

Olli P. O. Nevalainen ja Hanna Ansakorpi

Odottamaton epilepsiaan liittyvä äkkikuolema, SUDEP

Epilepsian huono kohtaustasapaino ja etiologinen aivosairaus voivat lyhentää epilepsiaa sairastavien elinajan odotetta. Ylikuolleisuuden erityispiirteenä ovat epilepsiaan liittyvät odottamattomat äkkikuolemat (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP). Niitä ilmenee epilepsiaa sairastavassa väestönosassa vuosittain 1–2 tapausta tuhatta henkilövuotta kohden ja vaikeassa epilepsiassa jopa yksi sataa henkilövuotta kohden. SUDEP:n etiologiaa ei tiedetä, mutta mekanismeiltaan se on seuraus tajuttomuus-kouristuskohtauksen jälkeisestä aivorunkolamasta, joka johtaa kardiorespiratoristen toimintojen häiriytymisen kautta ensin hengityksen ja sitten sydämen pysähtymiseen. Näytönasteeltaan luotettavin tutkimusnäyttö ylikuolleisuuden vähentämiseksi on tehokkaasta epilepsialääkityksestä. Lääkeresistenttiä epilepsiaa sairastavien SUDEP-riski on suuri, erityisesti niiden, joilla esiintyy tajuttomuus-kouristuskohtauksia öisin. Heillä epilepsiakirurgian ja vagusstimulaation käyttö on liittynyt havainnoivissa tutkimuksissa vähäisempään kuolemanriskiin. Vaikeaa epilepsiaa sairastavien yöllinen valvonta mahdollistaa ensiavun epileptisessä kohtauksessa ja elottomuustilanteessa.

Epilepsiasairauksien vakavuuden kirjo vaihtelee itsestään rajoittuvista epilepsiaoireyhtymistä vaikeaan vammautumiseen johtaviin epileptisiin enkefalopatioihin. Epilepsia voi syntyä sekundaarisena liittännäissairautena lähes mistä tahansa aivosairaudesta tai -vauriosta. Vaikeimmilla etiologisilla sairauksilla, yleisimmin aivoverenkiertohäiriöillä ja aivojen pahanlaatuisella kasvaimella, voikin olla elinajan odotteeseen suurempi vaikutus kuin epilepsialla itsellään. Epilepsia voi olla peruskuolemansyynä kohtauksen aiheuttaessa kuolemaan johtavan onnettomuuden, aspiraation tai hukkumisen tai potilaan menehtyessä pitkityneeseen epileptiseen kohtaukseen eli status epilepticukseen.

Ylikuolleisuuden erityispiirteenä ovat epilepsiaan liittyvät odottamattomat äkkikuolemat (sudden unexpected death in epilepsy, SUDEP), joita ilmenee nuorella aikuisiällä 24–34 kertaa useammin kuin äkkikuolemia samanikäisessä vertailuväestössä (1,2). Delasiauve kuvaili todennäköisesti ensimmäisenä SUDEP:n vuonna 1854, mutta ilmiön synty-

mekanismit ovat hahmottuneet vasta 2010-luvulla (3). SUDEP:n kuten muihinkin sairauksiin liittyvien odottamattomien äkkikuolemien tieteellinen tutkimus on vaativaa, koska näillä harvinaisilla tapahtumilla ei usein ole silminnäköisiä.

Määritelmä

Koko väestössä odottamattoman luonnollisen äkkikuoleman syy on noin 90 %:ssa tapauksista sydän- ja verisuonitauti (4,5). Kuolleena löytenyt henkilö, jonka tiedetään sairastaneen pelkkää epilepsiaa, kuuluu oikeuslääketieteelliseen kuolemansyynselvitykseen. Lääketieteellinen kuolemansyynselvitys on mahdollinen, mikäli kuolemaa edeltänyt epilepsia-kohtaus on nähty ja muiden kuin sairausperäisten syiden (kuten myrkytys tai vamma) mahdollisuus on riittävän varmasti poissuljettu.

SUDEP määritellään poissulkumenetelmällä epilepsiaa sairastavan odottamattomaksi ja äkilliseksi kuolemaksi, joka ei johtunut onnettomuudesta, hukkumisesta tai todetusta sta-

TAULUKKO 1. Epilepsiaan liittyvän odottamattoman äkkikuoleman (SUDEP) kriteerit (6).

<p>Potilaan tiedetään sairastaneen epilepsiaa</p> <p>Potilaalla ei ollut muita sairauksia, joihin olisi liittynyt suuri riski kuolla lähitulevaisuudessa</p> <p>Kuolema oli äkillinen eli potilas oli hyvävointinen, kun hänet nähtiin viimeksi elossa</p> <p>Kuolema ei johtunut epileptisen kohtauksen aiheuttamasta hukkumisesta, aspiraatiosta, onnettomuudesta tai status epilepticuksesta</p> <p>Oikeuslääketieteellisessä kuolemansyynselvityksessä ei löydetä muuta äkkikuolemaa selittävää</p> <p>SUDEP on poissulkudiagnoosi</p> <ul style="list-style-type: none"> • Varmassa tapauksessa (definite) täyttyvät kaikki yllä mainitut ehdot ja potilaalle on tehty ruumiinavaus • SUDEP Plus tarkoittaa muutoin SUDEP:n kriteerit täyttyneitä tilannetta, mutta muu todettu löydös tuo äkkikuoleman mekanismiin epävarmuutta • Yleisesti käytetyt SUDEP:n varmuusasteluokittelut (6) ovat ajalta ennen molekulaarisia ruumiinavauksia, joilla nykyään voidaan etsiä äkkikuolemalle altistavia ionikanavien geenimutaatioita • Todennäköisessä SUDEP:ssä (probable) kriteerit täyttyvät, mutta ruumiinavausta ei ole tehty • Mahdollinen SUDEP (possible) on epävarmin luokka, jossa odottamaton äkkikuolema on voinut johtua muustakin syystä

tus epilepticuksesta sekä jossa ruumiinavaus ja oikeuskemiallinen tutkimus eivät osoittaneet kuolemalle muuta selitystä (**TAULUKKO 1**). SUDEP tapahtuu tajuttomuus-kouristuskohtauksen jälkeen, eikä siihen liity tyypillisiä ruumiinavauslöydöksiä, diagnoosia varmentavia merkkiaineita tai aivojen neuropatologisia muutoksia (6,7).

Epidemiologia

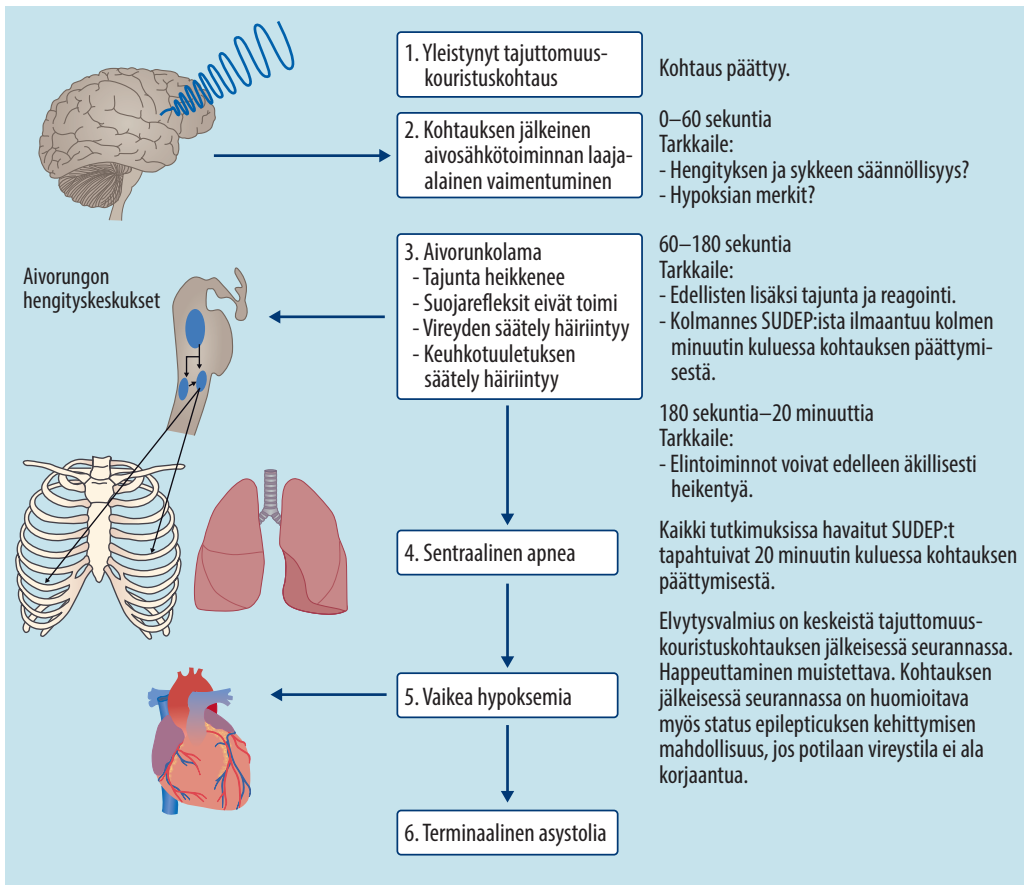
Kuten muukin väestö, suurin osa epilepsiaa sairastavasta aikuis- ja vanhusväestöstä kuolee sydän- ja verenkiertoelimistön tauteihin tai syöpään. Meta-analyysin mukaan SUDEP:n väestöpohjainen ilmaantuvuustiheys epilepsiaa sairastavien aikuisten joukossa on 1,4 tapausta tuhatta henkilövuotta kohden (8). Vertailun vuoksi yleisväestössä nuorten aikuisten sydänperäisen äkkikuoleman ilmaantuvuus on 0,008–0,119 tapausta tuhatta henkilövuotta kohden (9).

Noin 30–40 % epilepsiaa sairastavista ei saa-

vuta pysyvää kohtauksettomuutta eli remissiota lääkkehoidolla, ja suurin SUDEP:n ilmaantuvuus tavataan lääkeresistentin epilepsian yhteydessä. Leikkaus- ja toimenpidehoitoihin ohjattujen potilaiden joukossa ilmaantuvuus on suuri, 6,0–9,3 tapausta tuhatta henkilövuotta kohden (10). Ainakin kolme tajuttomuuskouristuskohtausta vuodessa saavien osalta SUDEP:n kerroinsuhde (OR) on 16-kertainen, kun vertailuryhmänä ovat kohtauksettomat potilaat (11). SUDEP on ollut klinikoille tuttu ilmiö jo aikana ennen modernia epilepsialääkkeitä, eikä epidemiologisissa tutkimuksissa ole havaittu hälyttävää kuolleisuussignaalia minkään yksittäisen lääkevalmisteen osalta. SUDEP tapahtuu tyypillisesti unen aikana.

SUDEP:n ilmaantuvuus on suurimmillaan 20–40 vuoden iässä. Ikäjakauman nuoruuden vuoksi neurologisista syistä vain aivoverenkiertohäiriöt aiheuttavat enemmän menetettyjä elinvuosia (12). Väestöpohjaisissa tutkimuksissa SUDEP:n ilmaantuvuus epilepsiaa sairastavien lasten joukossa on ollut 0,22–1,11/1 000 henkilövuotta (13). Epilepsiaa sairastavien monisairaiden vanhusten osalta SUDEP:n yleisyyttä ei tosiasiassa tiedetä, koska määrittämisen poissulkukriteerit rajaavat pois potilaat, joilla todetaan esimerkiksi merkittävä sepelvaltimotauti. Mikäli ruumiinavaus ei osoita selvää kuolinsyytä, jää avoimeksi, johtuiko kuolema sydänsairaudesta vai liittyykö se epilepsiaan. Koska sydänperäinen kuolema rytmihäiriön kautta on todennäköisempi vaihtoehto, peruskuolemansyyksi on luontevaa valita sydänsairaus.

Turkulainen TACOE-tutkimus on 245 lapsena epilepsiaan sairastuneen edustava otos (14). Tutkimuksessa 37 % potilaista, joiden epilepsia liittyi aivojen rakenteelliseen poikkeavuuteen, kuoli 40 vuoden seurannassa. Heillä SUDEP:n todennäköisyys oli 9 % (5–15 %). Potilaiden, joiden aivot olivat kuvantamislöydöksen perusteella normaalit, kokonaiskuolleisuus oli pienempi, 12 % (7–19 %), ja SUDEP:n riski 6 % (2–11 %). Tutkimuksessa epilepsian remission saavuttaneiden kuolleisuus oli kummassakin ryhmässä etiologiasta riippumatta pieni, noin 4 % (2–7 %). Meta-analyysissä ei pystytty osoittamaan remission saavuttaneiden kuolleisuuseroa taustaväestöön nähden ikäryhmästä



KUVA. Odottamattoman epilepsiaan liittyvän äkkikuoleman (SUDEP) syntymekanismi (37).

riippumatta (15). Lasten tavallisiin kuumekouristuksiin ei liity suurentunutta SUDEP-riskiä (16).

SUDEP:n patofysiologia

SUDEP:n etiologiaa ei tiedetä, ja se lienee monitekijäinen. Viime vuosikymmenellä SUDEP:n mekanismi hahmottui epilepsiapotilaiden 147 videomonitorointiyksikköä kattaneessa Mortemus-tutkimuksessa (17). Potilaiden joukosta tunnistettiin takautuvasti 16 SUDEP-tapausta ja lisäksi yhdeksän tapausta, joissa potilas elvytettiin yllättävän elottomuuden jälkeen (near-SUDEP). Kaikkia kuolemia edelsi yleistynyt tajuttomuuskouristuskohtaus, jonka jälkeen aivosähkökäyrässä todettiin laaja-alainen aktiviteetin loppuminen sekä epäsäännöllinen hengitys ja syke. Kolmanneksessa tapauksista elintoiminnot loppuivat kolmen

minuutin kuluessa kohtauksen loppumisesta, mutta osassa havaittiin hengityksen ja sykkeen väliaikaista korjautumista, kunnes elintoiminnot uudelleen heikkenivät, mikä johti elottomuuteen kaikissa tapauksissa 20 minuutin kuluessa kohtauksen päättymisestä. Tapauksille yhteistä oli, että terminaalinen apnea tapahtui aina ennen lopullista asystoliaa.

SUDEP:n on arveltu johtuvan epileptisen kohtauksen loppumiseen tarvittavien sentraalisten inhibitoristen mekanismien ”ylylöynnistä”, joka johtaa aivorungon lamaan, ja hypoksialla saattaa olla tätä pahentava vaikutus (KUVA) (17). Ei kuitenkaan tiedetä tarkemmin, miten niin sanotut tavalliset tajuttomuuskouristuskohtaukset eroavat siitä kohtalokkaasta kohtauksesta, joka laukaisee SUDEP:hen johtavan kaskadin. Eläinkokeissa havaittu aivorungon hermosolujen puutteellinen serotonerginen signaali ei ole saanut tukea epidemiologisista

TAULUKKO 2. Epilepsian ja sydämen rytmihäiriöiden sekä SUDEP:n väliset yhteydet ja toimenpidesuosituksukset.

Ongelma	Toimenpidesuositus
SUDEP ei ole ensisijaisesti sydänperäinen, vaan tajuttomuus-kouristuskohtauksen laukaisemasta aivorunkolamasta aiheutuva hengitysvajaus ja hapenpuute johtavat toissijaisesti sydänpysähdykseen.	Lepo-EKG kaikilta epilepsiapotilailta muista syistä (erotusdiagnostiikka, lääkitys). Rytmihäiriöiden seulonta rytmi-valvurilla ei näytä löytävän kliinisesti merkittäviä rytmihäiriöitä, vaikka potilaan riski olisi suuri.
Pienellä osalla SUDEP:hen kuolleista todetaan muussakin väestössä esiintyviä rytmihäiriöille altistavia geenimutaatioita, yleensä natrium- tai kaliumkanavassa.	Molekulaarinen ruumiinavaus, lisäksi ensimmäisen asteen sukulaisilta seulotaan yleisimmät rytmihäiriöperäiselle kuolemalle altistavat mutaatiot.
Hemodynaamisesti merkittävät neurogeeniset sydämen rytmihäiriöt ovat harvinaisia ja välittyvät autonomisen hermoston häiriintymisen kautta. Yleisin iktaalinen eli kohtauksenaikainen rytmihäiriö on ohimolohkosta alkunsa saavan kohtauksen aiheuttama asystolia. Lääkeresistentin epilepsian vuoksi video-EEG-tutkimukseen ohjatuilta sitä on löytenyt 0,3 %:lta. Epileptinen tajuttomuus-kouristuskohtaus voi harvinaisissa tapauksissa johtaa kammiotakykardiaan, kammiovärinään tai takotsubo-oireyhtymään.	Kardiologin konsultaatio tahdistintarpeesta tavanomaisin kriteerein, kun kliinisesti merkittävästä rytmihäiriöstä herää epäily tai se on todettu.
Sydämen hemodynaamisesti merkittävä rytmihäiriö mistä tahansa syystä voi johtaa aivojen hapenpuutteen laukaisemaan epileptiseen tajuttomuus-kouristuskohtaukseen (tai status epilepticukseen), joka voi näyttää tavalliselta epileptiseltä kohtaukselta. Hitaaseen rytmihäiriöön liittyvä oirekuva voi olla poissaolevuus.	Epileptisen kohtauksen erotusdiagnostiikassa on huomioitava sydänperäinen etiologia.

havainnoista, sillä SSRI-lääkkeiden käyttöön ei ole liittynyt pienempää SUDEP-riskiä (18).

SUDEP:n kriteerit eivät edellytä tietoa kuolinmekanismista, ja ne luotiinkin ennen kuin mekanismi tarkentui Mortemus-tutkimuksessa. Tästä seuraa, että SUDEP-tapauksiksi voidaan sen poissulkukriteereiden puitteissa luokitella periaatteessa millä tahansa mekanismilla aiheutuva epilepsiapotilaan äkkikuolema. Tiedossa ei ole, mikä osuus epidemiologisissa tutkimuksissa SUDEP:ksi luokitelluista tapauksista lopulta selittyisi kohtauksen jälkeisellä aivorunkolamalla ja kuinka moni muilla mekanismeilla, joista tärkein lienee rytmihäiriöperäinen äkkikuolema (TAULUKKO 2). Näin ollen SUDEP:n sijaan voidaan puhua myös SUDEP-kirjosta (SUDEP spectrum), jossa odottamattoman äkkikuoleman yleisin syy on aivorunkolama ja harvemmin rytmihäiriö tai mahdollisesti muu mekanismi (19).

Epilepsia ja sydämen rytmihäiriöt

Epilepsiaa sairastavilla on todettu sydämen sykevälivaihtelututkimuksissa autonomisen hermoston epätasapaino, joka on yhteydessä

kardiovaskulaarisiin riskitekijöihin ja rytmihäiriöihin (20). Epileptisten kohtausten aiheuttama hypoksia ja vapautuvat katekoliamiinit sekä autonomisen hermoston sympatonia saavat usein toistuessaan aikaan sydämen repolarisaatiomuutoksia ja sydänlihaksen rakenteellisia muutoksia. Näin syntyvä ”epileptinen sydän” (epileptic heart) voi olla tavallista herkempi synnyttämään rytmihäiriöitä joko kohtauksen aikana tai kohtausten välillä (21). Epileptiset kohtaukset voivat hyvin harvinaisissa tapauksissa laukaista kammiotakykardian tai kammiovärinään tai aiheuttaa takotsubo-oireyhtymän eli ruukkusydämen (17,21).

Lääkeresistenttiä epilepsiaa sairastavien, joiden SUDEP-riski on suurin, seulominen rytmi-valvurilla ei ole laajoissa tutkimuksissa kuitenkaan tuottanut kliinisesti merkittäviä rytmihäiriötyökaluiksi, ja siksi ICD- eli rytmihäiriötahdistimia ei ole tutkittu tämän potilasryhmän äkkikuolemien estossa (22,20). Tahdistintarvio toteutetaan yleisten kriteerien mukaisesti, jos potilaalla on todettu tahdistinhoitoa vaativa sydänsairaus tai rytmihäiriö, riippumatta jälkimmäisen yhteydestä epileptiseen kohtaukseen.

Tavalliset geneettisten sydänsairauksien mu-

taatiot ovat äkkikuoleman riskitekijöitä myös epilepsiaa sairastavilla (23). Valtaväestössä alle 40-vuotiaiden äkkikuolemiin ei liity rakenteellista sydänsairautta kolmasosassa tapauksista, jolloin etiologiaa voidaan etsiä geenitasolta molekulaarisessa ruumiinavauksessa (24). Tämän lisäksi on tärkeää selvittää, onko elossa olevilla ensimmäisen asteen sukulaisilla sydänperäiselle äkkikuolemalle altistava mutaatio.

Noin joka kymmenennestä SUDEP:ksi tulkitusta tapauksesta on löydetty merkittävä mutaatio molekulaarisessa ruumiinavauksessa, yleensä natrium- tai kaliumkanavissa (23). Ääriesimerkki on lapsuusiän epileptisiin enkefalopatioihin kuuluva Dravet'n oireyhtymä, jossa valtaosalla potilaista on SCN1A-natriumkanavan mutaatio ja kuolemista joka toinen on äkkikuolema (25). Onkin epäselvää, missä suhteessa Dravet'n oireyhtymän yhteydessä tavatut äkkikuolemat ovat mekanismiltaan aivorunkolamasta tai rytmihäiriöstä johtuvia.

Epilepsiaa sairastavien ylikuolleisuuden vähentäminen ja sen näytönaste

Kuolemia ei ole tutkittu ensisijaisena päätetapahtumana yhdessäkään epilepsialääkkeiden satunnaistetussa hoitokokeessa (RCT), joista valtaosa on add-on- eli lisälääketutkimuksia. Niissä lääkeresistenttiä epilepsiaa sairastavat satunnaistetaan saamaan ajankohtaisen lääkityksensä lisäksi lisälääkettä tai lumelääkettä.

Lisälääketutkimusten ensisijainen päätetapahtuma on epileptisten kohtausten vähentyminen, mutta haittatapahtumaraporteissa on myös tiedot tutkimusaikana kuolleista potilaisista. Systemoidussa kirjallisuuskatsauksessa käytiin läpi 112 tällaista RCT:tä, joissa 21 224:ää tutkimuspotilasta seurattiin 5 589 henkilövuoden ajan (26). Seurannassa todettiin 33 kuolemaa, joista 61 % oli jälkikäteen arvioituina vähintäänkin todennäköisiä SUDEP-tapauksia. Lisälääkitys oli yhteydessä sekä pienempään kokonaiskuolleisuuteen (OR 0,37, 0,17–0,81) että SUDEP-riskiin (OR 0,17 0,05–0,57), ja arvioimme näytönasteen GRADE-menetelmällä kohtalaisen varmaksi (27). Tämä tarkoittaa, että lisälääkitys todennäköisesti vähentää kuol-

Ydinasiat

- ▶ SUDEP on yleisin epilepsiaan suoraan liittyvä kuolinsyy, ja sen ilmaantuvuusaste aikuisilla on 1–2/1 000 ja vaikean epilepsian yhteydessä jopa 1/100 henkilövuotta.
- ▶ SUDEP:n mekanismi on epileptisen tajuttomuus-kouristuskohtauksen aiheuttama aivorunkolama, jota seuraavat hengityslama ja asystolia.
- ▶ Toistuvat tajuttomuus-kouristuskohtaukset ovat SUDEP:n tärkein riskitekijä.
- ▶ Epileptisten kohtausten ja ylikuolleisuuden vähentämisessä keskeisiä ovat tehokas epilepsialääkitys ja varhainen ohjaus epilepsian leikkaus- tai toimenpidehoitoon.

leisuutta, mutta vaikutuskoon suuruudessa on huomattavaa epävarmuutta päätetapahtumien pienen lukumäärän johtaessa leveisiin luottamusväleihin. Kuolleisuuden pieni väheneminen tulee hoidon ensisijaisten tavoitteiden, eli kohtaustasapainon ja elämänlaadun paranemisen, lisäksi.

Muu tutkimustieto SUDEP:n ehkäisystä rajoittuu havainnoiviin tutkimusasetelmiin. Tällöin esimerkiksi vagusstimulaatioon liittyy 25 % pienempi SUDEP-riski verrattuna tavanomaiseen hoitoon. Kun SUDEP:n harvinaisuus päätetapahtumana huomioidaan, vastaavansuuruisen hoitovaikutuksen osoittaminen RCT:ssä vaatisi kymmenien tuhansien potilaiden satunnaistamisen (26). Tällaiset tutkimukset hintavilla toimenpidehoidoilla eivät ole olleet realistisia toteuttaa. Myös epilepsiakirurgian jälkeinen kohtaustasapainon paraneminen on seurantatutkimuksissa liittynyt pienempään kuolleisuuteen (28). Aivojen syvästimulaatiosta epilepsian hoitona ei ole julkaisuja kuolleisuuden osalta.

SUDEP:n ehkäisystä muilla menetelmillä kuin hoitotoimenpiteillä julkaistiin Cochrane-katsaus vuonna 2020, ja se sisälsi kolme tapausverrokkitutkimusta (TAULUKKO 3) (29). Näiden tutkimuksien näyttö on GRADE-määritelmän

TAULUKKO 3. Cochrane-katsauksen (vuodelta 2020) yhteenveto SUDEP-riskiä vähentävistä lääkkeettömistä toimenpiteistä tapaus-verrokkiasetelmissa (29,38–40).

Viite	Kerroinsuhde (95 %:n luottamusvälit)	Näytönaste GRADE-määritelmällä	Muuta
Potilaan mikä tahansa yöaikainen valvonta verrattuna ilman valvontaa jäämiseen			
(38)	0,34 (0,22;0,53) Monimuuttujamallissa suojaava vaikutus oli riippumaton kohtaustasapainosta	Erittäin pieni	Tapaus-verrokkitutkimus, 154 SUDEP-tapausta ja 616 verrokkia vuosina 1989–1998
(39)	0,08 (0,02;0,27) Vakioimaton suojaava vaikutus	Erittäin pieni	Tapaus-verrokkitutkimus, 48 SUDEP-tapausta ja 220 epilepsiaa sairastavaa verrokkia
Valvoja nukkuu samassa makuuhuoneessa tai nukkuvaa seurataan kuuntelulaitteella verrattuna näiden toimenpiteiden puuttumiseen			
(38)	0,41 (0,20;0,82) Vakioimaton analyysi 0,10 (0,00;0,30) Monimuuttujamallissa suojaava vaikutus oli riippumaton kohtaustasapainosta	Erittäin pieni	–
Tehostettu yöaikainen valvonta verrattuna tavanomaiseen valvontaan¹			
(40)	0,76 (0,40;1,46) Vakioimaton analyysi	Erittäin pieni	Tapaus-verrokkitutkimus hoitokodista, 60 SUDEP-tapausta ja 132 verrokkia vuosina 1987–2014

¹Tehostettu yöaikainen valvonta tarkoittaa asuntolassa nukkuvan henkilön tilanteen tarkastamista alle 15 minuutin välein, kuuntelulaitteiden tai sängyn sensoreiden käyttöä.

mukaan erittäin heikko, joskin kaikki viittasivat siihen, että keinolla millä hyvänsä toteutettu yöaikainen valvonta suojaa vaikeaa epilepsiaa sairastavaa SUDEP:ltä verrattuna tilanteeseen ilman valvontaa. Tavanomaiseen yövalvontaan nähden tehostetun valvonnan ei ole osoitettu tuovan lisähyötyä. Cochrane-katsauksen jälkeen julkaistussa ruotsalaisessa tapaus-verrokkitutkimuksessa todettiin, että jopa 69 % SUDEP-tapauksista olisi mahdollisesti ehkäistävissä, mikäli yleistyneitä tajuttomuus-kouristuskohtauksia saavat nukkuisivat valvotusti tai epilepsia saataisiin remissioon (30).

Kuinka yöaikainen valvonta voisi vähentää epilepsiaan liittyviä kuolemia?

Validoitujen valvonta- ja hälytyslaitteiden markkinoille saapumista odottaessa käytännön toimenpiteet suuren riskin potilaiden yöajan turvaamiseksi perustuvat huolelliseen potilasedukaatioon yksin nukkumisen riskeistä ja lähihenkilöiden ensiaputaitojen ylläpitämisestä. Epileptisen kohtauksen tunnistava hä-

lytyslaite mahdollistaa lähihenkilön pikaisen intervention. Tarvittaessa voidaan antaa ensiapulääkitystä kohtauksen lopettamiseksi, jos se uhkaa pitkittyä. Vaarallisessa asennossa kouristava voidaan kääntää turvalliseen asentoon hänen hengitysteidensä turvaamiseksi.

Mortemus-tutkimuksessa havaittiin valvontayksiköiden kaikkien potilaiden, joiden elvytys aloitettiin kolmen minuutin kuluessa sydänpysähdyksestä, selvinneen hengissä. Elottomuuden tunnistaminen sekä painelu-puhalluselvytyksen aloittaminen happeutumisen ja verenkierron turvaamiseksi ajoissa ovat siis keskeisiä toimia uhkaavan SUDEP:n yhteydessä. Mortemus-tutkimuksen tulosten valossa potilaan vointia kohtauksen jälkeen tulee seurata riittävän pitkään, vähintään 20 minuuttia. Nykyisten hälytyslaitteiden toiminta kohtausten tunnistamisessa on vaihtokauppaa herkkyyden ja tarkkuuden välillä. Kyselytutkimuksen mukaan epilepsiaa sairastavien lasten vanhemmat hyväksyvät myös väärät hälytykset, kunhan oikeita epilepsia-kohtauksia ei jää tunnistamatta (31).

Milloin ja miten SUDEP kannattaa ottaa puheeksi?

Keskustelu epilepsian pelätyimmistä komplikaatioista edellyttää luottamuksellista hoitosuhdetta. Yhdysvaltalaisen lääketieteellisten yhdistysten, American Academy of Neurology ja American Epilepsy Society yhteisen julkilausuman mukaan kliinikoiden pitäisi kertoa SUDEP-riskistä epilepsiaa sairastaville ja heidän läheisilleen (32). Tarpeettoman huolen herättämistä on syytä välttää, sillä epilepsioissa keskimäärin tavattava 0,2 %:n vuosittainen SUDEP-riski tarkoittaa kääntäen, että tuhannesta potilaasta 998 ei kohtaa tapahtumaa. SUDEP-riski liittyy lähes yksinomaan tajuttomuus-kouristuskohtauksiin, mikä on rauhoitettava tieto muita kohtaustyyppijä sairastaville. SUDEP:stä kertominen lääkeresistenttiä epilepsiaa sairastaville liittyy suoraan jatkotoimenpiteisiin, joilla sen riskiä pyritään vähentämään.

Kiinassa ja Yhdysvalloissa tehdyissä kyselytutkimuksissa 90–100 % epilepsiaa sairastavista toivoi hoitavan lääkärin informoivan heitä SUDEP:stä (33,34). Saksalaisessa kyselytutkimuksessa 87 % epilepsiaa sairastavista ei ollut kuullut SUDEP:stä ennen kyseistä tutkimuskyselyä (35). Niistä, jotka tiesivät SUDEP-käsitteen, useampi oli kuullut siitä internetistä kuin lääkäriltään. Kuusi kuukautta kestäneessä seurannassa SUDEP:stä informoimisen ei ole osoitettu vaikuttavan lääkehoitomyöntyvyyteen tai elämänlaatuun, mutta toisaalta tieto ei lisännyt ahdistustakaan (29).

Lääkärit, jotka olivat urallaan kohdanneet yli kymmenen SUDEP-tapausta, olivat useimmin valmiita keskustelemaan riskistä kaikkien

epilepsiaa sairastavien kanssa, kun vertailukohtana olivat kollegat ilman henkilökohtaista kokemusta SUDEP-tapauksista (36). Kyselyyn vastanneista neurologeista eurooppalaisista 31 % ja pohjoisamerikkalaisista 63 % ajatteli, että SUDEP:stä tulisi keskustella kaikkien kanssa. Yleisimpinä perusteina olivat mahdollisuus tehokkaampaan SUDEP:n ehkäisemiseen ja oikeudellisten seuraamusten välttäminen SUDEP:n tapahduttua.

Lopuksi

SUDEP on yleisin epilepsiaan suoraan liittyvä kuolinsyy. Se on ollut maailmanlaajuisesti pitkään alidiagnosoitu, mihin on voinut myötävaikuttaa ICD-10-koodin puuttuminen. Tietoisuuden lisääntymisen myötä sitä on alettu tunnistamaan aktiivisesti. Uudessa ICD-11-luokituksessa on SUDEP:lle oma koodi MH15.

Epilepsiaan liittyvää ylikuolleisuutta voidaan vähentää epilepsian hyvällä hoidolla. Tässä korostuu ensisijaisesti kohtauksettomuuden saavuttaminen tai ainakin kohtaustiheyden harventaminen ja kohtaustyyppin lievittyminen. Hoidossa huomioidaan myös hoitomyöntyvyys sekä elintavat (valvominen, alkoholin käyttö). Lisäksi tulisi ennakoita tilanteita, joissa on riski läpilyöntikohtauksille epilepsialääkepiitoisuuden muuttumisen vuoksi, esimerkiksi raskautta ja lääkeryhteisvaikutuksia. Epilepsiaa sairastavien ikääntyneiden yleisin kuolinsyy on sydän- ja verisuonitauti, kuten muunkin väestön. Suuren verisuonitautiriskin yhteydessä tuleekin huomioida tavanomaisten riskitekijöiden hoito. ■

OLLI P. O. NEVALAINEN, LT, yleislääketieteen erikoislääkäri

Tampereen kaupunki, Hatanpään terveysasema
Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, terveystieteet
Twitter: @NevalainenOlli

HANNA ANSAKORPI, dosentti, neurologian erikoislääkäri
Oulun yliopisto, neurotieteen tutkimusyksikkö, neurologia
Twitter: @AnsakorpiHanna

VASTUUTOIMITTAJA
Perttu Lindsberg

SIDONNAISUUDET

Olli P. O. Nevalainen: Apuraha (Tampereen yliopisto, yhteiskuntatieteiden tiedekunta, epidemiologia)

Hanna Ansakorpi: Luentopalkkio/asiantuntijapalkkio (Eisai AB, Orion Oy, Terveedia Oy), luottamustoimet (Epilepsialiitto), hankkeet (sosiaali- ja terveysministeriö, Kansallinen neurokeskus), muut sidonnaisuudet (Amgen Oy, Lundbeck Oy, Eisai AB, Teva Oy, UCB Oy)

KIRJALLISUUTTA

1. Ficker DM, So EL, Shen WK, ym. Population-based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998;51:1270–4.
2. Kløvgaard M, Lyngøe TH, Tsiropoulos I, ym. Sudden unexpected death in epilepsy in persons younger than 50 years: a retrospective nationwide cohort study in Denmark. *Epilepsia* 2021;62:2405–15.
3. Delasiauve L, Delasiauve L, Masson V. *Traité de l'épilepsie: histoire, traitement, médecine légale*. Pariisi: Victor Masson 1854.
4. Ha ACT, Doumouras BS, Wang CN, ym. Prediction of sudden cardiac arrest in the general population: review of traditional and emerging risk factors. *Can J Cardiol* 2022;38:465–78.
5. Barletta V, Fabiani I, Lorenzo C, ym. Sudden cardiac death: a review focused on cardiovascular imaging. *J Cardiovasc Echogr* 2014;24:41–51.
6. Nashef L, So EL, Ryvlin P, ym. Unifying the definitions of sudden unexpected death in epilepsy: Unifying the Definitions of SUDEP. *Epilepsia* 2012;53:227–33.
7. McGuone D, Crandall LG, Devinsky O. Sudden unexplained death in childhood: a neuropathology review. *Front Neurol* 2020;11:582051.
8. Saetre E, Abdelnoor M. Incidence rate of sudden death in epilepsy: a systematic review and meta-analysis. *Epilepsy Behav* 2018;86:193–9.
9. Couper K, Putt O, Field R, ym. Incidence of sudden cardiac death in the young: a systematic review. *BMJ Open* 2020;10:e040815.
10. Tomson T, Nashef L, Ryvlin P. Sudden unexpected death in epilepsy: current knowledge and future directions. *Lancet Neurol* 2008;7:1021–31.
11. Hesdorffer DC, Tomson T, Benn E, ym. Do antiepileptic drugs or generalized tonic-clonic seizure frequency increase SUDEP risk? A combined analysis: combined SUDEP Analysis. *Epilepsia* 2012;53:249–52.
12. Thurman DJ, Hesdorffer DC, French JA. Sudden unexpected death in epilepsy: assessing the public health burden. *Epilepsia* 2014;55:1479–85.
13. DeGiorgio CM, Curtis A, Hertling D, ym. Sudden unexpected death in epilepsy: risk factors, biomarkers, and prevention. *Acta Neurol Scand* 2019;139:220–30.
14. Sillanpää M, Shinnar S. Long-term mortality in childhood-onset epilepsy. *N Engl J Med* 2010;363:2522–9.
15. Nevalainen O, Ansakorpi H, Simola M, ym. Epilepsy-related clinical characteristics and mortality: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2014;83:1968–77.
16. Milroy CM. Sudden unexpected death in epilepsy in childhood. *Forensic Sci Med Pathol* 2011;7:336–40.
17. Ryvlin P, Nashef L, Lhatoo SD, ym. Incidence and mechanisms of cardiorespiratory arrests in epilepsy monitoring units (MORTEMUS): a retrospective study. *Lancet Neurol* 2013;12:966–77.
18. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, ym. Pharmacologic treatment and SUDEP risk: A nationwide, population-based, case-control study: a nationwide, population-based, case-control study. *Neurology* 2020;95:e2509–18.
19. Thijs RD, Ryvlin P, Surges R. Autonomic manifestations of epilepsy: emerging pathways to sudden death? *Nat Rev Neurol* 2021;17:774–88.
20. Serdyuk S, Davtyan K, Burd S, ym. Cardiac arrhythmias and sudden unexpected death in epilepsy: results of long-term monitoring. *Heart Rhythm* 2021;18:221–8.
21. Verrier RL, Pang TD, Nearing BD, ym. The epileptic heart: concept and clinical evidence. *Epilepsia* 2020;61:1069–77.
22. van der Lende M, Arends JB, Lamberts RJ, ym. The yield of long-term electrocardiographic recordings in refractory focal epilepsy. *Epilepsia* 2019;60:2215–23.
23. Chahal CAA, Salloum MN, Alahdab F, ym. Systematic review of the genetics of sudden unexpected death in epilepsy: potential overlap with sudden cardiac death and arrhythmia-related genes. *J Am Heart Assoc* 2020;9:e012264.
24. Semsarian C, Ingles J, Wilde AAM. Sudden cardiac death in the young: the molecular autopsy and a practical approach to surviving relatives. *Eur Heart J* 2015;36:1290–6.
25. Shmueli S, Sisodiya SM, Gunning WB, ym. Mortality in Dravet syndrome: a review. *Epilepsy Behav* 2016;64:69–74.
26. Ryvlin P, So EL, Gordon CM, ym. Long-term surveillance of SUDEP in drug-resistant epilepsy patients treated with VNS therapy. *Epilepsia* 2018;59:562–72.
27. Guyatt G, Oxman AD, Sultan S, ym. GRADE guidelines: 11. Making an overall rating of confidence in effect estimates for a single outcome and for all outcomes. *J Clin Epidemiol* 2013;66:151–7.
28. Casadei CH, Carson KW, Mendiratta A, ym. All-cause mortality and SUDEP in a surgical epilepsy population. *Epilepsy Behav* 2020;108:107093.
29. Maguire MJ, Jackson CF, Marson AG, ym. Treatments for the prevention of sudden Unexpected Death in epilepsy (SUDEP). *Cochrane Database Syst Rev* 2020;4:CD011792.
30. Sveinsson O, Andersson T, Mattsson P, ym. Clinical risk factors in SUDEP: a nationwide population-based case-control study. *Neurology* 2020;94:e419–29.
31. van Westrhenen A, Wijnen BFM, Thijs RD. Parental preferences for seizure detection devices: A discrete choice experiment. *Epilepsia* 2022;63:1152–63.
32. Harden C, Tomson T, Gloss D, ym. Practice guideline summary: sudden unexpected death in epilepsy incidence rates and risk factors: report of the guideline Development, dissemination, and implementation subcommittee of the American academy of neurology and the American epilepsy society. *Epilepsy Curr* 2017;17:180–7.
33. Xu Z, Ayyappan S, Seneviratne U. Sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): what do patients think? *Epilepsy Behav* 2015;42:29–34.
34. Long L, Cotterman-Hart S, Shelby J. To reveal or conceal? Adult patient perspectives on SUDEP disclosure. *Epilepsy Behav* 2018;86:79–84.
35. Surges R, von Wrede R, Porschen T, ym. Knowledge of sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP) among 372 patients attending a German tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behav* 2018;80:360–4.
36. Asadi-Pooya AA, Trinkka E, Brigo F, ym. Counseling about sudden unexpected death in epilepsy (SUDEP): a global survey of neurologists' opinions. *Epilepsy Behav* 2022;128:108570.
37. Surges R, Conrad S, Hamer HM, ym. SUDEP kompakt – praxisrelevante Erkenntnisse und Empfehlungen zum plötzlichen, unerwarteten Tod bei Epilepsie. *Nervenarzt* 2021;92:809–15.
38. Langan Y, Nashef L, Sander JW. Sudden unexpected death in epilepsy: a series of witnessed deaths. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000;68:211–3.
39. Shankar R, Walker M, McLean B, ym. Steps to prevent SUDEP: the validity of risk factors in the SUDEP and seizure safety checklist: a case control study. *J Neurol* 2016;263:1840–6.
40. van der Lende M, Hesdorffer DC, Sander JW, ym. Nocturnal supervision and SUDEP risk at different epilepsy care settings. *Neurology* 2018;91:e1508–18.