





Samband mellan **epilepsi** och **autism**

Epilepsi är en av de vanligaste neurologiska sjukdomarna i världen. Varje år diagnostiseras 4500–5000 barn och vuxna med epilepsi i Sverige. Trots detta har inte den ganska stora kognitiva och psykiatriska samsjukligheten blivit tillräckligt uppmärksam. Studier har visat att omkring 30 procent av personer med epilepsi har kognitiva svårigheter som bland annat kan ge sig uttryck i nedstämdhet, uppmärksamhetssvikt, minnesproblem, inlärnings-svårigheter, ångest och kommunikationssvårigheter. Som del av sin avhandling om komorbiditet vid epilepsi och neurologiska sjukdomar har **Heléne Sundelin**, barnneurolog och överläkare, Universitetssjukhuset i Linköping, gjort en studie om sambandet mellan epilepsi och autism, som presenteras i denna artikel.

I den nya definitionen av epilepsi krävs ett epileptiskt anfall och en bestående dysfunktion i hjärnan som ger en ökad risk för flera epileptiska anfall samt en association med neurobiologiska avvikelser, kognitiva, psykologiska och sociala konsekvenser.¹

Beteckningen anfall används också för många andra händelser som är plötsliga och ofrivilliga inom medicinen. Anfall som är epileptiska är resultat av plötslig synkroniserad aktivitet i mer eller mindre stora delar av hjärnan och tar sig olika uttryck beroende på vilken funktion dessa delar av hjärnan har. Under anfällen förlorar personen med epilepsi kontrollen över sin kropp och medvetande i olika grad. Anfällen kan visa

TABELL 1. RISK FÖR AUTISM HOS PERSONER MED EPILEPSI

	Antal personer med autism, n (%)	
	Personer med epilepsi	Kontrollpersoner
Alla studiepersoner	1,381/85,201 (1.6)	700/425,760 (0.2)
	HR= 10.49 (95% CI= 9.55-11.53)	
Män	830/45,120 (1.8)	485/225,427 (0.2)
	HR= 9.27 (95%CI= 8.25-10.41)	
Kvinnor	551/40,081 (1.4)	215/200,333 (0.1)
	HR= 13.10 (95%CI= 11.15-15.39)	
Studiepersoner: 0-19 år	1187/22,993 (5.2)	555/114,806 (0.5)
	HR=11.39 (95%CI= 10.26-12.64)	

sig som till exempel frånvaroepisoder, ryckningar i en extremitet eller i medvetslöshet med ryckningar i hela kroppen. Personer med epilepsi lever med vissheten om att de plötsligt kan få ett anfall och kan inte påverka när, var eller hur det kommer att te sig.

Studier har också visat att samsjuklighet är vanligt och kan vara både somatisk, psykiatrisk och neuropsykiatrisk.² Ibland orsakar denna samsjuklighet mer lidande än epilepsin.

”Att utredas, få en diagnos, adekvat hjälp och förståelse, underlättar både för personen som har autism och omgivningen och leder oftast till bättre kommunikation, mindre ångest och aggression.”

AUTISM

Autism är ett neuropsykiatriskt tillstånd som kännetecknas av svårigheter med socialt samspel, kommunikation och begränsande upprepande eller stereotyp beteende, intressen och aktiviteter.³ Tillståndet består av ett spektrum, där svårighetsgraden av de olika problemen varierar och på så vis ger väldigt olika uttryck hos olika individer med tillståndet. Efter att man helt lämnat beteckningen barndomspsykos och autism fick mer uppmärksamhet från mitten av 1990-talet är det allt fler vuxna som diagnostiserats med autism. Att utredas, få en diagnos, adekvat hjälp och förståelse, underlättar både för personen som har autism och omgivningen och leder oftast till bättre kommunikation, mindre ångest och aggression.

KOPPLINGEN MELLAN EPILEPSI OCH AUTISM

Autism har i flera studier kopplats till epilepsi, både genom studier av förekomsten av autism hos personer med epilepsi och förekomsten av epilepsi hos patienter med autism. Det har gjorts både en studie av sjukhusdata, en screeningstudie av psykiatrisk samsjuklighet hos vuxna och en screeningstudie av en kohort av barn som visar att autism förekommer hos mellan 1,3 och 21 procent av personer med epilepsi.^{2,4,5} Förekomsten av epilepsi hos personer med autism i olika studier varierar också i stor grad.

För att ytterligare utforska sambandet mellan de två tillstånden valde vi att i svenska register studera risken för autism hos personer med epilepsi och deras släktingar.

METOD

Studien är en registerstudie, det vill säga vi har kopplat samman olika nationella register med hjälp av personnummer. Vi använde det Svenska Patientregistret för att identifiera alla personer med epilepsi från 1970 och fram till 2009.

Det Svenska Patientregistret startades 1964 och innefattar hela landet från 1987. 2001 inkluderades också polikliniska sjukhusbesök och i dag registreras 99 procent av alla patienter med diagnos. Diagnosen består av en ICD-kod och beroende på vilket år diagnosen registrerades varierar vilken av ICD-versionerna som använts. Vi använde för epilepsi ICD-7, ICD-8, ICD-9 och ICD-10. För autism finns bara relevanta koder i ICD-9 och ICD-10, så autism fanns bara registrerat från och med 1987 när ICD-9 introducerades i Sverige.

För varje person med epilepsi identifierade vi upp till fem kontroller, matchade för ålder när epilepsidiagnosen registrerades, kön, födelseår och länet de bodde i när de fick sin första epilepsidiagnos.

Genom flergenerationsregistret identifierade vi syskon, barn och föräldrar till alla personer med epilepsi och deras kontrollpersoner. Innan vi gjorde våra analyser uteslöt vi alla släktingar och kontrollpersoner med epilepsi. Vi analyserade olika grupper, både släktingar till alla personer med epilepsi och till personer med epilepsi men utan autism. Vi analyserade risker i olika grupper indelade efter kön, ålder vid första registrerade epilepsidiagnos samt vilket år de fick sin diagnos.

För att räkna ut risken för autism hos personer med epilepsi och deras släktingar använde vi Cox-regression för att räkna ut hazard ratio (HR). Vår statistiska modell var internt stratifierat, det vill säga en individ med epilepsi blev bara jämförd med sina åldersmatchade kontroller.

I andra separata analyser undersökte vi sambandet mellan epilepsi och autism när två diagnoser för både exponering (epilepsi) och effektmåttet (autism) krävdes.

Vi undersökte också risken för autism innan epilepsi diagnostiserades.

Studien godkändes av den regionala etikkommittén, Stockholm, som var enig i att enskilda informerade samtycken inte var nödvändiga.

RESULTAT

När vi uteslöt alla som innan epilepsidiagnosen redan hade diagnostiserats med autism, återstod 85.201 personer med epilepsi och 425.760 kontrollpersoner.

TABELL 2. RISK FÖR AUTISM HOS SYSKON OCH BARN TILL PERSONER MED AUTISM

		Antal personer med autism, n (%)	
		Släktingar till personer med epilepsi	Släktingar till kontrollpersoner
Släktingar till personer med epilepsi och deras kontrollpersoner	Syskon utan epilepsi	336/80,511 (0.4)	1,067/408,677 (0.3)
		HR=1.62 (95%CI=, 1.43-1.83)	
	Barn utan epilepsi	392/98,534 (0.4)	1,188/495,698 (0.2)
		HR= 1.64 (95%CI= 1.46-1.84)	
Släktingar till personer med epilepsi utan autism och deras kontrollpersoner	Syskon utan epilepsi	242/77,895 (0.3)	996/407,546 (0.2)
		HR= 1.34 (95%CI= 1.16-1.55)	
	Barn utan epilepsi	389/98,458 (0.4)	1,187/495,597: (0.2)
		HR= 1.64 (95%CI= 1.46-1.84)	
	Barn utan epilepsi till kvinnor	222/48,139 (0.5)	581/242,624 (0.2)
		HR=1.91 (95%CI= 1.63-2.23)	
	Barn till män utan epilepsi	167/50,319 (0.3)	606/252,973 (0.2)
		HR=1.38 (95%CI= 1.16-1.64)	

”Våra resultat stämmer överens med tidigare studier som också visat en ökad risk för autism hos personer med epilepsi, även om storleken varierat kraftigt.”

Under uppföljningen diagnostiserades autism hos 1,6 procent av personer med epilepsi och 0,2 procent av kontrollpersoner [Tabell 1]. Kvinnor hade en signifikant högre risk för autism än män (p-värde för interaktionen mellan epilepsi och kön var <0,001), men det var bara 1,4 procent av kvinnorna med epilepsi jämfört med 1,8 procent av männen som efter att de diagnostiserades med epilepsi, diagnostiserades med autism [Tabell 1].

Risken för autism var särskilt hög hos personer som diagnostiserats med epilepsi under barndomen [Tabell 1] (p-värdet för interaktionen mellan epilepsi och ålder var <0,001).

Den ökade risken för autism återfanns i alla kalenderperioder, men var högst bland de som diagnostiserats med epilepsi innan 1986 (HR=15,76, 95% CI: 11,75–21,14).

Sensitivitetsanalyser där exponeringen var ≥ 2 registrerade epilepsidiagnoser och effektmåttet ≥ 2 registrerade autismdiagnoser visade en ytterligare ökad risk.

För att undersöka tidsförhållandet mellan epilepsi och autism studerade vi risken för att få autism innan epilepsi. Vi fann att det var 4,5 gånger vanligare att redan vara diagnostiserad med autism innan en epilepsidiagnos (OR=4,56, 95% CI: 4,02–5,18).

SLÄKTINGAR TILL PERSONER MED EPILEPSI

När vi uteslöt släktingar till epilepsipatienter med autism återstod 77.895 syskon, 98.458 barn och 100.154 föräldrar.

Syskon till personer med epilepsi har 60 procent högre risk än kontrollpersoners syskon att få autism [Tabell 2]. När vi uteslöt syskon till personer med epilepsi utan autism fann vi en 1,34-faldigt ökad risk för autism [Tabell 2].

Risken för autism var lika stor, oberoende om syskonet var av manligt eller kvinnligt kön eller personen med epilepsi var man eller kvinna. Barn till personer med epilepsi, jämfört med kontrollpersoners barn, hade också en ökad risk för autism, speciellt om mamman hade epilepsi [Tabell 2].

Vi hittade ingen ökad risk för autism för föräldrar till personer med epilepsi, men autism var mycket ovanligt bland föräldrar både till personer med epilepsi och kontrollpersoner.

DISKUSSION

Denna rikstäckande studie omfattar mer än 85.000 personer med epilepsi och visade en 10-faldigt ökad risk för att efter att ha diagnostiserat med epilepsi också diagnostiseras med autism. Sambandet var dubbelriktat, då studien också visade en 4-faldig ökad chans att innan epilepsidiagnosen ha diagnostiserats med autism.

Våra resultat stämmer överens med tidigare studier som också visat en ökad risk för autism hos personer med epilepsi, även om storleken varierat kraftigt. En amerikansk studie baserad på sjukhusregister rapporterade det starkaste sambandet med odds ratio på mer än 22 mellan autism och epilepsi.² Två brittiska studier som i kombination inkluderade totalt 26 patienter med både epilepsi och autism och visade en förekomst på 21 procent respektive dryga 8 procent för autism bland personer med epilepsi.^{4,5} Våra riskberäkningar bygger på mer än 1.300 patienter med både epilepsi och autism, vilket är en stor kohort och ger därför hög statistisk styrka. Det stora antalet studiedeltagare gör det också möjligt att se på olika grupper.

Vi hittade en signifikant högre risk för autism hos kvinnor med epilepsi. Autism förblir oftare oupptäckt hos kvinnor och det är därför möjligt att en eventuell autism upptäcks efter att kvinnan fått en epilepsidiagnos och skulle kunna förklara detta fynd. Det finns dock studier som visar en ökad förekomst av epilepsi hos kvinnor med autism jämfört med män med autism.⁶⁻⁸ Förekomsten är särskilt stor hos kvinnor med autism och utvecklingsstörning.⁸ Tyvärr hade vi ingen information om personerna i vår studie hade utvecklingsstörning eller inte.

”Det är sannolikt olika faktorer som påverkar kärnmekanismerna bakom epilepsi och autism, vilket gör att personen utvecklar en eller båda sjukdomarna.”

Risken för autism var signifikant högre om epilepsin debuterat under barndomen. Epilepsi under barndomen är oftare del av bredare neurologisk sjukdom och oftare associerat med neuropsykiatriska störningar såsom autism, än epilepsi som debuterar senare i livet som oftare har en annan etiologi (exempelvis stroke och demens). Det kan förklara den lägre risken för autism hos äldre personer med epilepsi.

Syskon och barn till personer med epilepsi hade också en ökad risk för autism.

Den högre risken för autism hos barn till kvinnor med epilepsi kan bero på mammans eventuella användning av antiepileptiska läkemedel under graviditeten som kan påverka fostret i livmodern. Att vi saknar uppgifter om medicinering är en begränsning av vår studie eftersom exponering för vissa antiepileptiska läkemedel kan påverka fosterutveckling och skulle kunna öka risken för autism hos barn till mödrar med epilepsi. Emot detta talar att risken inte var signifikant högre hos barn än hos syskon till personer med epilepsi.

I vår studie hade föräldrar till personer med epilepsi ingen ökad risk för autism. Förekomsten av autism bland både föräldrar till personer med och utan epilepsi var låg vilket skul-

le kunna tyda på att en nedsatt möjlighet att etablera en familj när en person lider av autism.

Vi identifierade både epilepsi och autism i patientregistret utan verifiering av diagnoserna. Studier har dock visat att båda diagnoserna liksom andra kroniska diagnoser redovisas korrekt i ca 80–96 procent av tillfällena i registret. Undergrupper av epilepsi redovisas däremot inte så tillförlitligt vilket gjorde att vi inte delade upp vår kohort i dessa. Studier av olika typer av epilepsi hos personer med autism visade att den vanligaste typen var ospecificerad epilepsi (ICD10=G40.9) och frekvensen av de andra epilepsityperna skiljde sig markant mellan de olika studierna.

Att autism först registrerades efter 1987 då ICD-9 och därmed möjligheten att registrera autism infördes i Sverige har sannolikt inte påverkat våra beräkningar eftersom vi matchade kontrollerna för kalenderår.

Våra resultat förklaras troligen av att epilepsi och autism delar patofysiologiska och genetiska mekanismer som bland annat påverkar balansen mellan excitation och inhibition.^{9,10} Tuberös skleros och andra mer sällsynta syndrom är exempel där en etiologi leder till både autism och epilepsi. Det är sannolikt olika faktorer som påverkar kärnmekanismerna bakom epilepsi och autism, vilket gör att personen utvecklar en eller båda sjukdomarna. Det har också föreslagits av andra att de två sjukdomarna delar riskfaktorer och ärftlighet^{9,11} och är förenligt med våra resultat av ett dubbelriktat tidsförhållande, vilket förstärker teorin att anfall inte är orsaken till autism.

Både personer med epilepsi och autism har täta kontakter med hälso- och sjukvården. Vi kan inte utesluta att det bidragit till att fler diagnoser (också hos släktingar) har uppmärksammats och bidragit de ökade risker som vi funnit i vår studie.

Personer med epilepsi löper ökad risk för autism, särskilt om epilepsin diagnostiserades under barndomen eller om personen är kvinna. Den höga risken för autism bör ha konsekvenser för vården av patienter med epilepsi. Personer med epilepsi bör screenas för autism och om man misstänker autism, bör man utreda och ställa en eventuell autismdiagnos. Vår slutsats att autism också är vanligare hos syskon och barn till personer med epilepsi utan autism tyder på delad etiologi och överlappande arv.

Studien i sin helhet publicerades av tidskriften *Neurology* i juni 2016.



HELÉNE SUNDELIN

Barnneurolog, överläkare, Barn- och Ungdomssjukhuset, Universitetssjukhuset i Linköping
helene.sundelin@regionostergotland.se

REFERENSER

1. Fisher RS, Acevedo C, Arzimanoglou A, et al. ILAE official report: a practical clinical definition of epilepsy. *Epilepsia* 2014; 55:475-482.
2. Selassie AW, Wilson DA, Martz GU, Smith GG, Wagner JL, Wannamaker BB. Epilepsy beyond seizure: a population-based study of comorbidities. *Epilepsy Res* 2014; 108:305-315.
3. Lai MC, Lombardo MV, Baron-Cohen S. Autism. *Lancet* 2014; 383:896-910.
4. Rai D, Kerr MP, McManus S, Jordanova V, Lewis G, Brugha TS. Epilepsy and psychiatric comorbidity: a nationally representative population-based study. *Epilepsia* 2012; 53:1095-1103.
5. Reilly C, Atkinson P, Das KB, et al. Neurobehavioral comorbidities in children with active epilepsy: a population-based study. *Pediatrics* 2014; 133:e1586-1593.
6. Mouridsen SE, Rich B, Isager T. Epilepsy in individuals with a history of Asperger's syndrome: a Danish nationwide register-based cohort study. *J Autism Dev Disord* 2013; 43:1308-1313.
7. Jokiranta E, Sourander A, Suominen A, Timonen-Soivio L, Brown AS, Sillanpaa M. Epilepsy among children and adolescents with autism spectrum disorders: a population-based study. *J Autism Dev Disord* 2014; 44:2547-2557.
8. Amiet C, Gourfinkel-An I, Bouzamondo A, et al. Epilepsy in autism is associated with intellectual disability and gender: evidence from a meta-analysis. *Biol Psychiatry* 2008; 64:577-582.
9. Lee BH, Smith T, Paciorkowski AR. Autism spectrum disorder and epilepsy: Disorders with a shared biology. *Epilepsy Behav* 2015.
10. Fakhoury M. Autistic spectrum disorders: A review of clinical features, theories and diagnosis. *Int J Dev Neurosci* 2015; 43:70-77.
11. Cukier HN, Dueker ND, Slifer SH, et al. Exome sequencing of extended families with autism reveals genes shared across neurodevelopmental and neuropsychiatric disorders. *Molecular autism* 2014; 5:1.

Tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L-dopa) hos vuxna patienter i mellan till sent stadium av idiopatisk Parkinsons sjukdom med symtomfluktuationer

- Verkar genom både dopaminerga och icke-dopaminerga verkningsmekanismer
- Ökar on-tiden utan besvärande dyskinesier
- Stabiliserar de motoriska symtomen i upp till 2 år
- Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa.

XADAGO
(safinamid)

Referens: Xadago SPC 2017/02.

Xadago (safinamid) 50 & 100 mg filmdragerade tabletter, monoaminoxidas-B-hämmare. RX, (F) Subventioneras endast som tilläggsbehandling till levodopa hos patienter med "On-Off"-syndrom trots optimal behandling med levodopa. Indikation: Xadago är indicerat för behandling av vuxna patienter med idiopatisk Parkinsons sjukdom som tilläggsterapi till en stabil dos av levodopa (L dopa) enbart eller i kombination med andra läkemedel mot Parkinsons sjukdom hos patienter i mellan till sent stadium med symtomfluktuationer. Varning & försiktighet: Vänligen läs produktresumén innan förskrivning. Samtidig användning med SSRI och MAO-hämmare, nedsatt leverfunktion, nathinneförtvning, impulskontrollstörningar och dopaminerga biverkningar. Har ingen eller försumbar effekt på förmågan att framföra fordon eller använda maskiner. Baserad på produktresumé: 2017/02. Se www.fass.se för mer information. ▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning.

Nigaard Pharma AS, Medicon Village, 223 81 Lund, contact@zambongroup.com

Zambon