eksempler på sykdommer som tilhører samme sykdomsgruppe er Sturge-Weber syndrom og nevrofibromatose (23). Nevropatologisk kjennetegnes TS av kortikale tuber, subependymale

noduler og kjempecelle tumorer (22). Opptil 90 % av pasientene med TS har epilepsi, som ofte starter i småbarnsalderen (24). Omtrent 50 % av barn med epilepsi på grunn av TS utvikler infantile spasmer i de første leveårene. Insidensen av TS er 1:6000-10 000 levendefødte (24). Nesten alle får kognitiv påvirkning, den er mer alvorlig desto tidligere epilepsien starter og dersom de har infantile spasmer (22).

- Lissencefali – ”glatt hjerne”, er en svært alvorlig malformasjon, som kommer av abnormal nevronal migrasjon som følge av mutasjon i blant annet LIS1-og XLIS/DCX-genet (22, 25). Klassisk lissencefali er veldig sjelden, med en prevalens på 11,7 per million fødsler (22). Affiserte barn har forsinket utvikling, mental retardasjon, spastisk kvadriplegi og redusert forventet levetid dersom det er alvorlig (25). Over 90 % av disse barna har epilepsi, med debut før 6 mnd alder hos 75 % og 80 % utvikler infantile spasmer (22).
- Schizencefali – ”spaltet hjerne” er en malformasjon med en spalte i en eller begge hemisfærer (26). Spalten kan være bred eller smal. Det er stor variasjon i kliniske funn, og de kan variere fra små til svært alvorlige (22). Pasienter med bred bilateral spalte har ofte mikroencefali og alvorlig utviklingsforstyrrelse (26).

### *Akutt hjerneskade*

Epilepsi kan oppstå som et akutt symptom på hjerneskade eller som en konsekvens etter permanent hjerneskade (22). Anfall som kommer innen 1 uke etter skaden, kalles tidlige anfall, og er nesten alltid akutt symptomatisk anfall, som direkte forårsaket av traume og gir økt risiko for epilepsi (22, 27). Barn har lavere insidens av sene anfall enn voksne etter traumatisk hodeskade (27). En studie gjort i Danmark viste at risikoen for utvikling av epilepsi øker ved langt sykehusopphold, stor skade og skallefraktur (27). Hvis barn utvikler sene anfall er de nesten alltid partielle anfall (22).

### *Metabolske sykdommer*

Medfødte metabolske sykdommer kan ha debutsymptomer i form av neonatale anfall, og andre nevrologiske symptomer slik som irritabilitet (22). Hos nyfødte med vitamin B6-avhengige anfall vil anfallene starte tidlig, og de er resistente mot tradisjonelle antiepileptika. Behandlingen av dette er høye doser med pyridoksin (B6)

intramuskulært eller intravenøst (22). Andre eksempel på metabolske sykdommer som kan gi epilepsi er GABA-transaminase mangel, ikke-ketogen hyperglykemi og urea syklus defekter (22).

Ved SSE er det gjort en studie på defekter i glukosetransportereren GLUT-1, forårsaket av mutasjoner i SLC2A1-genet. Studien har vist at tidlig diagnose og tidlig oppstart av ketogen diett ga bedre langtidsprognose (28). Glukose er den viktigste energikilden til hjernen, og GLUT-1 er den viktigste transportereren av glukose til hjernen (28). Altså vil en defekt i GLUT-1 føre til for lite glukose i hjernen – som over lengre tid kan gi skade av hjernen slik som mikrocefali (28). Dermed er det viktig å starte tidlig med alternativ energitilførsel til hjernen, slik som ketogen diett, for å unngå hjerneskaade (22).

### *Nevrodegenerative sykdommer*

Rett syndrom er et eksempel på en nevrodegenerativ sykdom som oppstår hos jenter i alderen 6-18 mnd, frem til da har barnet hatt normal utvikling (29). Sykdommen følges av tap av lærte evner slik som språk og motorikk (29). Epilepsi oppstår hos 60-80 % av disse barna, og generaliserte toniske-kloniske anfall er vanligst (29). På MR vil man kunne se tap av hjernevolum, både grå og hvit substans (22, 29). Et annet eksempel på en nevrodegenerativ sykdom i barnealder er PEHO syndrom – progressiv encefalopati med ødem, hypsarytmi og optisk atrofi (22).

### *Infeksjoner*

Infeksjoner er en viktig årsak til epilepsi i mange deler av verden, spesielt i utviklingsland og tidlig behandling kan hindre nevrologisk sekvele (22, 30). Infeksjoner er den vanligste årsaken til status epileptikus, og spesielt cerebral malaria kan gi langvarige krampeanfall (22, 31). Anfallene kan komme akutt, eller som en komplikasjon etter infeksjon (30). Fem prosent av alle pasienter med CNS-infeksjon i vestlige land utvikler symptomatisk epilepsi i etterkant, anfall under infeksjonen øker risikoen for epilepsi (30). I utviklingsland skyldes opp til 26 % av alle epilepsier hos barn gjennomgått CNS-infeksjon (30).

### *Strukturelle lesjoner i hjernen*

Eksempler på strukturelle lesjoner i hjernen som kan gi epilepsi er TS, cerebral parese (CP), tumorer, hodeskader og hydrocefalus (23).

CP er en kronisk funksjonshemming, på grunn av en tidlig, ikke progressiv skade i den umodne hjernen (32). CP gir unormal kontroll av bevegelse eller holdning og oppstår i de første leveår(23, 32). Spesielt de alvorlige formene for CP er ofte assosiert med epilepsi; rundt 50 % av barn med kvadriplegisk CP utvikler epilepsi (4). Risikoen for utvikling av epilepsi øker ved samtidig mental retardasjon (23).

### **Epileptiske syndrom**

Et epileptisk syndrom defineres som komplekse tegn og symptomer som identifiserer en unik epileptisk tilstand (33). Epileptiske syndromer klassifiseres ikke bare etter typen anfall, men også etter andre symptomer og tegn – slik som alder for oppstart, EEG abnormaliteter og andre kliniske symptomer (33).

Epileptiske syndromer inndelt etter debutalder (33):

- Nyfødtpåperioden- og spedbarnsperioden: Benigne idiopatiske neonatale anfall (BINS), benigne familiære neonatale-infantile anfall (BFNIS), tidlig infantil epileptisk encefalopati med "burst suppression" mønster (EIEE; Ohtahara syndrom), tidlig myoklon encefalopati (EME), West syndrom/infantile spasmer, myoklon epilepsi i spedbarnsalder (MEI), Dravet syndrom, myoklon encefalopati ved non-progressive sykdommer.
- Barndom: Benign barneepilepsi med sentrotemporale spikes (BCECTS), benign occipital barneepilepsi med tidlig debut (Panayiotopoulos type), benign occipital barneepilepsi med sen debut (Gastaut type), epilepsi med myoklonisk astatisk anfall, Lennox-Gastaut syndrom, epileptisk encefalopati med CSWS (kontinuerlig spike-wave aktivitet under søvn), barndoms absensepilepsi, autosom dominant nattlig frontallapps epilepsi, familiær temporallapps epilepsi, generalisert epilepsi med kompliserende feberkramper.
- Ungdomsår: Juvenil absensepilepsi, juvenil myoklon epilepsi.

30. mai 2016

Under epileptiske syndromer inngår epileptiske encefalopatier. Epileptiske encefalopatier er tilstander der anfall, de epileptiforme abnormalitetene eller begge bidrar til en progressiv forstyrrelse i cerebral funksjon (4). Rundt 40 % av de epilepsiene som debuterer innen de tre første leveårene passer inn under denne kategorien (4).

#### *West syndrom/infantile spasmer*

West syndrom, er en av de mest kjente typene av epileptisk encefalopati, og er ofte en katastrofal form for epilepsi i tidlige barneår (34). Sykdommen kjennetegnes av en unik type anfall – infantile spasmer, som karakteriseres av fleksor, ekstensor og blandede fleksjon-ekstensjons spasme. Spasmene inkluderer vanligvis en kort symmetrisk kontraksjon i nakkemuskulaturen, trunkus og armene (Salaam anfall) (33). Spasmene varer i noen få sekunder og oppstår i serier (33, 34). Videre har pasientene ofte et typisk EEG-bilde med såkalt hypsarytmi og forsinkelse eller stagnasjon i psykomotorisk utvikling (33, 34).

Man antar at opptil 60-70 % av pasientene med infantile spasmer har en underliggende sykdom/årsak(34). Disse kan oppstå prenatalt, perinatalt eller postnatalt. Omtrent 50 % av de med infantile spasmer har en prenatal årsak, som inkluderer malformasjoner i sentralnervesystemet, intrauterine hendelser, nevrokutane syndromer slik som TS, metabolske sykdommer og genetiske syndromer slik som Downs syndrom (34).

Perinatale årsaker er hypoksisk-iskemisk encefalopati og postnatale årsaker inkluderer traume, infeksjon og tumorer (34). Hos de resterende kan man ikke finne noen årsak og disse pasientene har oftest en normal utvikling frem til debut av spasmene, idiopatiske spasmer (34). Generelt sett tror man at pasientene uten kjent årsak (idiopatisk) kan ha en bedre prognose (34). Spasmene blir nesten alltid borte med tiden, men de byttes ofte ut med andre typer epileptiske anfall. Utviklingen hos pasienter med infantile spasmer er dårlig, og de fleste pasientene vil utvikle mental retardasjon (34).

I en studie av barn i Atlanta fra 1999, fant man at den kumulative insidensen av infantile spasmer var 2,9/10000 levendefødt.. I denne studien, som er over 15 år gammel, fant man hos over halvparten av pasientene ingen årsak til West syndrom (35).

Etiologisk diagnose er viktig da dette kan påvirke valg av behandling. For eksempel så behandles pasienter med infantile spasmer og TS med vigabatrin som førstevalg, mens pasienter med idiopatiske infantile spasmer får prednisolon/ACTH som førstevalg (34, 36).

#### *Dravet syndrom*

Dravet syndrom (infantil myoklon epilepsi) er en svært alvorlig epileptisk encefalopati (33). Dravet syndrom er i mange tilfeller assosiert med en spesifikk mutasjon i SCN1A-genet(33). Andre mutasjoner i SCN1A-genet er assosiert med andre epileptiske syndrom (33). Gjentakende GTK-anfall eller hemikloniske kompliserte feberanfall hos et ellers friskt spedbarn er det første kjennetegnet på Dravet syndrom(33). Senere kommer multiple anfall, i flere forskjellige former, blant annet myoklone, atypiske absenser og partielle anfall (33). Barnets utviklingen er ofte normal frem til 2-årsalderen, etter dette ser man progressive utviklingsforstyrrelser og adferdsproblemer (33). Anfallskontroll er vanskelig, men man kan få redusert anfallene ved hjelp av valproat, benzodiazepiner, topiramet og ketogen diett (33). Alvorlig mental retardasjon og høy mortalitetsrate på grunn av plutselig død er observert (33).

#### *Lennox-Gastaut syndrom (LGS)*

Lennox-Gastaut syndrom (LGS) er en epileptisk encefalopati som karakteriseres av epileptiske anfall, slow spike-waves på EEG og hurtige rytmiske blokker under søvn, forsinket psykomotorisk utvikling, mental retardasjon og adferdsproblemer (37, 38). Langtidsprognosen er dårlig med tanke på kognitiv funksjon, selv om anfallene blir lettere å behandle i voksen alder. Forsinket psykomotorisk utvikling og nevropsykiatriske symptomer oppstår hos 90 % av alle med LGS (37, 38). Noen har allerede forsinket utvikling før anfallsdebut, på grunn av predisponerende tilstander slik som West syndrom. Selv hos disse ser man at utviklingen går enda mer tilbake etter at de får LGS (37). Språket blir ofte påvirket og alvorlige adferdsproblemer er nesten alltid tilstede, og etter hvert er det også en tendens til psykose (37).

Insidensen av LGS er ikke helt kjent, men man estimerer den til å være 1-10 % av alle barneepilepsier (37). Det oppstår oftere hos gutter enn jenter, slik som epilepsi generelt, og de fleste får det mellom tre til fem årsalderen (37, 38). De får flere forskjellige typer anfall, blant annet toniske aksiale anfall, atypiske absensanfall og atoniske anfall. Det mest vanlige er toniske aksiale anfall (37, 38). På grunn av mange forskjellige anfall og at man må ha de spesifikke EEG-forandringene for å kunne sette diagnosen, er det mange som får diagnosen etter å ha prøvd mange antiepileptika (37).

Behandlingen av LGS er generelt utfordrende, og det finnes få randomiserte studier på området (37). Behandlingen resulterer ofte i polyfarmasi, dårlig anfallskontroll og hyppig status epilepticus. Operasjon med callostomi eller vagus nerve stimulator brukes i behandlingen av "drop" anfall (37, 38). Ketogen diett fungerer i noen tilfeller (37).

### Diagnostikk og differensialdiagnoser

Anamnese er et sentralt diagnostisk hjelpemiddel. I anamnesen bør man inkludere kognitiv vurdering (har barnet nådd milepælene?), legemiddelhistorikk og eventuelt misbruk, andre i familien med anfall og en detaljert beskrivelse av anfallet (4). Videre kan man be foreldre om å filme anfallene og føre anfallsdagbok (4). I den kliniske undersøkelsen av barnet må man inkludere nevrologisk status, hud og hodeform og måle hodeomkrets (4).

EEG kan avsløre abnormaliteter, men med enkelte unntak avhenger ikke diagnosen av EEG-funn (4). Man kan også ha funn på EEG hos 5-8 % av friske barn (4). Søvn-EEG, fotostimulering og hyperventilering er med på å utløse anfall og er essensielt i utredningen av epilepsi hos barn (4). EEG er en sentral del av utredningen av epilepsi, og det anbefales at det gjøres på alle barn som skal utredes for epilepsi (39).

MR av hjernen er være en viktig del av utredningen for å finne ut av eventuell bakenforliggende årsak og helt sentral dersom man vurderer operativ behandling (4). Veilederen i pediatri anbefaler at det tas MR av alle barn med nydiagnostisert epilepsi (39). Man kan vurdere å ikke ta MR dersom det er helt typiske generaliserte epilepsier



slik som barneabsensepilepsi eller ved Rolandisk epilepsi som sjelden viser patologi på MR (39).

Det er viktig å differensiere non-epileptiske anfall fra epilepsi. Affektanfallet ser man hos ca 4 % av alle barn, med debut i småbarnsalder (4). Typisk ser man det hos et barn som gråter kraftig, som så mister muskeltonus og bevissthet, man kan se øyedevisjon og at lemmene rister. Etter 30-60 sekunder får barnet normal tonus og blir bevisst igjen (4). Andre differensialdiagnoser er kardiogen synkope (sjelden hos barn), gastroøsofagal refluks, psykogene non-epileptiske anfall (PNES), paroksymale dyskinesier, benigne infantile myokloner, selvstimulering, migrene, mareritt og parasomnier (4).

### Behandling av epilepsi hos barn

For å kunne gi best mulig behandling av epilepsi er det viktig å ha god kunnskap om både epilepsiene og behandlingsoalternativene (40). Riktig diagnose og eventuelle anfallsutløsende forhold er det beste utgangspunktet for optimal behandling (40). Det er stor forskjell på behandling av en pasient med en kjent alvorlig hjernesykdom og en med idiopatisk epilepsi uten andre symptomer eller funn (40). I behandlingen av epilepsi behandler man enkeltanfallet, forebygger anfall, behandler bakenforliggende årsak til epilepsi og gjør psykososiale tiltak (40).

Intraktabel epilepsi defineres som en epilepsi som ikke responderer på de to-tre første antiepileptika og med minst et anfall per måned over de siste 2 årene (41). I en kohortstudie fra England fant man at av alle barn med nydiagnostisert epilepsi ble 76 % anfallsfri etter 24 måneder, man skilte der ikke på idiopatisk epilepsi og epileptiske syndrom (41).

I Norge har man sentralisert behandlingen av vanskelig epilepsi til SSE, hvor man tilbyr medikamentell behandling, ketogen diett (KD), vagus nerve stimulering (VNS) og kirurgisk behandling (42). Oppfølgingen av behandling med KD skjer ved SSE (43). Oppfølging av VNS skjer på de lokale/regionale barneavdelingene i Norge (44).

*Behandlingsalternativer:*

### *Medikamentell*

Antiepileptika påvirker hjernecellens aktivering, og på denne måten fjerner eller reduserer de risikoen for å få anfall (40). Når man velger antiepileptika er det flere forhold man må ta hensyn til, ettersom dette er en type medisin pasienten kanskje skal bruke i flere år (40). Effekten av medikamentet påvirkes av type anfall, men også evnen til å hindre nye anfall. Målet er full anfallsfrihet uten bivirkninger, eller reduksjon i anfallsfrekvens (40).

Når man skal behandle med antiepileptika er det viktig å kunne patofysiologien til de ulike epilepsiene og virkningsmekanismene til antiepileptika (40). Mange av epilepsiene har enkelte fellestrekk når det gjelder anfallenes patofysiologi – synkron overaktivering av nevroner (40).

### *Ketogen diett (KD)*

En ketogen diett (KD) består av høyt fettinnhold og lite karbohydrater og gjør at pasienten får ketose (43, 45). KD har vært brukt i behandlingen av epilepsi i over 80 år (45). Man har sett at KD har effekt hos en signifikant andel av barn med farmako-resistent epilepsi (45). Virkningsmekanismen til KD på epilepsi er ikke kjent, flere teorier har vært postulert (46):

- 1) Ketonlegemer virker direkte stabiliserende på CNS
- 2) Acidosen ved ketose gir høyere krampeterskel
- 3) Endringer i elektrolytt-og væske-balansen gir anfallsreduksjon
- 4) Endringer i lipidkonsentrasjon virker anfallsforebyggende

En utfordring med KD er at en del pasienter har problemer med å gjennomføre KD pga smak/konsistens og at noen utvikler bivirkninger (47).

### *Kirurgisk behandling*

Enkelte barn med behandlingsresistent epilepsi, kan ha god effekt av kirurgisk behandling (4). Selv om tidlig kirurgisk intervensjon antas å gi best resultat, går det ofte i praksis 12-15 år fra anfallsdebut og til epilepsi-kirurgi (4). Kirurgisk reseksjon vil si at man fjerner et område i hjernen man tror er årsak til anfallene (4). For å kunne vurdere

30. mai 2016

om barnet er en kandidat for kirurgi er det flere faser man går igjennom, blant annet MR, antiepileptisk behandling og detaljerte nevrofysiologiske undersøkelser (4). Indikasjonen og omfanget av kirurgisk reseksjon avhenger av definisjonen av "epileptogen zone" (4).

Det finnes flere ulike kirurgiske intervensjoner man kan gjøre: temporal reseksjon, ekstratemporal reseksjon, hemisfærektomi, callostomi og multippel subpial transeksjon (4). Anterior temporal lobektomi er den vanligste operasjonen, og anfallsfrihet er 78 % etter operasjon (4).

#### *Vagus nerve stimulering (VNS)*

Vagus nerve stimulering (VNS) er en relativt ny behandling av epilepsi, og ble introdusert i Europa i 1994 og USA i 1997 for voksne (48, 49). VNS består av intermitterende elektrisk stimulering av venstre vagus nerve ved hjelp av to elektroder implantert på nerven som er koblet til en subkutan puls-generator (49). Hos barn gir VNS opptil 90 % bedre anfallskontroll enn hos voksne (49). Enkelte studier har vist at noen får forbedrede kognitive funksjoner, men det er usikkert om dette skyldes reduksjon av anfall eller andre virkningsmekanismer av VNS (49). En studie fra Frankrike i 2016 konkluderte med at VNS kan gi flere andre positive effekter enn bare reduksjon i anfall hos de med epilepsi – den gir bedre livskvalitet, bedre sosiale forhold, bedre prestasjon på skolen, færre innleggelseser og øker kognitiv utvikling (49).

## Materiale og metoder

Oppgaven er en retrospektiv studie. Jeg har sett på alle tilfeller av epilepsi behandlet enten poliklinisk eller inneliggende ved barneavdelinga UNN, Tromsø i perioden 01.01.07-31.12.14. Tilfellene ble identifisert ved søk på diagnosekoder i det elektroniske journalsystemet til UNN, DIPS. Diagnosekodene (ICD-10) som ble benyttet i søket var G40.0-9 epilepsi og G41 status epileptikus.

Det ble gjort en systematisk gjennomgang av pasientjournaler. Data ble anonymisert ved at hver av pasientene fikk tildelt et løpenummer. Følgende opplysninger ble deretter registrert i SPSS:

- Kjønn, fødselsvekt, gestasjonsalder, Apgar skår og informasjon om evt. perinatal asfyksi.
- Debutalder epilepsi, hovedtype epilepsi (generalisert idiopatisk, fokal, absensepilepsi, godartet barneepilepsi, LGS, Dravet syndrom og andre epileptiske syndromer) og om de hadde hatt infantile spasmer
- Antall episoder med feberkramper før debut og antall episoder med SE
- Utredning: EEG, ultralyd og MR-funn
- Behandling: alder ved oppstart av antiepileptika, antall antiepileptika, tid før respons på antiepileptika, om de hadde fått KD, operativ behandling eller innsettelse av VNS.
- Normal utvikling de første to leveår og kognitiv funksjon (normal, lett nedsatt og moderat-alvorlig nedsatt)
- Komorbiditet: CP og andre sykdommer.
- Anfall under søvn
- Oppfølging ved SSE
- Alder ved siste kontroll

### *Statistikk*

Ved hjelp av SPSS IBM versjon 22 for Mac ble det utført statistiske analyser. Det er i hovedsak utført rent deskriptive statistiske analyser. Det er angitt gjennomsnitt og standarddeviasjon (SD) for normalfordelte data eller median og interkvartil range (IKR) for ikke-normalfordelte data. Kji-kvadrattest ble benyttet for sammenlikning av

kategorisk data. Analysene ble regnet som signifikante når p-verdien var under 0,05. Alle tabeller og figurer er laget i Microsoft Word.

*Etikk/godkjenninger:*

Før man startet med datainnsamling ble det søkt til Personvernombudet (PVO) om tillatelse til å hente ut retrospektive opplysninger fra pasientens journal. PVO anbefalte at dette kunne tillates, og fant at behandlingen av personopplysningene var regulert av § 7-26 i Personopplysningsforskriften og hjemlet etter Helsepersonelloven § 26, jf. Personopplysningsloven § 33 fjerde ledd. Det var verken nødvendig å innhente samtykke fra pasientene eller godkjenning fra REK.

## Resultater

Ved kodesøket ble det funnet totalt 444 barn, av disse var det 378 som hadde epilepsi. De resterende 69 var barn som enten var/hadde vært under utredning for epilepsi, feilkoding eller hadde hatt kun enkeltstående epileptiske anfall. Det var 335/378 som ble behandlet ved UNN. I Troms fylke var det 1. januar 2015 totalt 30195 barn i alderen 0-15 år, 14717 jenter og 15478 gutter (50).

Av 378 med epilepsi var det 177 jenter og 201 gutter; kjønnsratio 1:1,14. Hovedtype epilepsi og kjønnsfordeling er presentert i tabell 1. Den 31.12.14 var det 209 (96 jenter og 113 gutter) levende barn i Troms i aldersgruppen 0-15 år med epilepsi som ble fulgt opp ved UNN. Dette ga en punktprevalens på 6,9:1000. Punktprevalensen for jenter var 6,5:1000 og 7,3:1000 for gutter.

## Diagnostikk

Alle med epilepsi hadde tatt EEG. Det var 344 som hadde minst et patologisk EEG. Det var 29 barn med normalt EEG og 5 barn der jeg ikke fant beskrivelse av EEG. MR av hjernen var gjort på 307 barn (295 der jeg fant beskrivelse av MR). Det var 50 av pasientene som ble behandlet ved UNN som ikke hadde tatt MR. Av de som ikke hadde tatt MR var det 10 med benign barneepilepsi, 13 med absensepilepsi og 20 med generalisert idiopatisk epilepsi.

Hos de som ikke hadde epilepsi, men som hadde enkelte anfall, eller anfall som ikke var av epileptisk årsak, var årsaken til anfallene: affektanfall, feberkramper, reflux, benigne søvnbevegelser, AV-blokk, selvstimulering, benign hypoglykemi, hjerneskade som ga epileptiske anfall i uken etter skaden, tics, migrene, vasovagal synkope, psykogene non-epileptiske anfall (PNES), ADHD og ME.

Gjennomsnittlig debutalder (SD) for epilepsi var 5 år og 9 mnd (54 mnd). Det første leveåret debuterte 74 barn med epilepsi, og medianen (IKR) for debutalder var 4 år og 11 mnd (18-111 mnd). Se tabell 2 for fordeling av debutalder og hovedtype epilepsi. Det manglet data på debutalder hos 11 pasienter, disse var pasienter som enten ikke var fulgt opp ved UNN eller der pasienten tidligere var fulgt opp ved sykehus i utlandet.

30. mai 2016

### **Fødselsvekt, gestasjonsalder og perinatal asfyksi**

Fødselsvekt varierte fra 622 gram til 5240 gram, men jeg fant ikke data på 210 pasienter. Gjennomsnittlig fødselsvekt (SD) var 3275 gram (873) og median (IKR) var 3376 gram (2906-3865).

Gestasjonsalder varierte fra 24 uker til 42 uker, her manglet det data på 162 pasienter. Av de med epilepsidiagnose var det 52/378 (13,7 %) som hadde angitt en perinatal asfyksi diagnose. Det var videre 29 (55,8%) av disse som også hadde CP.

### **Feberkramper, SE, CP og andre ledsagende sykdommer**

Det var 43/378 (11,4 %) barn som hadde hatt feberkramper før de fikk epilepsi. Se tabell 3 for feberkramper og hovedtype epilepsi. De som hadde hatt feberkramper før debut av epilepsi hadde hatt feberkramper fra 1-10 ganger, median (IKR) var 2 (1-3).

Det var 45/378 (11,9%) barn som hadde gjennomgått SE. Av disse hadde 29 barn hatt SE 1 gang og 10 hadde hatt det 2 ganger. Det var et barn som hadde hatt SE minst 15 ganger.

Det var 57/378 (15,1%) som hadde CP (25 jenter og 37 gutter). Av de med CP hadde 29 barn fått diagnosen perinatal asfyksi.

Totalt var det 147/378 (38,9 %) barn med epilepsi som ikke hadde noen andre sykdommer. Jeg fant flere av de ulike sykdommene og syndromene nevnt i teoridelen hos enkelte av barna (tabell 4).

### **Epileptiske syndromer**

#### *Infantile spasmer*

Det var 24 barn som hadde hatt infantile spasmer; 16 gutter og 8 jenter ( $p=0,131$ ). Av disse hadde 10 barn også en CP-diagnose. Alle med TS og epilepsi hadde hatt infantile spasmer.

#### *Dravet syndrom:*

Tre pasienter som hadde Dravet syndrom, alle med debutalder første leveår (tabell 5).

*Lennox-Gastaut (LGS):*

Fire pasienter hadde LGS (tabell 6), og hos disse var debutalder for epilepsi i 3 – 5 årsalder. Ingen av LGS-pasientene hadde anfallskontroll ved siste polikliniske besøk.

Alle pasientene med Dravet syndrom og Lennox-Gastaut ble også fulgt opp ved SSE.

**Behandling**

Totalt hadde 335/378 (88,6%) blitt behandlet med antiepileptika (se vedlegg 1 for liste over de ulike antiepileptika som ble brukt), alt fra 1 – 16 medikamenter. Median (IKR) av antall antiepileptika prøvd ut var 2 (1 – 3). Det var 128 pasienter som kun hadde brukt et antiepileptikum, 77 som hadde brukt 2 og 39 som hadde brukt 3 (tabell 7).

Totalt hadde altså 244/378 (64,6 %) brukt 1-3 antiepileptika.

Det var 152/335 barn som responderte på antiepileptika i løpet av de 3 første månedene etter oppstart, i tillegg var det 43 pasienter der det ikke var behov for antiepileptika i det hele tatt. Totalt 51/378 (13,5 %) barn oppnådde ikke tilstrekkelig anfalls-kontroll/-reduksjon på antiepileptika (tabell 8) – som betyr at 86,5 % oppnådde anfallskontroll/reduksjon. Det var 56/335 barn som oppnådde anfallskontroll etter 12 mnd. Median (IKR) oppstartsalder med antiepileptika var 5 år og 7 mnd (22-122 mnd). Det var 65 barn som begynte med antiepileptika første leveår.

Kognitiv funksjon var bedre hos de som responderte raskt på antiepileptika (tabell 9).

Det var 15 barn som fikk VNS, 14 barn ble behandlet med KD og 6 som hadde fått kirurgisk behandling, se figur 1. Et barn prøvde Doman-behandling (alternativ behandling uten antiepileptika).

**Kognitiv funksjon og utkomme**

Det var 7/378 barn som døde. Tre av disse hadde normal kognitiv funksjon. Kognitiv funksjon ble vurdert som normal, lett nedsatt og moderat-alvorlig nedsatt (tabell 10).



30. mai 2016

Det var 223/365 (61 %) med normal kognitiv funksjon. Dersom man ser på kognitiv funksjon og MR-funn, var det 34 pasienter med alvorlig patologisk MR som hadde moderat-alvorlig nedsatt funksjon (tabell 11). Det var 17 av de med infantile spasmer som hadde moderat-alvorlig nedsatt kognitiv funksjon og 27 med CP med moderat-alvorlig nedsatt kognitiv funksjon (tabell 12).

Det var totalt 115 pasienter som også ble fulgt opp ved SSE.

## Diskusjon

Jeg fant en lavere overvekt av gutter i mitt materiale sammenliknet med fire av de andre norske studiene, som alle hadde klar overvekt av gutter (5-8). Studien fra Buskerud viste kun en lett overvekt av gutter (9), slik jeg fant. En svensk studie fant derimot overvekt av jenter med epilepsi (51). Dersom man ser på studier fra andre land finner man også en overvekt av gutter (52, 53). Grunnen til at jeg fikk en lavere overvekt av gutter kan komme av at jeg hadde flere pasienter inkludert i min studie, enn tre av de andre norske studiene. Studien fra Buskerud hadde mange flere pasienter, og dermed også lavere overvekt av gutter enn de tre andre norske studiene. Jeg fant videre at det var en topp i debutalder fra 0-12 mnd, slik andre studier har vist (52, 53).

Punktprevalensen av epilepsi var 6,9:1000 barn, noe som var høyere enn andre studier fra Norge (5-7). Studien fra Nord-Norge er fra 70-tallet og man kan forvente at det da var lavere andel enn nå grunnet diagnostikk og registreringsmetoder (6). I studien fra Hordaland var det kun inkludert barn i aldersgruppen 6-12 år. Dermed kan det argumenteres med at grunnen til at denne studien fikk så høy prevalens i forhold til de to andre norske studien var fordi de ikke inkluderte barn i aldersgruppen 0-5 år. Ser man på studien fra Buskerud hadde den en prevalens på 2,2:1000 i aldersgruppen 0-4 år (9). Den fylkesvise studien i Norge fant en prevalens på 0,83 % i Norge og 0,85 % i Troms (8). De hadde ikke gått inn i journalene, men registrert antall barn med epilepsi etter ICD-10 koding. En ny studie fra USA fant en prevalens på 6,8:1000 av epilepsi hos barn i alderen 0-19 år (52), mens en svensk studie fikk en prevalens på 8,8:1000 i alle aldersgrupper (54). En oversiktsartikkel fra Legetidsskriftet viste at prevalensen av epilepsi i nordiske land lå mellom 3,2-8,8:1000 (55). Min prevalens blir nok ikke helt presis, ettersom jeg ikke har registrert barnas adresse, kun om de behandles ved UNN som lokalsykehus eller ikke. I følge ILAE defineres aktiv epilepsi som anfall siste 2-5 årene (56). Noe som betyr at det kan være noen av barna inkludert i prevalensen som ikke hadde aktiv epilepsi på det tidspunktet.

Alle fikk tatt EEG, men jeg fant kun at 307 hadde tatt MR. Norske retningslinjene anbefaler EEG av alle som utredes for epilepsi, og MR av nesten alle (39). Det lave antallet barn som hadde tatt MR kan skyldes at de allerede har vært utredet for epilepsi

30. mai 2016

ved et annet sykehus før de begynte oppfølging ved UNN, dårlig dokumentasjon i journalen eller at det faktisk ikke ble tatt MR av alle. Jeg hadde ikke tilgang til Tris – UNNs radiologiske journal, dermed kunne jeg ikke se radiologens vurdering av MR og jeg kunne heller ikke se om det var tatt MR. Dette gjorde at jeg måtte lete gjennom journaler for å se om det var kommentert der.

Feberkramper oppstår hos 2-4 % av alle barn under 5 år, og 2-4 % av disse utvikler senere epilepsi (14). Jeg fant at 11,4 % hadde feberkramper før debut av epilepsi. Flere studier har vist at feberkramper gir en økt risiko for å utvikle epilepsi (57-59). Dermed passer det godt at flere av barna med epilepsi hadde hatt feberkramper, enn det som er prevalensen av feberkramper generelt.

Det var noe lavere andel av barn som hadde hatt SE sammenliknet med studie fra Finland (19). Både min studie og en annen studie fant at rundt 10 % av barna hadde hatt SE (20). Jeg fant nok litt lavere antall SE ettersom jeg ikke har fulgt barna til de ble voksne. Det vil si at noen av de små barna kan utvikle SE på et senere tidspunkt. I tillegg kan noen av barna ha hatt SE uten at det er blitt registeret, for eksempel ved behandling på annet sykehus i Norge eller utland. Definisjonen på SE har vært diskutert (15), og dersom man i de ulike studiene har definert SE forskjellig vil det også gi forskjellig prevalens.

Det var en klar overvekt av gutter som hadde hatt infantile spasmer. Studier fra Atlanta og fra Slovenia fant ikke signifikant forskjell på gutter og jenter (35, 60). I en konsensusrapport fant man at det var en lett overvekt av gutter med infantile spasmer (34). All forskning på infantile spasmer har relativt små tall, slik som også jeg hadde, noe som gjør det vanskeligere å gjøre korrekte analyser. Alle med TS og epilepsi hadde hatt infantile spasmer. Imidlertid har jeg ikke tall på hvor mange pasienter med TS som følges opp på UNN som ikke har epilepsi. Det angis at risikoen for infantile spasmer med TS er 50 % (24). Ettersom antall pasienter med TS var 3, var ikke disse data representativ for å gjøre noe analyse.

Tre barn hadde Dravet syndrom og 4 barn hadde LGS, det var derfor for små tall til å kunne gjøre statistiske analyser på disse pasientene. Debutalder for de med Dravet er i

30. mai 2016

første leveår, og det debuterer ofte med feberkramper (33). Alle pasientene debuterte innen første leveår, 2/3 debuterte med feberkramper. Dette kan skyldes at barnet som ikke hadde feberkramper utviklet epilepsi svært tidlig – og at første krampeanfall dermed ikke ble tolket som feberkramper.

Jeg fant at 86,5 % av barna oppnådde anfallskontroll, noe høyere enn andre har funnet (41, 61, 62). I de andre studiene regner man at anfallskontroll oppstår de to første årene etter oppstart av antiepileptika. Det var 56 barn som oppnådde anfallskontroll etter 12 mnd. Dessverre ble det ikke registrert hvor lang tid det tok før denne gruppen fikk anfallskontroll. Det kan tenkes at mange av disse oppnådde anfallskontroll innen 24 mnd, men det er uvisst ettersom jeg ikke har registrert det.

Femten pasienter fikk VNS og 14 KD, flere av disse var de samme pasientene. Ettersom det var 51 pasienter med farmakoresistent epilepsi, burde kanskje flere pasienter prøvd ut KD og VNS. VNS er en ny behandling, og det finnes relativt lite forskning på det. Enkelte studier har vist at det gir anfalls-kontroll/-reduksjon hos 50 % av barn med farmakoresistent epilepsi og at det gir bedre livskvalitet (49, 63, 64). Dermed vil kanskje flere barn ved UNN ha effekt av VNS, selv om det ikke alltid reduserer anfallsfrekvensen.

Jeg så at det var en sammenheng mellom MR-bildet og kognitiv funksjon. Desto mer patologisk MR, jo høyere risiko for nedsatt kognitiv funksjon. Det var færre barn som hadde normal kognitiv funksjon enn en annen studie fant (65). En av grunnene til at så få barn hadde normal kognitiv funksjon kan være at når jeg vurderte kognitiv funksjon gjorde jeg det ut fra det inntrykket jeg fikk i journalen. Dette betyr at noen av barna kan ha normal kognitiv funksjon, selv om jeg har vurdert den som lett nedsatt. Få barn med CP hadde normal kognitiv funksjon. Curatolo sier i "Epilepsy in children" (23) at CP og samtidig mental retardasjon øker risikoen for epilepsi, en annen studie har vist at tidlige epileptiske anfall og CP øker risikoen for mental retardasjon (66).

Mange pasienter ble inkludert i min database, flere enn to av de norske studiene jeg har sett på. Når jeg skulle gjøre analyser, var det flere av gruppene det ble mange pasienter i. Det var mange variabler som ble registrert og jeg brukte lang tid på å lete etter de ulike

30. mai 2016

variablene i journalene slik at opplysningene skulle bli så korrekt som mulig. Det gjorde det mulig å analysere flere forskjellige faktorer i ettertid.

Oppgaven er en retrospektiv studie, noe som gjør at man ikke får fullstendige opplysninger fra journalgjennomgang. Journalene kan inneholde feil, mangle informasjon eller data kan ha være blitt feiltolket. Jeg hadde ikke ei frisk gruppe å sammenlikne med, og dermed er det flere analyser jeg ikke kunne gjøre.

Data er samlet inn av undertegnede, som ikke har jobbet med behandlingsansvar for barn med epilepsi. Dette gir en svakhet i mangel på fagkunnskap til å kunne vurdere alle variablene riktig. Flere av barna (60 %), hadde andre tilleggs-sykdommer. Mange av disse var veldig alvorlige, og gjorde at epilepsien ikke hadde vært hovedfokus under behandlingen. Dette gjorde det vanskelig å finne korrekt informasjon om behandling av epilepsien. Barna som hadde hatt infantile spasmer fikk andre epilepsier senere. Man har tatt debutalder fra når barnet debuterte med sin andre epilepsi, og ikke da de debuterte med infantile spasmer. Dette gjør at debutalder av epilepsi ikke er like presis. Hos noen pasienter tok det lang tid fra foreldrene oppdaget at barnet hadde epilepsi til de tok kontakt med lege. Dermed er debutalder usikker hos flere av pasientene.

Jeg hadde ikke tilgang til fødeprogrammet Partus, hvor jeg ville ha funnet fødselsvekt, Apgar skår og gestasjonsalder. Når jeg skulle finne svar på MR-bilder, hadde jeg ikke tilgang til røntgenjournalene (Tris), dermed er MR-svar bare kopi av det ulike leger har oppsummert i journalen til pasienten.

I flere av undergruppene som ble registrert var det svært få pasienter, dermed kunne jeg ikke gjøre statistiske analyser av disse.

## Konklusjon

Prevalens av epilepsi var 6,9:1000, noe høyere enn det andre studier har vist. Det var nesten like mange gutter og jenter med epilepsi. Det ble funnet svært mange årsaker og andre sykdommer hos barn, hvor CP dominerte som en av hovedgruppene.

Risikofaktorer for utvikling av epilepsi var blant annet CP, feberkramper og perinatal asfyksi. En stor andel av barna oppnådde anfalls-kontroll/-reduksjon, flere enn andre studier har vist. Det var ikke mange barn som ble behandlet med KD og VNS og jeg tror at flere barn kunne ha hatt nytte av å prøve det ut.

## Tabeller

*Tabell 1: Hovedtype epilepsi og kjønnsfordeling:*

Hovedtype epilepsi	Antall jenter	Antall gutter	Totalt
Generalisert idiopatisk	64	55	119 (31,5 %)
Fokal epilepsi	55	84	139 (36,8%)
Absensepilepsi	29	13	42 (11,1 %)
Godartet barneepilepsi	20	35	55 (14,6 %)
Lennox-Gastaut	1	3	4 (1,1 %)
Dravet syndrom	2	1	3 (0,8 %)
Andre beskrivelser	3	3	6 (1,6 %)
Ukjent	2	7	10 (2,6 %)
<b>Totalt</b>	<b>177</b>	<b>201</b>	<b>378</b>

30. mai 2016

Tabell 2: Hovedtype epilepsi og debutalder for epilepsi

Hovedtype epilepsi	Debutalder epilepsi						Totalt
	0-1 mnd	2-12 mnd	1-3 år	3-6 år	6-12 år	>12 år	
Generalisert idio.	5	22	24	14	29	25	119
Fokal	8	27	23	24	40	15	137
Absense	0	2	9	9	20	1	41
Godartet barneepi.	0	1	5	18	28	1	53
Lennox-Gastaut	0	1	0	3	0	0	4
Dravet syndrom	0	3	0	0	0	0	3
Andre beskrivelser	0	2	2	1	1	0	6
Ukjent	1	2	0	1	0	0	4
<b>Totalt</b>	14	60	63	70	118	42	367



30. mai 2016

*Tabell 3: Hovedtype epilepsi versus feberkramper*

<b>Hovedtype epilepsi</b>	<b>Feberkramper før debut</b>	<b>Ikke feberkramper</b>	<b>Ukjent</b>
<b>Generalisert, idiopatisk</b>	16	102	1
<b>Fokal</b>	12	123	4
<b>Absense</b>	6	35	1
<b>Godartet barneepilepsi</b>	4	50	1
<b>Lennox Gastaut</b>	0	4	0
<b>Dravet syndrom</b>	2	1	0
<b>Andre beskrivelser</b>	2	4	0
<b>Ukjent</b>	1	9	0
<b>Totalt</b>	43	328	7

30. mai 2016

Tabell 4: Sykdommer, årsaker og følger til epilepsi

Sykdommer, årsaker og følger til epilepsi	Antall barn
Ingen	147
ADHD	21
Lære/skrivevansker	14
Medfødt misdannelse	17
Astma	12
Angelmans syndrom	6
Mutasjon forbundet med epilepsi	6
Microcefali ukjent årsak	4
Post-West syndrom	2
Alpers sykdom	1
Trisomi 9	1
Downs syndrom	4
Nevrofibromatose	0
De Georges syndrom	1
Retts syndrom	2
Cri Du Chat	2
Cornlia de Lange syndrom	1
CP (uten andre tilleggssykdommer)	26
Fragil-X	1
Autisme	15
Spielmyer-Vogt sykdom	1
Sturge-Weber	1
Tuberøs sklerose	3
Tumor CNS	6
Meningitt/encefalitt/ADEM	10
Flere komorbiditeter	7
Annet	64
<b>Totalt</b>	<b>378</b>

30. mai 2016

Tabell 5: Pasienter med Dravet syndrom

Pasienter med Dravet syndrom	Pasient A	Pasient B	Pasient C
Debutalder (mnd)	3	12	7
Kjønn	Jente	Jente	Gutt
Feberkramper før debut	Nei	Ja	Ja
Antiepileptika tot.	5	12	9
Ketogen diett	Ja	Ja	Ja
VNS	Nei	Ja	Ja
Antall SE	0	15	1
Kognitiv funksjon	Moderat-alvorlig nedsatt	Moderat-alvorlig nedsatt	Moderat-alvorlig nedsatt

Tabell 6: Pasienter med LGS

Pasienter med LGS	Pasient A	Pasient B	Pasient C	Pasient D
Debutalder	3 år og 8 mnd	3 år og 3 mnd	10 mnd	5 år og 4 mnd
Kjønn	Gutt	Jente	Gutt	Gutt
Infantile Spasmer	Nei	Nei	Ja (6-10 mnd)	Nei
Antiepileptika totalt	6	10	14	12
Ketogen diett	Nei	Ja	Nei	Ja
VNS	Nei	Ja	Ja	Ja
Antall SE	0	2	1	1
Kognitiv funksjon	Lett nedsatt	Lett nedsatt	Moderat- alvorlig nedsatt	Moderat- alvorlig nedsatt

*Tabell 7: Antall antiepileptika registrert brukt av barn i studien*

<b>Antall antiepileptika</b>	<b>Antall pasienter</b>
1	128
2	77
3	39
4	24
5	16
6	9
7	11
8	6
9	3
10-16	16
<b>Totalt</b>	<b>335</b>

*Tabell 8: Tid før respons på antiepileptika etter oppstart*

<b>Tid før respons på antiepileptika</b>	<b>Antall (% av de som sto på antiepileptika)</b>
Under 3 mnd	152 ( 46,3 %)
3-12 mnd	69 (21 %)
Etter 12 mnd	56 (17,1 %)
Ikke kontroll over anfall	51 (15,6 %)
<b>Totalt</b>	<b>328 (100 %)</b>

Tabell 9: Kognitiv funksjon og respons på antiepileptika.

	Kognitiv funksjon			
Tid før respons antiepileptika	Normal	Lett nedsatt	Moderat-alvorlig nedsatt	Total
Under 3 mnd	122 (80 %)	23 (15 %)	7 (5 %)	152 (100 %)
Over 3 mnd	70 (40 %)	43 (25%)	61 (35%)	174 (100 %)
<b>Total</b>	192 (60 %)	66 (20 %)	68 (20 %)	326 (100 %)

Tabell 10: Kognitiv funksjon og kjønn

	Kognitiv funksjon			
Kjønn	Normal	Lett nedsatt	Moderat-alvorlig nedsatt	Total
Jenter	107 (62 %)	38 (22 %)	28 (16 %)	173 (100 %)
Gutter	116 (60 %)	34 (18 %)	42 (22 %)	192 (100 %)
<b>Total</b>	223 (61 %)	72 (20 %)	70 (19 %)	365 (100 %)

Tabell 11: Kognitiv funksjon og MR-funn

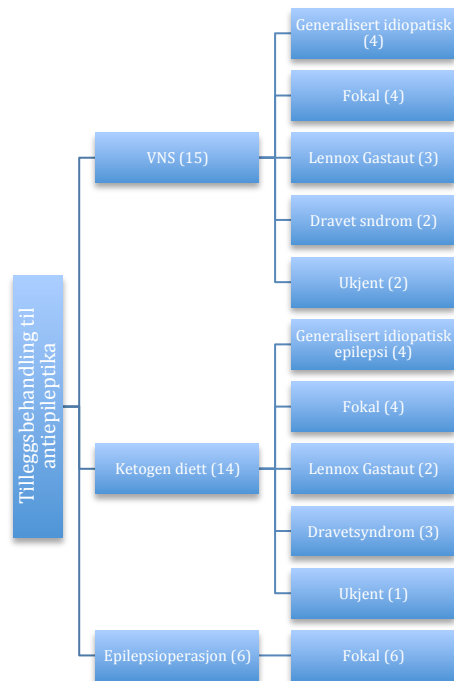
	Kognitiv funksjon			
<b>Funn MR:</b>	Normal	Lett nedsatt	Moderat- alvorlig nedsatt	<b>Totalt</b>
<b>Normal</b>	139 (77 %)	31 (17 %)	10 (6 %)	180 (100 %)
<b>Lett patologi</b>	31 (52 %)	14 (24 %)	14 (24 %)	59 (100 %)
<b>Alvorlig</b>	6 (11 %)	16 (28 %)	34 (61 %)	56 (100 %)
<b>Totalt</b>	176 (60 %)	61 (21 %)	58 (19 %)	295 (100 %)

Tabell 12: Infantile spasmer og CP versus kognitiv funksjon

	Kognitiv funksjon			Manglet data	Totalt
	Normal	Lett nedsatt	Moderat-alvorlig nedsatt		
<b>Infantile spasmer</b>	3 (12 %)	4 (17 %)	17 (71 %)	0 (0 %)	24
<b>CP</b>	7 (12 %)	18 (32 %)	27 (47 %)	5 (9 %)	57

## Figurer

Figur 1: Tilleggsbehandling til antiepileptika og hovedtype epilepsi



## Referanser

1. Epilepsy: Neurology Center of New England, PC; 2014 [22.05.16]. Available from: <http://www.neuroinstitutene.com/2014/12/epilepsy/>.
2. Gjerstad L, Tauboll E. Hva er epilepsi? Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2003;123(10):1359-61.
3. Gjerstad L, Eeg-Olofsson O, Eriksson A-S, Taubøll E. Nevrologi og nevrokirurgi : fra barn til voksen : undersøkelse, diagnose, behandling, kap 27. . 5. rev. utg. ed. Høvik: Vett & viten; 2010.
4. Guerrini R. Epilepsy in children. The Lancet. 2006;367(9509):499-524.
5. Breivik N, Reiher T. Epilepsi hos barn på Sunnmøre. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2008;128(18):2049-51.
6. de Graaf AS. Epidemiological Aspects of Epilepsy in Northern Norway. Epilepsia. 1974;15(3):291-9.
7. Waaler PE, Blom BH, Skeidsvoll H, Mykletun A. Prevalence, classification, and severity of epilepsy in children in western Norway. Epilepsia. 2000;41(7):802-10.
8. Suren P, Bakken IJ, Lie KK, Schjolberg S, Aase H, Reichborn-Kjennerud T, et al. Differences across counties in the registered prevalence of autism, ADHD, epilepsy and cerebral palsy in Norway. Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2013;133(18):1929-34.
9. Syvertsen M, Nakken KO, Edland A, Hansen G, Hellum MK, Koht J. Prevalence and etiology of epilepsy in a Norwegian county-A population based study. Epilepsia. 2015;56(5):699-706.
10. Jette N, Beghi E, Hesdorffer D, Moshé SL, Zuberi SM, Medina MT, et al. ICD coding for epilepsy: Past, present, and future—A report by the International League Against Epilepsy Task Force on ICD codes in epilepsy. Epilepsia. 2015;56(3):348-55.
11. Nakken KO, Nakken H. Epilepsi, kapittel 6. 2. utg. ed. Oslo: Cappelen akademisk; 2010.
12. Gupta A. Febrile Seizures. Continuum (Minneapolis, Minn). 2016;22(1 Epilepsy):51-9.
13. Ahmad S, Marsh ED. Febrile Status Epilepticus: Current State of Clinical and Basic Research. Seminars in pediatric neurology.17(3):150-4.



14. Heuser K, Nakken KO, Sandvig I, Tauboll E. Hva skyldes feberkramper? Tidsskrift for den Norske lægeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny række. 2015;136(1):36-8.
15. Trinka E, Cock H, Hesdorffer D, Rossetti AO, Scheffer IE, Shinnar S, et al. A definition and classification of status epilepticus – Report of the ILAE Task Force on Classification of Status Epilepticus. *Epilepsia*. 2015;56(10):1515-23.
16. Nakken KO, Nakken H. *Epilepsi*, kapittel 13. 2. utg. ed. Oslo: Cappelen akademisk; 2010.
17. Smith DM, McGinnis EL, Walleigh DJ, Abend NS. Management of Status Epilepticus in Children. *Journal of clinical medicine*. 2016;5(4).
18. Chin RFM, Neville BGR, Peckham C, Bedford H, Wade A, Scott RC. Incidence, cause, and short-term outcome of convulsive status epilepticus in childhood: prospective population-based study. *The Lancet*. 2006;368(9531):222-9.
19. Sillanpaa M, Shinnar S. Status epilepticus in a population-based cohort with childhood-onset epilepsy in Finland. *Annals of neurology*. 2002;52(3):303-10.
20. Shinnar S, Berg AT, Moshe SL, O'Dell C, Alemany M, Newstein D, et al. The risk of seizure recurrence after a first unprovoked afebrile seizure in childhood: an extended follow-up. *Pediatrics*. 1996;98(2 Pt 1):216-25.
21. Pedersen S, Lægreid L, Stoltenberg L, Nustad A, Henrichen T, Mjelle AB, et al. Akuttveileder i pediatri - Konvulsiv status epileptikus: Helsebiblioteket.no; Revidert 2015 [17.05.16]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/akuttveileder-i-pediatri/nevrologi/status-epilepticus/konvulsiv-status-epilepticus>.
22. Robinson R, Gardiner MR, Pilz DT, Ravine D, Guerrini R, Parmeggian L, et al. *Epilepsy in children*, kap. 4. 2nd ed. ed. London: Arnold; 2004.
23. Curatolo P. *Epilepsy in children*, kapittel 15. 2nd ed. ed. London: Arnold; 2004.
24. Overwater IE, Bindels-de Heus K, Rietman AB, Ten Hoopen LW, Vergouwe Y, Moll HA, et al. Epilepsy in children with tuberous sclerosis complex: Chance of remission and response to antiepileptic drugs. *Epilepsia*. 2015;56(8):1239-45.
25. Kumar RA, Pilz DT, Babatz TD, Cushion TD, Harvey K, Topf M, et al. TUBA1A mutations cause wide spectrum lissencephaly (smooth brain) and suggest that multiple neuronal migration pathways converge on alpha tubulins. *Human molecular genetics*. 2010;19(14):2817-27.

26. Leventer RJ, Guerrini R, Dobyns WB. Malformations of cortical development and epilepsy. *Dialogues in clinical neuroscience*. 2008;10(1):47-62.
27. Christensen J, Pedersen MG, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Vestergaard M. Long-term risk of epilepsy after traumatic brain injury in children and young adults: a population-based cohort study. *Lancet (London, England)*. 2009;373(9669):1105-10.
28. Ramm-Pettersen A, Nakken KO, Skogseid IM, Randby H, Skei EB, Bindoff LA, et al. Good outcome in patients with early dietary treatment of GLUT-1 deficiency syndrome: results from a retrospective Norwegian study. *Developmental Medicine & Child Neurology*. 2013;55(5):440-7.
29. Krajnc N. Management of epilepsy in patients with Rett syndrome: perspectives and considerations. *Therapeutics and clinical risk management*. 2015;11:925-32.
30. Singhi P. Infectious causes of seizures and epilepsy in the developing world. *Developmental medicine and child neurology*. 2011;53(7):600-9.
31. Ngougou EB, Preux PM. Cerebral malaria and epilepsy. *Epilepsia*. 2008;49 Suppl 6:19-24.
32. Colver A, Fairhurst C, Pharoah PO. Cerebral palsy. *Lancet (London, England)*. 2014;383(9924):1240-9.
33. Muthugovindan D, Hartman AL. Pediatric Epilepsy Syndromes. *The Neurologist*. 2010;16(4):223-37.
34. Pellock JM, Hrachovy R, Shinnar S, Baram TZ, Bettis D, Dlugos DJ, et al. Infantile spasms: a U.S. consensus report. *Epilepsia*. 2010;51(10):2175-89.
35. Trevathan E, Murphy CC, Yeargin-Allsopp M. The Descriptive Epidemiology of Infantile Spasms Among Atlanta Children. *Epilepsia*. 1999;40(6):748-51.
36. Nustad A, Slørdahl A, Bjurulf B, Bjørnvold M. Akuttveileder i pediatri - infantile spasmer: Helsebiblioteket.no; Revidert 2015 [18.05.16]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/akuttveileder-i-pediatri/nevrologi/infantile-spasmer>.
37. Hancock EC, Cross JH. Treatment of Lennox-Gastaut syndrome. *The Cochrane database of systematic reviews*. 2013;2:Cd003277.

38. Lund C, Brodtkorb E, Nakken KO. [Lennox-Gastaut syndrome--course and treatment]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke. 2011;131(1):24-7.
39. Eriksson A-S, Aaberg KM, Ramm-Pettersen A, Gerstner T, Hikmat O, Sandvig I. Generell veileder i pediatri: Epilepsi Helsebiblioteket.no Revidert 2016 [20.05.16]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/nevrologi/epilepsi>.
40. Gjerstad L, Tauboll E, Roste GK. Behandling av epilepsi. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke. 2003;123(13-14):1864-8.
41. McTague A, Appleton R. Treatment of difficult epilepsy. Archives of disease in childhood. 2011;96(2):200-4.
42. Universitetssykehus O. Epilepsi - SSE, Spesialsykehuset for epilepsi [22.05.16]. Available from: [http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss\\_/avdelinger\\_/kompleks-epilepsi](http://www.oslo-universitetssykehus.no/omoss_/avdelinger_/kompleks-epilepsi).
43. Bjurulf B, Risberg K, Bremer A. Generell veileder i pediatri: Ketogen diett Helsebiblioteket.no 2010 [27.05.16]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/nevrologi/ketogen-diett>.
44. Hikmat O, Hennig O, Kostov H. Generell veileder i pediatri: Vagusnervestimulering (VNS) ved epilepsi Helsebiblioteket.no 2015 [27.05.16]. Available from: <http://www.helsebiblioteket.no/retningslinjer/pediatri/nevrologi/vagusnervestimulering-vns-ved-epilepsi>.
45. Cross JH, McLellan A, Neal EG, Philip S, Williams E, Williams RE. The ketogenic diet in childhood epilepsy: where are we now? Archives of disease in childhood. 2010;95(7):550-3.
46. Lefevre F, Aronson N. Ketogenic diet for the treatment of refractory epilepsy in children: A systematic review of efficacy. Pediatrics. 2000;105(4):E46.
47. Martin K, Jackson CF, Levy RG, Cooper PN. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. The Cochrane database of systematic reviews. 2016;2: Cd001903.
48. Kostov K, Kostov H, Tauboll E. Long-term vagus nerve stimulation in the treatment of Lennox-Gastaut syndrome. Epilepsy & behavior : E&B. 2009;16(2):321-4.
49. Bodin E, Le Moing AG, Bourel-Ponchel E, Querne L, Toussaint P, Berquin P. Vagus nerve stimulation in the treatment of drug-resistant epilepsy in 29 children. European

journal of paediatric neurology : EJPN : official journal of the European Paediatric Neurology Society. 2016;20(3):346-51.

50. Statistisk sentralbyrå [21.05.16]. Available from:

<https://www.ssb.no/a/barnogunge/2015/tabeller/befolkning/bef0019.html>.

51. Sidenvall R, Forsgren L, Heijbel J. Prevalence and characteristics of epilepsy in children in northern Sweden. *Seizure*. 1996;5(2):139-46.

52. Kim H, Thurman DJ, Durgin T, Faught E, Helmers S. Estimating Epilepsy Incidence and Prevalence in the US Pediatric Population Using Nationwide Health Insurance Claims Data. *Journal of child neurology*. 2016;31(6):743-9.

53. Eriksson KJ, Koivikko MJ. Prevalence, classification, and severity of epilepsy and epileptic syndromes in children. *Epilepsia*. 1997;38(12):1275-82.

54. Bolin K, Berggren F, Landtblom AM. Prevalence and cost of epilepsy in Sweden--a register-based approach. *Acta neurologica Scandinavica*. 2015;131(1):37-44.

55. Syvertsen M, Koht J, Nakken KO. Prevalence and incidence of epilepsy in the Nordic countries. *Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raeke*. 2015;135(18):1641-5.

56. Thurman DJ, Beghi E, Begley CE, Berg AT, Buchhalter JR, Ding D, et al. Standards for epidemiologic studies and surveillance of epilepsy. *Epilepsia*. 2011;52 Suppl 7:2-26.

57. MacDonald BK, Johnson AL, Sander JW, Shorvon SD. Febrile convulsions in 220 children--neurological sequelae at 12 years follow-up. *European neurology*. 1999;41(4):179-86.

58. Vestergaard M, Pedersen CB, Sidenius P, Olsen J, Christensen J. The long-term risk of epilepsy after febrile seizures in susceptible subgroups. *American journal of epidemiology*. 2007;165(8):911-8.

59. Cansu A, Serdaroglu A, Yuksel D, Dogan V, Ozkan S, Hirfanoglu T, et al. Prevalence of some risk factors in children with epilepsy compared to their controls. *Seizure*. 2007;16(4):338-44.

60. Primec ZR, Kopac S, Neubauer D. Epidemiologic features of infantile spasms in Slovenia. *Epilepsia*. 2002;43(2):183-7.

61. Verrotti A, Loiacono G, Coppola G, Spalice A, Mohn A, Chiarelli F. Pharmacotherapy for children and adolescents with epilepsy. Expert opinion on pharmacotherapy. 2011;12(2):175-94.
62. Giussani G, Canelli V, Bianchi E, Erba G, Franchi C, Nobili A, et al. Long-term prognosis of epilepsy, prognostic patterns and drug resistance: a population-based study. European journal of neurology. 2016.
63. Bremer A, Eriksson AS, Roste GK, Knudtzen B, Nakken KO. [Vagal nerve stimulation in children with drug-resistant epilepsy]. Tidsskrift for den Norske laegeforening : tidsskrift for praktisk medicin, ny raekke. 2006;126(7):896-8.
64. Ozdogan S, Nurhat RH, Duzkalir AH, Yuce D, Sabuncuoglu H, Gokcil Z, et al. Vagal Nerve Stimulation Effects on Generalized-Partial Seizures and Medication in Adult Drug-Resistant Epilepsy Patients. Turkish neurosurgery. 2016;26(3):347-51.
65. Berg AT, Langfitt JT, Testa FM, Levy SR, DiMario F, Westerveld M, et al. Global cognitive function in children with epilepsy: a community-based study. Epilepsia. 2008;49(4):608-14.
66. Singhi P, Jagirdar S, Khandelwal N, Malhi P. Epilepsy in children with cerebral palsy. Journal of child neurology. 2003;18(3):174-9.

### Vedlegg 1:

Oversikt over ulike antiepileptika brukt:

*Generisk navn (handelsnavn)*

- *Acetazolamid* (Diamox)
- *Etosuksimid* (Petnidan)
- *Fentyoin* (Epinat)
- *Gabapentin* (Neurontin)
- *Karbamazepin* (Trimonil, tegretol)
- *Klobazam* (Frisium)
- *Klonazepam* (Rivotril)
- *Lakosamid* (Vimpat)
- *Lamotrigin* (Lamictal)
- *Levetiracetam* (Keppra)
- *Nitrazepam* (Apodorm, Mogadon)
- *Okskarbazepin* (Trileptal, Apydan)
- *Perampanel* (Fycompa)
- *Pregabalin* (Lyrica)
- *Rufinamid* (Inovelon)
- *Stiripentol* (Diacomit)
- *Sultiam* (Ospolot)
- *Tiagabin* (Gabitril)
- *Topiramat* (Topimax)
- *Valproat* (Orfiril, Divalpro-ex, Depakote)
- *Vigabatrin* (Sabrilex)
- *Zonisamid* (Zonegran)