

Det amerikanska epilepsisällskapets årliga kongress hölls i december i Los Angeles, Kalifornien. **Johan Zelano**, professor och överläkare vid Göteborgs universitet och Sahlgrenska universitetssjukhuset rapporterar.

Epilepsi- kongressen *i Los Angeles*

I år hölls AES i Los Angeles, en enorm stad med över 4 miljoner invånare centralt och närmare 18 miljoner i närområdet. De filmiska associationerna haglar förstås över besökaren, från ankomsten på flygplatsen LAX (Die Hard), motorvägarna där mördarrobotar förföljt mänsklighetens enda hopp (Terminator) och enorma bilköer (Falling down). Inne på kongresscentret var sig allt dock likt. AES är ett stort möte, med fokus på såväl fortbildning som forskning. Kort sagt kan alla hitta något att lyssna på.

Fokus på förtida död i epilepsi

I år deltog jag för första gången på ett förmöte: Partners Against Mortality for Epilepsy (PAME). Det finns flera liknande sammankomster dagen före AES med olika inriktning som man kan lägga till sin registrering utan kostnad. Just PAME har ett fokus på förtida död i epilepsi. Mötet har extra aktualitet med anledning av den pågående diskussionen om SUDEP-information. ILAE och epilepsioorganisationer har kommit med rekommendationer om att information om SUDEP ska ges tidigt, vilket också verkligen var det budskap som förmedlades på PAME. I flera delstater i USA finns antingen lagförslag om vikten av information eller lobbyarbete i den riktningen. Risken för SUDEP är totalt omkring 1/1000 patientår, vilket översätts till en livstidsrisk på omkring 7% för den som diagnosticeras med epilepsi som ung. Det medverkade många närstående till personer som avlidit i SUDEP och blandningen av deras berättelser med vetenskap var först lite ovan för en europeisk besökare, men den inspirerade kraften ska nog inte underskattas. Flera familjer berättade också att de å sin sida var glada att se alla forskare som arbetar mot SUDEP.

Många föredrag var väldigt intressanta och satte fingret på kliniska utmaningar. Konsultationstekniskt gäller det att balansera så att man inte ställer SUDEP-in-

formation i motsats till stigmareduktion. Patienters önskan att leva som vanligt kan annars exempelvis leda till bristande förståelse för vikten av följsamhet till ordination. PAME var ett intressant möte som kan rekommenderas.

Tumörassocierad epilepsi

På själva AES finns flera återkommande stora sessioner som ofta är extremt väl förberedda och sedan mindre specialsessioner. "Epilepsy Specialist Symposium" handlade i år om tumör-associerad epilepsi, med mycket fokus på om epileptiska anfall har fått annan betydelse när man de senare åren gjort stora framsteg i molekylär tumörklassifikation. Sammanfattningsvis kan man säga att prognosen blivit något tydligare. Överlag verkar det vara vanligare med läkemedelsresistent epilepsi hos patienter som har tonisk-kloniska anfall eller fler än två anfall före diagnos. Det pratades också om en del nya tumörbehandlingar som IDH-hämmare och man hade vissa förhoppningar om att det skulle ge bättre epilepsisituation, vilket är viktigt eftersom epilepsi och epilepsiläkemedel bidrar avsevärt till morbiditet vid hjärntumör. För andra behandlingar – kirurgi, strålning och cellgifter – är det vanligaste att tumörbehandling också ger bättre anfallssituation, så det verkar inte så osannolikt att samma sak kommer gälla även de nya behandlingarna. Uppdaterade data om progression presenterades också – ett nytt anfall efter tumörbehandling indikerar i ungefär 50% av fallen tumörprogression. Differentialdiagnoser är oftast strålnekros, blödning eller att anfallet inte haft med tumörprogression att göra. Ett intressant fall av återfall diskuterades, där patienten fick anfall med helt ny semiologi och stor laddade signalförändring i resektionsranden fem år efter sin första hjärntumöroperation. Patologisvaret efter reoperation visade just strålreaktion, vilket illus-

AES 2024
ANNUAL
MEETING

Welcome!

Många föredrag var intressanta och satte fingret på kliniska utmaningar. Konsultationstekniskt gäller det att balansera så att man inte ställer SUDEP-information i motsats till stigmareduktion.



trerar de diagnostiska svårigheterna. På symposiet diskuterades också neuropsykologi och om epilepsin inte borde vara ett viktigare utfallsmått i kliniska prövningar av tumörbehandling.

Biologiskt har det kommit en hel del molekylära framsteg om exakt hur tumörer ger epilepsi. Utöver mass-effekt och ödem kan tumörceller bilda synapsliknande förbindelser och excitation sprider sig supersnabbt i tumörändan. Peritumoralt sker också remodelering av nätverk, och man ser att nervcellerna påverkas av axonguidade molekyler och förändrar sitt jonkanaluttryck. Det visades också fascinerande studier av nervcellsaktivering avbildad med calciumflöden in vivo, där man tydligt såg hur det var mycket aktivitet precis nära tumören.

Redan Jackson funderade på 1800-talet över hur tumörer påverkar omgivande hjärnparenkym, så frågan är inte ny, men heller inte klarlagd. Eleonora Aronica från Amsterdam talade hur en ny ”histomolekylär” era påverkat klassificeringen av low-grade epilepsy associated tumors (LEAT). LEAT är lågradiga tumörer som hittades vid epilepsikirurgi. De hette först long-term epilepsy-associated tumors, men man kom på att tidig kirurgi var bättre och bytte då namn. Malign omvandling är mycket ovanligt, men läkemedelsresistens är vanligt. Tidig och total resektion ger bättre epilepsiprognos. Nya molekylära verktyg har haft det goda med

sig att patologer nu har lättare att komma överens om klassificeringen än när det bara fanns morfologi.

Övergången från barn- till vuxenvård

Ett mindre symposium handlade om transition- övergången till vuxenvård. De vanliga problem en svensk läkare känner igen med nya vårdgivare och mer fragmenterade vuxenvård verkar finnas i kubik i det amerikanska systemet - särskilt för barn med annan funktionsnedsättning kunde det vara väldigt mycket administration med att få försäkringsbolag att fortsätta insatser efter myndighetsålder. En intressant fråga var hur SUDEP ska diskuteras under transition; det kan vara svårt att ta upp för första gången för en helt ny vårdgivare och risken finns att informationen slår mot den självständighet patienten behöver etablera. En föreläsare på temat menade att det därför gällde för barnsjukvården att påbörja diskussionen tidigt, då kunde vuxensjukvården upprepa informationen senare när förtroende etablerats.

Neuromodulering och framtiden för epilepsibehandling

En större session om basala mekanismer (fundamentals) handlade i år om neuromodulering. Först föredrogs föreslagna verkningsmekanismer. Gemensamt för alla varianter - DBS, VNS och RNS (responsiv



ONVENTION CENTER

neurostimulering) är att effekt tar tid, upp till två år. Slutsatsen blir därför att det knappast enbart handlar om att direkt tysta anfallsaktivitet, utan det måste också finnas effekter på nätverk. Man har i olika modeller och försök tyckt sig se förändringar i nervcellers genuttryck, antiinflammatoriska effekter eller neurofysiologiska förändringar, men riktigt klarlagt är det hela inte. I övrigt handlade mycket av symposiet om effekt av neurostimulering vid generaliserad epilepsi. Ett center hade provat thalamus-riktad RNS vid generaliserad epilepsi med god effekt enligt en fallserie (publicerad 2022 JNNP, Sisterson). Med detta som grund har man inlett en multicenterstudie av RNS vid idiopatisk generaliserad epilepsi (Nautilus) som nu är färdigrekryterad och vars resultat väntas om något år. Avslutningsvis diskuterades att det kanske behövdes andra utfallsmått än bara anfallsfrekvens – som anfallslängd, postiktalitet och psykiatriskt mående.

ILAE:s globala satsning och ny teknik inom epilepsiforskningen

Amerikanska epilepsisällskapet är en del av den internationella epilepsiorganisationen ILAE, vars ordförande Helen Cross (Storbritannien) talade i inledningen av det stora presidentsymposiet. Hon berättade om hur ILAE har de senaste åren arbetat mycket med att fånga makthavares uppmärksamhet och försöka öka insatser-

na inom epilepsisjukvård i länder med sämre sjukvård. Det senaste året har ILAE satsat ännu mer på online-resurser, för att på så sätt öka kunskapen om epilepsi. Själva presidentsymposiet handlade om utbildning. Föredragen spände över ganska breda teman – några intressanta nedslag var 7T MR vid epilepsikirurgiska utredningar, med exempel på fokala kortikala dysplasier som inte varit skönjbara med lägre fältstyrka. Ett kul föredrag handlade om 2-foton mikroskopi, en högupplöst teknik som tillåter avbildning av fluorescerande mål med extremt hög upplösning. Kombinerar man det med molekyler som ger fluorescens vid calciumflöden kan man tex studera nervcellsaktivitet och nätverk i levande djur. Föreläsaren hade gjort studier på musmodeller av Dravet, där ju feberkänslighet är en viktig del. När mössens kroppstemperatur ökade kunde forskarna nu se i realtid hur den epileptiska aktiviteten ändrades i hjärnan.

Spännande forskning i posterhallen

I posterhallen kunde man se mycket intressant, exempelvis om mikroglia's genuttryck vid tuberös skleros och den vanligaste underhållsdosen av cenobamat i USA. Ytterligare en poster hade mätt prisskillnaden mellan originalläkemedel och generika, vilket för vissa substanser var 1000-tals procent. I en annan intressant studie hade studerat läkemedelskoncentrationer och anfallslängd.

Det fanns ingen korrelation, vilket illustrerar en av epilepsins gåtor. Läkemedel verkar inte fungera så enkelt som att de hindrar anfall vid en viss halt i blodet.

Prekliniska föredrag

Det finns många spännande prekliniska småföredrag att botanisera bland. Ett sådant handlade om det kortikala ursprunget av interiktal aktivitet. Tidigare har man som bekant använt makroelektroder hos människa vid skalp-EEG eller inopererade elektroder vid epilepsikirurgiutredningar. Dessa mäter potentialer från många nervceller. Nu har forskare börjat försöka med mikroelektroder som kan registrera enskilda nervcellers aktivitet in vivo hos människa. Tidigare har sådana försök bara gjorts på djur, men nu passade man på med sin lilla elektrod precis före resektiv epilepsikirurgi. Huvudfyndet verkade än så länge vara att alla nervceller reagerar på interiktala urladdningar (spikes). Nästa planerade experiment var att försöka se om det finns nervceller som kanske startar eller i alla fall reagerar före spikes. Ett annat fascinerande prekliniskt föredrag handlade om hur forskare kunde skapa fokala kortikala dysplasier hos möss med olika svårighetsgrad, genom att variera hur många celler som var påverkade av de sjukdomsframkallande mutationerna.

Icke-farmakologisk behandling vid graviditet

På specialsessionen om graviditet var temat icke-farmakologisk behandling. Föreläsarna talade om fallserier där man använt VNS/DBS under graviditet där evidensgraden förstås var minst sagt låg, men fallrapporter finns nu utan påvisad teratogenicitet eller andra negativa effekter. Antalen är så låga att det knappast betyder så mycket. Samma sak gäller kvinnor som har RNS och varit gravida. Andra föredrag handlade om kostbehandling under graviditet, vilket verkade mycket komplicerat. Man hade gjort en enkät hos vårdgivare och de flesta rekommenderade inte ketogen kost under graviditet med hänvisning till ett oklart kunskapsläge. Hos de som ändå använde det var man noggrann med olika sorters vitaminstitution.

Epilepsins fyra stora områden

Söndagen på varje möte har formatet av en kurs. I år var temat något kristat "epilepsins fyra stora områden", med vilket man avsåg psykogena anfall, fokal epilepsi, symptomatisk generaliserad epilepsi (tex LGS) och idiosyncratiske generaliserad epilepsi. Trots det konstiga temat var flera föredrag bra. Som vanligt var patienter med och berättade om sina erfarenheter, ett kraftfullt grepp europeiska mötesarrangörer kanske borde ta efter? Om PNES hölls ett spännande föredrag om de olika uttrycken hos barn och vuxna. Beteendebrott var enligt föredraget en vanligare semiologi hos barn, liksom icke-neurologiska symtom (typexempel magont) och att anfällen resulterade i "parental hardship". Föreläsaren avrådde också bestämt från att jaga tidigare trauman hos tonåringar, det var enligt hennes erfarenhet inte särskilt vanligt och att antyda att det måste finnas någon hemsk händelse som utlöst detta kunde skapa en massa sekundära problem. Terapeutiskt föreslog hon en tydlig trappa: först ska man ha målet att minska

antalet inläggningar eller akutbesök, sedan återvända till skolan, och först därefter förstå vad som utlöser anfällen (det senare gjordes ofta med psykoterapi-inte hos epilepsiläkare).

AI i EEG-tolkning – långt kvar till klinisk användning

Ett annat ämne var AI i EEG tolkning. Det har varit förbluffande svårt att hitta spikes och anfall. Algoritmerna blir bättre och bättre, men enligt föreläsaren är det mesta fortfarande långt ifrån kliniskt godtagbar nivå. Mike Sperling pratade också om mesial temporal skleros. Han har mångårig erfarenhet från ett stort amerikanskt center i Philadelphia och under hans karriär har både epidemiologin och sjukdomen ändrats. Fler debuterar i vuxen ålder, saknar riskfaktorer och har väl bevarat minne. Han pratade också om hur minimiinväsiva metoder vinner mark och deras forskning om exempelvis laserbehandling.

Ojämlighet i epilepsivård – socioekonomins påverkan i USA

Ett annat av de större föredragen (Lombroso) handlade om ojämlikhet i tillgång till vård i USA. Ämnet var hyperaktuellt eftersom en vd för ett amerikanskt sjukförsäkringsbolag skjutits på öppen gata i New York samtidigt som AES pågick. Föredraget var inledningsvis ganska tekniskt och handlade om hur man studerar socioekonomisk position i hälsoforskning. Det var nog ingen nyhet för någon i publiken att det är bättre att vara rik än fattig om man vill få bra sjukvård. Sedan följde dock mer spännande nedslag med lite aktuell forskning, exempelvis om att hemlöshet påverkar epilepsisjukvård till det sämre i Arizona. En annan studie visade hur viktig sjukförsäkring är i USA. En studie hade först tittat på alla patienter med epilepsi i ett område och funnit att det var vanligare med äldre och biverkningsbenägna läkemedel hos icke-vita personer. Om analysen sedan begränsades till personer med försäkring försvann skillnaden – vilket enligt föreläsaren tydde på att försäkringstäckning troligen är den viktigaste åtgärden för att uppnå mer jämlik tillgång till vård.

AES är ett inspirerande möte

Även om AES den här gången låg långt borta för oss Skandinaver var det ett bra möte. Den som är epilepsintresserad bör försöka åka då och då. Det finns ett driv hos både föreläsare och publik som är inspirerande och en tydlig framåtrörelse. Har det inte hänt så mycket på läkemedelsfronten kommer det nyheter inom epilepsikirurgi och händer det inget där heller pratas det om folkhälsosatsningar. Man återvänder varje gång med ny kunskap och energi. Nästa chans att besöka AES kommer i Atlanta, Georgia, den 5–9 december 2025.



Text **JOHAN ZELANO**

Neurolog vid Sahlgrenska universitetssjukhuset och forskare vid Sahlgrenska akademien, Göteborgs universitet.
johan.zelano@vgregion.se