



# American Epilepsy Society

5–10 december 2019

På Amerikanska Epilepsisällskapetets årliga kongress AES i Baltimore avhandlades bland annat epilepsibehandling för kvinnor i fertil ålder, svårigheter med genetisk testning, vikten av anamnesen vid diagnostik av psykogena icke-epileptiska anfall och jakten på biomarkörer. **Johan Zelano** rapporterar.

**Amerikanska epilepsisällskapet** (AES) årliga kongress hölls den 5 till 10 december i Baltimore, Maryland. Mötet var som vanligt välbesökt och för en göteborgare kändes (regn)vädret trivsamt välbekant. Utanför mötet rasade en intensiv riksrihetsdebatt på TV-kanalerna

och för första gången hörde jag politiska åsikter från talarstolarna på AES, exempelvis frustration över vad talaren tyckte var ett oförklarligt motstånd mot allmän finansiering av sjukvården. Sammantaget anades alltså den omtalade politiska polariseringen och innan av-

resa hade jag i USA-podden fått lära mig att amerikanska etiketter experter råder familjer att vid de kommande högtiderna utse politikdiskussionsfria rum.

Presidentsymposiet, som ordnas av AES' ordförande, handlade i år om evidensbaserad behandling av epilepsi hos



# Annual Meeting in **Baltimore**

kvinnor i fertil ålder. Symposiet föregicks av prisutdelning för framstående insatser inom epilepsifältet. Professor Angela Vincent från Oxford fick Clinical Science Research Award för sitt arbete med immunmedierade sjukdomar. I tacktalet betonade hon vikten av samarbete mellan kliniker och laboratorieforskare. Professor Torbjörn Tomson från Stockholm har fått Fritz E Dreifuss Award och höll sin prisföreläsning om hur arbetet med stora graviditetsregister och missbildningsrisker verkligen haft betydelse. I registren kan man nu se hur förskrivningsmönstret för kvin-

*”Kvinnor i fertil ålder var ett populärt ämne även i posterhallen där flera posters handlade om amning, vilket epilepsiorganisationer uppmuntrar.”*

nor med epilepsi under graviditet har ändrats. Därtill har missbildningsfrekvensen minskat mellan åren 2000–2005 och 2000–2013 för kvinnor i registren, utan att man sett någon ökning av mängd tonisk-kloniska anfall eller status epilepticus.

Under presidentsymposiet presenterades också hur fosterpåverkan av anti-epileptiska läkemedel kan studeras i djurmodeller och kommande metoder för förbättrad dosering av anti-epileptika under graviditet. Genom att använda stora datamängder (big data) med kon-

centrationsbestämningar, läkemedels-egenskaper och genetiska polymorfismer i relevanta enzymer hoppas man med artificiell intelligens kunna utarbeta verktyg för att redan i förväg berättar hur en individuell person bör justera sin dos under graviditet. Kvinnor i fertil ålder var ett populärt ämne även i posterhallen där flera posters handlade om amning, vilket epilepsioorganisationer uppmuntrar. I ett amerikanskt material var amningsfrekvensen hög – närmare 80 procent – men kvinnorna i studien gick på epilepsispecialistcenter. I både Israel och Storbritannien hade man undersökt mer allmänna populationer och sett lägre grad av amning bland kvinnor med epilepsi än kontrollpersoner.

*”I en studie hade man sett att endast hälften av de personer som sagt att de var mycket intresserade av gentestning till slut valde att göra testet.”*

### INTERIKTAL EPILEPTIFORM AKTIVITET

Ett symposium ägnades helt åt interiktal epileptiform aktivitet. Allt fler personer har långtids-EEG som del av medicintekniska produkter, där EEG lagras. Detta har gett helt nya möjligheter att studera förekomst av epileptiform aktivitet mellan anfall. Man förstår nu att förändringar i mängden interiktal epileptiform aktivitet är tidsmässigt relaterat med anfall, men att prediktion baserat på detta är mycket svårt. Mängden interiktal epileptiform aktivitet verkar nämligen kunna antingen minska eller öka, hos samma individ, i samband med anfall. Ibland ser man att förändringen kommer precis efter ett anfall. Över längre tid verkar mängden epileptiform aktivitet variera cykliskt, hos både män och kvinnor. Under veckor–månader med mer epileptiform aktivitet är det mer sannolikt, men inte säkert, att anfall inträffar. En föreläsare liknade det hela vid årstider – det är mer sannolikt med regn och åska (anfall) vissa tider på året, men det kan förekomma annars också.

Åhörarna fick också veta att kognitiva tester utförs sämre av samma person

när vederbörande har ökad mängd interiktal epileptiform aktivitet. Flera forskargrupper har också undersökt effekten av epileptiform aktivitet på bilkörning. I en dataspelsbaserad uppgift var det mindre sannolikt att man kraschade om ett hinder dök upp vid normalt EEG än vid interiktal epileptiform aktivitet. I en annan studie användes en riktig körsimulator, i vilken det visades en stoppskylt när försöksledaren såg epileptiform aktivitet på EEG. Om epileptiform aktivitet sågs under mer än 5 sekunder (inklusive anfallsaktivitet, dock) påverkades reaktionstiden. I en mycket ambitiös studie hade man låtit icke-anfallsfria personer köra bil med körlärare i bilen och dubbelkommando. Ett av ut-

fallsmåtten var hur ofta bilskollärare behövde ingripa, vilket var ganska ofta. Hur ofta bilskollärare känner sig föranledda att agera när personer utan epilepsi kör bil framgick dock inte.

### PSYKOGENA ICKE-EPILEPTISKA ANFALL

Ett annat större symposium handlade om psykogena icke-epileptiska anfall (PNES) och man betonade anamnesens avgörande betydelse. Man måste ställa öppna frågor och fokusera inte bara på iktala symtom, utan också på vad som händer före och efter anfallet (situationsberoende?). Tystnader under konsultationen uppmuntrades. Föreläsaren beskrev också misstag vid video-EEG-registreringar, där anfall felaktigt tolkats som PNES och vice versa. Föreläsaren betonade att man alltid måste vara beredd att ompröva diagnosen och att det inte är liktydigt med PNES att VEEG inte visar elektrografiska anfall.

### AKTUELLA FORSKNINGSRAMSTEG

På mindre specialsessioner presenterades mer aktuella forskningsframsteg, oftast från det senaste året. Inom epidemiologi beskrevs resultat från den be-

römda Framingham Heart Study, som startade 1948 och rekryterade generation två 1971. Man hade nu undersökt vaskulära riskfaktorer och risk för epilepsi och funnit flera associationer. En annan grupp hade i en populationsbaserad studie i en delstat sett att upp till 70 procent av personer med epilepsi som hade depression hade inte fått läkemedelsbehandling för detta. På en session om autoimmun encefalit berättades om hur ett center karakteriserat epilepsin hos en stor mängd patienter. Anfällen var oftast fokala och 15 procent hade någon gång haft status epilepticus. Behandlingen som panelen av experter oftast verkade använda var initialt en kombination av högdossteroider och plasmaferes, som i de flesta fall följdes av IvIG. Alla experter hade varit med om att utföra epilepsikirurgi vid epilepsi orsakad av autoimmun encefalit.

En australiensisk forskargrupp hade gjort en stor metaanalys av förekomst av neuronala antikroppar i epilepsipopulationer. Huvudfyndet var att litteraturen var heterogen, men att förekomsten möjligen var så hög i fall av medicinskt refraktär temporallobsepilepsi att systematisk testning borde studeras. En föreläsare beskrev typiska avbildningsfynd, bland annat utifrån en studie som analyserat MR från över 1.100 patienter med NMDA-receptorencefalit. Det vanliga mönstret var hyperintensitet temporalt under den akuta fasen, följt av kortikal atrofi i regionen. PET visar ofta ökad metabolism frontalt och lägre metabolism parietooccipitalt akut, men senare försvinner obalansen.

### GENETIKEN VID EPILEPSI

Ytterligare ett intressant föredrag handlade om genetisk rådgivning vid epilepsi, som redogjorde för undersökningar av patientperspektivet. Positiva aspekter patienter ofta lyfter fram med gentestning är att få veta orsaken till sin epilepsi. Samtidigt framkommer väldigt många negativa farhågor – rädsla för skuld känslor, att utsättas för tryck från omgivningen vad gäller familjebildning, mer stigma eller diskriminering vad gäller försäkring och anställning. Det är också skillnad på vad personer anser i allmänhet och vad som gäller i ett skarpt läge om sig själv. I en studie hade man sett att endast hälften av de personer som



USS Constellation. Det sista flytande segelkrigsfartyget från amerikanska inbördeskriget (sjösatt 1854).



USS Torsk. Ubåt från andra världskriget.

sagt att de var mycket intresserade av gentestning till slut valde att göra testet. Det är brist på personer som kan ge genetisk rådgivning och åhörarna fick tips på olika online-resurser som amerikanska neurologer kan hänvisa patienter till.

Själva genetiken behandlades också i flera olika föredrag. Den gamla kunskapen – att de flesta identifierade epilepsigener påverkar jonkanalproteiner gäller inte längre. Jonkanaler utgör i dag 25 procent av de kända generna, resten har andra funktioner som celladhäsion, transkriptionsfaktorer, med mera. Man har också tidigare ansett att monogena epilepsier resulterar i antingen fokal eller genetisk epilepsi, men nu har man i stora kohorter visat att exempelvis vissa varianter av GABA-receptorgener är

vanligare hos personer med såväl fokal som generaliserad epilepsi. Polygenic risk score, en metod som viktar massvis med genvarianter i en enda poängsumma, lyftes fram som en potentiell biomarkör. Föredraget innehöll också en otroligt häresande film av ett anfall under fallskärmshopp. Filmen skulle tydligen illustrera att genetisk testning kan vara bra, men som åhörare gick tankarna snarare till vikten av att ge rätt råd om högriskaktiviteter. Personen räddades i flykten av den bredvid hoppande instruktören vars hjälmkamera fångat dramat.

**TRANSLATIONELL EPILEPSIFORSKNING**  
Translationella symposier fanns det gott om, men de jag besökte var ofta på en

ganska konceptuell nivå och diskuterade vilken forskning som behövs i framtiden. Professor Asla Pitkanen från Finland var dock ett undantag. Hon är en stor auktoritet på traumatisk hjärnskada hos råtta och berättade om en relativt ny observation hennes grupp gjort – att elektrografiska anfall uppträder mycket tidigt i deras skademodell och att detta kanske kan användas som biomarkör för epilepsi på sikt. Paneldiskussionerna som följde var spännande, men ganska teoretiska. Professor Jackie French, en av giganterna inom kliniska läkemedelsprövningar, påtalade i en diskussion att djurforskning sällan ger de svar som fordras för humanstudier. Det räcker inte att veta vad man ska ge, utan också hur och hur mycket. Åhörarna lärde sig också saker som kanske mer är roliga än nyttiga att kunna, till exempel att levitacetam är gynnsamt för rehabilitering efter traumatisk hjärnskada hos råtta.

Resurserna i den amerikanska forskningen är ibland svindlande för en europé. På en session presenterades en pågående mycket ambitiös studie av epileptogenes hos både människa och djur efter traumatiska hjärnskada – Epi-BioS4Rx. Man samlar kopiösa datamängder: blodprover, EEG, MR och fMRI och ska använda artificiell intelligens för att försöka komma fram till biomarkörer. Just nu arbetade man med att försöka få datorprogrammen att lära sig förutse epilepsi utifrån akuta MR-bilder. Man hade också satsat väldigt mycket på patientmedverkan och hade en hel grupp som arbetade med studiens så kallade public engagement.

#### PLÖTSLIG OVÄNTAD DÖD VID EPILEPSI

Symposiet *Hot topics* leddes av professor Elinor Ben-Menachem från Göteborg och behandlade Sudden Unexpected Death in Epilepsy (SUDEP), anfallsdetektion, hur man vet hur stor en temporallobsektion bör vara och användning av ketamin vid status epilepticus. I föredraget om SUDEP presenterades bland annat en av de största studierna på området, som är svensk (Sveinsson 2019). Den aktuella incidensen uppskattas till 1,2/1.000 patientår och risken förefaller vara lika hög hos barn som hos vuxna. Den viktigaste riskfaktorn är tonisk-kloniska anfall. Mekanistiskt har man lärt sig mer de senaste åren. I en



Baltimores inre hamn precis vid kongresscentret. En rad historiska skepp finns att beskåda i ett flytande museum.

omtalande studie (MORTEMUS) undersöktes SUDEP och nästan SUDEP under video-EEG. Man noterade då att det vanligaste förloppet är tonisk-kloniskt anfall följt av apné. Nu har man gjort MR-studier och kunnat koppla SUDEP till förändrad volym av hjärnområden som är viktiga för andning och kardiorespiratorisk återhämtning efter hypoxi. I musmodeller har man därtill visat att postiktal depression i ett visst område i hjärnstammen orsakar hypoxi. Mutationer som är associerade med SUDEP-risk har oftast visat sig vara sådana som orsakar lång QT-tid eller andra arytmier.

Amerikanska neurologföreningen rekommenderar information om SUDEP. Av en poster från New York framgick emellertid att detta nog inte slagit igenom på bred front ännu – på ett stort sjukhus hade man sett att färre än en halv procent av patienterna med epilepsi hade fått information om SUDEP.

#### ANFALLSDETEKTION MED APPAR

Professor Mike Sperling pratade om anfallsdetektion och patientdelaktighet. Det har kommit en uppsjö av appar där patienten registrerar sin information, exempelvis anfallsdagbok. Utöver delaktighet och känsla av kontroll förut-

spåddes att analys av stora mängder molnlagrad information skulle kunna förbättra epilepsisjukvården. Apparna förutspåddes också kunna användas för kontakt mellan användare, som att få hjälp med resor i avsaknad av körkort, hitta personer med liknande sjukdom, osv. En befintlig app lyftes fram som exempel, där barn kan registrera sig, lära sig om epilepsi och få kontakt med andra. Hur integritets- och datalagringsaspekter skulle hanteras framgick inte. Andra appar gör att tonåringar behöver färre påminnelser om att ta sina läkemedel, och det har utvecklats appar vars anfallsdagböcker är kopplade till journalsystem.

För automatisk anfallsdetektion presenterades sensorer i sängen, EMG-detektion av anfallsspecifik muskelaktivitet, armband och olika former av EEG-detektion. Alla varianter finns på marknaden i dag och förfinas hela tiden. Kameror som används för att spåra rörelser i TV-spel och mobilkameror har också använts. På prototypstadiet uppgavs att flera företag har varianter på gång där anfallsdetektion kan kopplas antingen till behandling eller personlig skyddsutrustning. Som exempel på det förra nämndes inhalatorer som blåser läkemedel ner i lungorna utan att patientmedverkan behövs och på det senare au-

tomatiskt uppblåsbara huvudairbags som i dag används för cykling. Fortfarande är falsklarm i detektionen dock ett stort problem, men detta trodde Mike Sperling snart skulle kunna lösas.

AES är ett väloljat arrangemang och det är sällan kö eller fullt på sessioner om man kommer i tid. Allt löper smidigt. På de mindre sessionerna kan den vetenskapliga nivån ibland vara ganska varierande, men på de stora sessionerna är kvaliteten enastående. AES har också börjat betona den individuella insatsens betydelse i epilepsisjukvård genom att hela tiden tacka deltagarna för att de arbetar med epilepsi. Man vill att alla ska känna sig välkomna och mötets slogan var i år ”Where epilepsy professionals belong”. För den som vill inspireras och kompetensutvecklas inom epilepsi är AES utmärkt fortbildning. Nästa år hålls mötet den 4 till 8 december i Seattle.



**JOHAN ZELANO**  
Överläkare och docent, Neurosjukvården,  
Sahlgrenska Universitetssjukhuset  
johan.zelano@vgregion.se