

“Nyligen publicerade data från registret visar att de goda resultaten avseende anfallsfrihet står sig över lång tid.”

Kirurgisk behandling vid epilepsi **EFFEKTIV OCH SÄKER**

Epilepsikirurgi är en effektiv och kostnadseffektiv behandlingsmöjlighet för utvalda patienter med svårbehandlad epilepsi. En tidigare artikel i Neurologi i Sverige har behandlat ämnet.¹ I denna artikel av specialitläkare **Johan Bjellvi**, Neurologkliniken, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, ges en uppdatering kring resultaten av epilepsikirurgi med fokus på svensk forskning som publicerats under de senaste åren samt diskuteras vilka patienter med epilepsi som bör remitteras för ställningstagande till kirurgisk behandling.

VAD INNEBÄR EN EPILEPSIKIRURGISK UTREDNING?

Kirurgisk behandling av epilepsi förutsätter en noggrann värdering på individnivå av den förväntade förbättringen av anfallssituation och livskvalitet i förhållande till den förväntade risken för komplikationer och andra negativa effekter av ingreppet. Den förhöjda sjuklighet och dödlighet som är förknippad med svårbehandlad epilepsi måste också tas med i beräkningen.

För samtliga patienter genomförs en magnetresonanstomografi (MRT) av hjärnan enligt särskilt epilepsiprotokoll för att kartlägga förändringar som kan utgöra orsak till epilepsi. Vidare genomförs video-EEG, som syftar dels till att bekräfta att de terapiresistenta anfällen verkligen är epileptiska, dels till att verifiera korrelationen mellan anfallsursprung och misstänkta lesioner. Därutöver genomförs en neuropsykologisk utredning för att kartlägga kognitiva funktioner och för att identifiera riskfaktorer för postoperativa minnesproblem och depression.² På barn görs också ofta en neuropsykiatrisk utredning och multidisciplinär kartläggning av funktioner.

För vissa patienter genomförs kompletterande utredningar för att bättre lokalisera anfallsursprunget eller för att bättre bedöma risken för postoperativa komplikationer. Till den första gruppen hör funktionell bilddiagnostik med SPECT- eller PET-teknik och magnetencefalografi (MEG). Till den senare gruppen hör funktionell MRT, som bland annat används för att lokalisera språkfunktioner och motoriska funktioner i de fall anfallsursprunget misstänks ligga i närheten av dessa områden. Diffusionstraktografi kan användas för att kartlägga synbanorna inför tinninglobsresektioner och därmed minska risken för handikappande synfältsdefekter.^{2,3}

I vissa fall är invasiv utredning nödvändig för att lokalisera anfallsursprung och avgränsa det mot funktionellt nödvändiga områden i hjärnan. En metod som relativt nyligen har kommit i bruk i Sverige är stereo-EEG, då djupelektroder med hjälp av en stereotaktisk metod placeras i områden som inte i detalj kan kartläggas med hjälp av skalp- eller subduralelektroder. Metoden förutsätter en mycket specificerad hypotes om anfallsursprung.

VILKA OPERATIONER GENOMFÖRS I SVERIGE?

Epilepsikirurgi genomförs i Sverige på sex sjukhus: Akademiska sjukhuset i Uppsala, Karolinska Sjukhuset i Solna,

Norrlands Universitetssjukhus i Umeå, Sahlgrenska Universitetssjukhuset i Göteborg, Skånes universitetssjukhus i Lund och Universitetssjukhuset i Linköping. Varje år opereras 50-60 patienter. Det vanligaste ingreppet såväl för barn som för vuxna är tinninglobsresektioner, som utgör en dryg tredjedel av ingreppen bland barn och tre fjärdedelar av ingreppen bland vuxna. För barn följer därefter pannlobsresektioner och hemisfärotomier, vilket är en operation som avskiljer anfalls-genererande områden som omfattar stora delar av ena hjärnhalvan. För vuxna följer efter tinninglobsoperationer resektioner i pann- och nackloberna. Huvuddelen av operationerna har målsättningen att uppnå anfallsfrihet. Av palliativa ingrepp är kallosotomi, där hjärnbalken delas för att förhindra anfallsspridning mellan hjärnhalvorna, den vanligaste operationstypen.⁴

HUR GÅR DET FÖR PATIENTERNA?

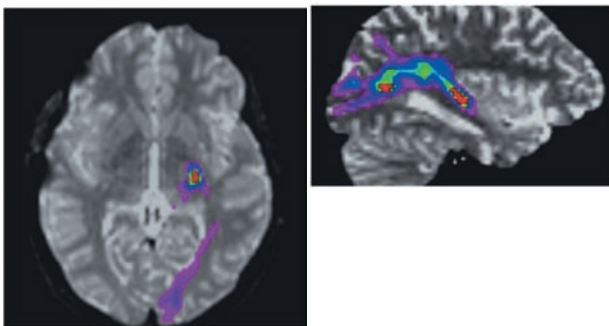
Epilepsikirurgin i Sverige följs upp med hjälp av ett nationellt register. Genom att fortlöpande samla omfattande data från samtliga opererande centra i Sverige erbjuder detta en ur ett internationellt perspektiv unik populationsbaserad uppföljning av landets epilepsikirurgi. Kohorter från de individuella sjukhusen har också kunnat belysa olika aspekter på behandlingsresultat.

Nyligen publicerade data från registret visar att de goda resultaten avseende anfallsfrihet står sig över lång tid. 62 % av de vuxna och 50 % av de barn som opererats var anfallsfria vid en uppföljning på i genomsnitt 7,6 år, jämfört med 14 % icke-opererade vuxna och 38 % icke-opererade barn. Av de som var anfallsfria tio år efter operationen hade 43 % av de vuxna och 86 % av barnen avslutat sin epilepsimedicinering.⁵ I en kohort med barn som opererats på Universitetssjukhuset i Lund uppnådde nära hälften långvarig anfallsfrihet. Totalt sett följde barnen förväntad kognitiv utveckling, och de som blev anfallsfria förbättrades i sin kognition, särskilt i de fall epilepsimedicineringen kunde avvecklas.⁶

Prognosen för anfallsfrihet är särskilt god i de fall man redan med hjälp av MRT kan identifiera en anfallsframkallande tumör eller kärlmissbildning. Bland opererade patienter med gangliogliom, DNET, lågradigt astrocytom eller kavernom uppnådde 77 % anfallsfrihet under två års uppföljning. Bäst resultat med närmare 90 % anfallsfrihet hade de som inte haft epilepsi mer än fyra år. I studien var tiden mel-



Den multidisciplinära epilepsikirurgikonferensen med deltagande av barn- och vuxenneurologer, neurokirurger, kliniska neurofysiologer, neuropsykolog, epilepsisjuksköterska m fl är av stor betydelse. Här diskuteras varje patients utredningsresultat i detalj och fortsatt utredning planeras.



Till vänster axial, till höger sagittal MRT-bild där synbanan avbildats med probabilistisk traktografi. Informationen kan användas för att bedöma patientens individuella risk att drabbas av en synfältsdefekt efter operationen. Neurokirurgen kan även visualisera synbanans förlopp under operationen för att undvika att den skadas.

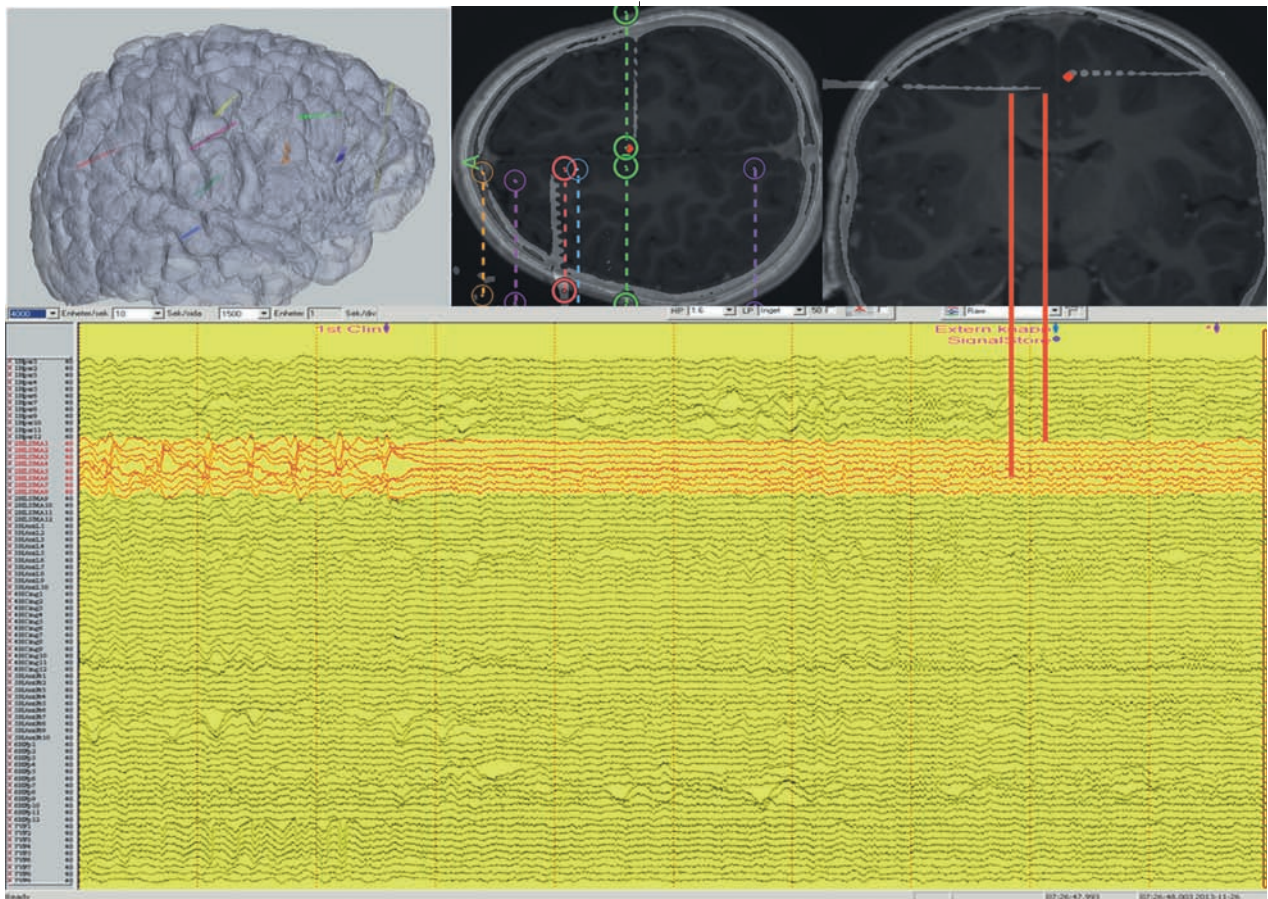
lan epilepsidebut och operation i genomsnitt fem år för barn och tretton år för vuxna, vilket belyser hur länge många lämpliga patienter kan behöva vänta på epilepsikirurgi.⁷

I en studie av barn som genomgått epilepsikirurgi i Göteborg uppnådde mer än hälften en meningsfull reduktion av anfallsfrekvensen. En stor andel av barnen hade förutom epi-

lepsi inlärningssvårigheter och/eller neurologiska funktionsnedsättningar.⁸ En annan studie har visat förbättrat eller oförändrat IQ för barn efter epilepsikirurgi även för patienter med inlärningssvårigheter.⁹ Man har tidigare ofta varit restriktiv till kirurgi för denna grupp, men dessa studier visar alltså att det finns god anledning att överväga epilepsikirurgi även för barn med flera svåra funktionsstörningar.

En svensk nationell studie visar att de allra flesta patienterna är nöjda och upplever att epilepsikirurgin har gjort nytta. För de som blev anfallsfria medförde ingreppet dessutom förbättrad livskvalitet och minskad ångestnivå.¹⁰

Uppföljning av komplikationer är ett viktigt område i epilepsikirurgiregistret. Totalt får 3 % av patienterna någon komplikation av det kirurgiska ingreppet, som ger besvär fortfarande efter tre månaders uppföljning. Vanligast i denna grupp är hemi- eller monopares och synfältspåverkan. 7,5 % av patienterna får komplikationer med övergående besvär, där infektion och blödning är vanligast. Risken ökar något med stigande ålder vid tidpunkten för operationen, vilket dock inte hindrar att även äldre patienter har goda resultat avseende anfallsfrihet. Siffrorna står sig väl dels jämfört med tidigare svenska resultat, dels jämfört med resultat från större internationella centra.^{4,11} En låg risk för komplikationer (4,8 %, ingen med bestående men) har också konstaterats i samband med invasiv utredning.¹²



Stereo-EEG. Bilden visar överst till vänster en översiktsrekonstruktion över elektroder inlagda på höger sida. Den översta mellanbilden visar en planering och den övre högra två elektroder som kommer in från var sin sida. Den högra elektroden (vänster i bilden) passerar en misstänkt dysplasi. I EEG-bilden ser man anfallsstart och anfall inom ett begränsat område i relation till dysplasien, markerat av de röda linjerna.

OPERERAS FÖR FÅ PATIENTER?

Man har uppskattat att 10–25 patienter per miljon invånare och år skulle ha nytta av epilepsikirurgi.¹³ Detta innebär att minst dubbelt så många patienter i Sverige borde opereras. Skillnaden kan bero både på begränsade resurser för epilepsikirurgisk utredning och på att för få eller fel patienter remitteras. En svensk undersökning har visat att det finns 60 personer per 100 000 i befolkningen som potentiellt är lämpliga för epilepsikirurgisk utredning men inte remitteras.¹⁴

En intervjustudie bland svenska neurologer visade att grundinställningen till epilepsikirurgi är positiv. En förklaring till att vissa patienter ändå inte remitteras kan vara en osäkerhet kring indikationerna för utredning. Många av de svarande i studien ansåg att kognitiv funktionsnivå hos patienten och utredningsfynd från EEG eller MRT är avgörande för deras beslut att remittera. En alltför restriktiv inställning vid MRT utan påvisbar lesion eller vid intellektuell funktionsnedsättning kan därmed leda till att lämpliga patienter inte remitteras.¹⁵ Studien i fråga inkluderade inte barnneurologer, men på motsvarande sätt är det möjligt att exempelvis medfödda syndrom eller en EEG-bild som skenbart tyder på generaliserad epilepsi kan leda till underremittering.

En registerstudie har visat att sjukvård som ges på grund av epilepsi är ojämnt fördelad över landet.¹⁶ Det är därför

tänkbart att en bättre tillgång runt om i landet till specialister i neurologi och i barn- och ungdomsneurologi med habilitering skulle kunna leda till att fler patienter remitteras och därmed fler lämpliga epilepsikirurgipatienter identifieras.

En internationell studie har visat att även missuppfattningar bland patienterna kan bidra till att för få patienter opereras. Bland annat är det vanligt att risken för komplikationer överskattas. Korrekt information från behandlande läkare och övrig personal är därför viktig för att kunna hjälpa dessa patienter.¹⁷ Uppföljningsstudier från epilepsikirurgiregistret ger en bra bas för att kunna ge patienterna en realistisk bild både av sannolikheten att uppnå en tillfredsställande anfallskontroll och av de risker ett epilepsikirurgiskt ingrepp medför.

FINNS DET ALTERNATIV TILL KIRURGI VID SVÅRBEHANDLAD EPILEPSI?

För vissa patienter är trots allt epilepsikirurgi ett mindre lämpligt behandlingsalternativ. Kliniska prövningar har visat att stimulering av vagusnerven via en inopererad pacemaker (VNS) har en effekt som är jämförbar med tilläggsbehandling med nya epilepsimedieciner. Biverkningsprofilen är som regel gynnsam.¹⁸

Ketogen kost har visats vara en effektiv och väl tolererad behandling i synnerhet för barn med svårbehandlad epilepsi,

inklusive patienter med hög anfallsfrekvens och intellektuella funktionsnedsättningar.¹⁹ Epilepsiteamen på regionnivå har kunskap även om dessa behandlingsalternativ.

VILKA PATIENTER BÖR REMITTERAS?

Frågan om och när en patient remitteras för epilepsikirurgisk utredning är beroende av såväl utredningsfynd som patientens anfallstyper och anfallsfrekvens. En förutsättning är naturligtvis också att patienten är intresserad av den ofta omfattande och tidskrävande utredningen. Särskilt viktigt är det att tidigt remittera barn med påverkad utveckling och tera-piresistenta epileptiska anfall, där riskerna är betydande med fördröjd behandling. En annan viktig grupp att identifiera tidigt är som vi sett patienterna med anfallsframkallande lesioner, där behandlingsresultaten är vida överlägsna konservativ behandling.

Svenska Epilepsisällskapet har gett ut riktlinjer för samverkan mellan olika vårdnivåer vid svårbehandlad epilepsi (www.epilepsisallskapet.se). Här skriver man att tidpunkten måste individualiseras, men att man som riktlinje bör remittera patienter som trots två adekvata behandlingsförsök inte uppnått en tillfredsställande anfallssituation inom två år. Små barn bör remitteras tidigare. Med adekvata behandlingsförsök menar man att två epilepsimedikiner prövats i adekvata doser med hänsyn taget till biverkningar.

Remissfrågan behöver inte ha den specifika frågan epilepsikirurgiutredning, utan många gånger kan en mer allmän förfrågan om behandlingsmöjligheter vara mer lämplig. Remissen bör innehålla information om individens anfallstyper, anfallsfrekvens, utredningsfynd inklusive svar från MRT- och EEG-undersökningar, tidigare genomförd behandling och samsjuklighet, inklusive psykiatrisk sjukdom. Brevförfrågan kan användas som ett komplement eller alternativ till mer formella remisser.

SAMMANFATTNING

Epilepsikirurgi är en effektiv och säker behandlingsmöjlighet för utvalda patienter med svårbehandlad epilepsi. En rekommendation om behandling föregås av en individualiserad och högspecialiserad utredning för att avgöra förväntad nytta och risk med ingreppet. För att fler patienter ska kunna erbjudas kirurgisk behandling bör man vara frikostig med remiss eller förfrågan till regionsjukhusens epilepsiteam vid svårbehandlad epilepsi.

Tack till medlemmarna i epilepsikirurgiteamen vid Neurosjukvården och Drottning Silvias Barn- och Ungdomssjukhus, Sahlgrenska Universitetssjukhuset, som bidragit med värdefulla synpunkter på denna artikel.



JOHAN BJELLVI
Specialistläkare, Epilepsiteamet,
Neurologkliniken,
Sahlgrenska Universitetssjukhuset
johan.bjellvi@vgregion.se

REFERENSER

1. Kumlien E. Kirurgisk behandling av epilepsi underutnyttjad. *Neurologi i Sverige*. 2012(2):40-43.

2. Ryvlin P, Cross JH, Rheims S. Epilepsy surgery in children and adults. *Lancet Neurol*. Nov 2014;13(11):1114-1126.
3. Lilja Y, Ljungberg M, Starck G, Malmgren K, Rydenhag B, Nilsson DT. Visualizing Meyer's loop: A comparison of deterministic and probabilistic tractography. *Epilepsy Res*. Mar 2014;108(3):481-490.
4. Bjellvi J, Flink R, Rydenhag B, Malmgren K. Complications of epilepsy surgery in Sweden 1996-2010: a prospective, population-based study. *J Neurosurg*. Oct 31 2014:1-7.
5. Edelvik A, Rydenhag B, Olsson I, et al. Long-term outcomes of epilepsy surgery in Sweden: a national prospective and longitudinal study. *Neurology*. Oct 1 2013;81(14):1244-1251.
6. Hallbook T, Tideman P, Rosen I, Lundgren J, Tideman E. Epilepsy surgery in children with drug-resistant epilepsy, a long-term follow-up. *Acta Neurol Scand*. Dec 2013;128(6):414-421.
7. Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Surgical outcomes in patients with epileptogenic tumours and cavernomas in Sweden: good seizure control but late referrals. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jan 2013;84(1):49-53.
8. Olsson I, Danielsson S, Hedstrom A, et al. Epilepsy surgery in children with accompanying impairments. *Eur J Paediatr Neurol*. Nov 2013;17(6):645-650.
9. Viggedal G, Olsson I, Carlsson G, Rydenhag B, Uvebrant P. Intelligence two years after epilepsy surgery in children. *Epilepsy Behav*. Dec 2013;29(3):565-570.
10. Taft C, Sager Magnusson E, Ekstedt G, Malmgren K. Health-related quality of life, mood, and patient satisfaction after epilepsy surgery in Sweden--a prospective controlled observational study. *Epilepsia*. Jun 2014;55(6):878-885.
11. Bialek F, Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Outcomes after resective epilepsy surgery in patients over 50 years of age in Sweden 1990-2009 - A prospective longitudinal study. *Seizure*. Sep 2014;23(8):641-645.
12. Hedegard E, Bjellvi J, Edelvik A, Rydenhag B, Flink R, Malmgren K. Complications to invasive epilepsy surgery workup with subdural and depth electrodes: a prospective population-based observational study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. Jul 2014;85(7):716-720.
13. Shorvon S. *The Surgical Therapy of Epilepsy*. Handbook of Epilepsy Treatment: Wiley-Blackwell; 2010:314-364.
14. de Flon P, Kumlien E, Reuterwall C, Mattsson P. Empirical evidence of underutilization of referrals for epilepsy surgery evaluation. *Eur J Neurol*. Apr 2010;17(4):619-625.
15. Kumlien E, Mattsson P. Attitudes towards epilepsy surgery: A nationwide survey among Swedish neurologists. *Seizure*. May 2010;19(4):253-255.
16. Bolin K, Berggren F, Landtblom AM. Regional variation in prevalence and healthcare utilization due to epilepsy in Sweden. *Acta Neurol Scand*. Dec 2014;130(6):354-359.
17. Erba G, Messina P, Pupillo E, Beghi E. Acceptance of epilepsy surgery among adults with epilepsy - What do patients think? *Epilepsy and Behavior*. Jul 2012;24(3):352-358.
18. Ben-Menachem E. Neurostimulation-past, present, and beyond. *Epilepsy Curr*. Sep 2012;12(5):188-191.
19. Hallbook T, Sjolander A, Amark P, Miranda M, Bjurulf B, Dahlin M. Effectiveness of the ketogenic diet used to treat resistant childhood epilepsy in Scandinavia. *Eur J Paediatr Neurol*. Jan 2015;19(1):29-36.