



Det amerikanska epilepsisällskapet arrangerade sitt årliga möte i början av december 2020. På plats framför skärmen fanns **Johan Zelano**, överläkare och docent, som bidrar med en sammanfattning och personliga reflektioner.

American Epilepsy Society (AES) stora kongress var planerad att hållas i Seattle, men som så mycket annat under 2020 blev det hela istället en digital tillställning. I nyhetsbrev kunde vi anmäla följa arrangörernas strävan: Precis allt fick ändras – lokaler, föreläsningsformat och posterpresentationer. Endast anmälningsavgiften förblev orörd.

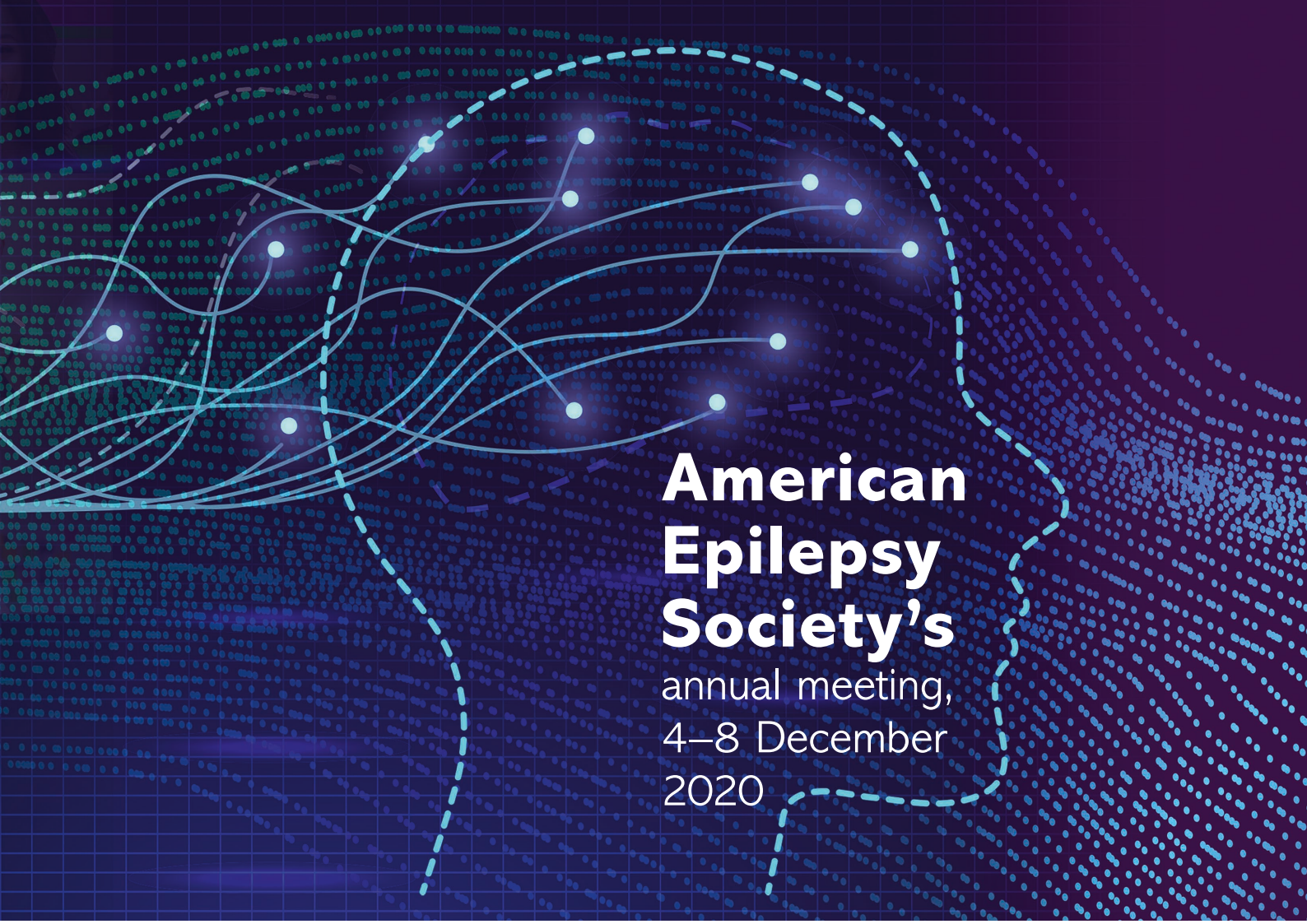
Väl inne i det virtuella konferenscentret möttes man av ett video-välkomstmeldande av AES:s ordförande och sedan kunde man klicka sig runt mellan olika sessioner. Tekniskt fungerade plattformen bra. Virtuella möten har stora fördelar framför fysiska – om man missar en föreläsning finns den kvar och kan ses igen och igen. AES utlovar tillgång till det digitala materialet i hela 90 dagar efter avslutad kongress.



Virtuella möten har stora fördelar framför fysiska – om man missar en föreläsning finns den kvar och kan ses igen och igen.

AES är uppbyggt kring ett stomprogram med huvudföreläsningar och symposier som återkommer varje år, men med varierande teman. Det så kallade specialistsymposiet handlade om kontroverser inom ”neokortikala epilepsier”. Vissa föreläsare hade tolkat begreppet som enbart icke-mesial temporallobsepilepsi, medan andra tog en bredare ansats och talade om all extratemporal epilepsi. Slutresultatet blev ett symposium som spände ganska brett över epi-

leptikirurgiska utredningar, från kartläggning av minne till stereo-EEG. Höjdpunkten svarade i mitt tycke Aileen McGonigal från Aix-Marseilles universitet för i sitt anförande om hur elektrografiskt olika anfall kan ge samma semiologi. Hon visade videofilmer och stereo-EEG med olika utbredning av epileptiform aktivitet hos patienter med på video till synes identiska anfall. Stereo-EEG verkar visa att olika kortikala anfallsmönster på något sätt kon-



American Epilepsy Society's annual meeting, 4–8 December 2020

vergerar mot subkortikala strukturer, vilket producerar ett begränsat antal semiologiska mönster. I den efterföljande chatten undrade en person det alla säkert tänkte – måste vi då överhuvudtaget bry oss om semiologi? Ja, blev svaret – men det blir kanske lite mer komplext att tolka den.

NYTTAN MED WADA-TESTNING?

Professor Eugen Trinka från Österrike föreläste om Wada-testning, det vill säga prekirurgisk sövning av ena hemisfären genom intraarteriell injektion av barbiturat, vilket används för att undersöka språk- och minnesfunktionslateralisering. Testet introducerades 1949, men har alltmer ersatts av icke-invasiva tekniker. Professor Trinka berättade nu om en genomgång man gjort i flera länder, i vilken man samlat erfarenheter från över 1.000 Wada-tester. Man fann omkring 1 procent komplikationer, varav 0,36 procent gav permanent skada. Professor Trinka ansåg att internationella nätverk borde engagera sig mer i prospektiva studier av Wada-tester. Frågan är dock om

inte utvecklingen av icke-invasiva metoder som fMRI gått så långt att sådana studier blir svåra att motivera.

En fascinerande neurokirurgisk föreläsning handlade om stimulering (så kallad mappning) av kortext inför epilepsikirurgi. Det framkom inte så mycket nytt, men anförandet var spektakulärt. En hel del tekniska detaljer om risker med intraoperativ mappning gick mig nog förbi, men kavalkaden av bilder från operationer, foton på resektat och postoperativa avbildningar varvat med mappningsresultat var enormt imponerande.

MINDRE SESSIONER – SPECIAL INTEREST GROUPS

AES innehåller inte bara stora föreläsningar, utan också mindre sessioner inom specialområden – Special interest groups. Dessa hölls som Zoom-webbinarier. De flesta Special interest groups-sessioner gick inte att se i efterhand och de virtuella rummen hade begränsat deltagarantal, så här hade man verkligen lyckats återskapa känslan av en van-

lig AES-kongress, där man ofta kastar sig mellan överfulla salar. Det gällde att snabbt klicka in sig på den session man ville följa och inte gå ut.

En Special interest group-session om genetik handlade om polygen riskpoäng, vilket är ett sammanvägt mått på hur många olika genvarianter tillsammans kan ge risk för epilepsi. Generaliserade genetiska epilepsier tros till exempel ofta vara resultatet av polygena mekanismer, i motsats till monogena epilepsier som Dravets syndrom. Sessionen var upplagd som en debatt om huruvida polygen riskpoäng är redo för klinisk tillämpning. Metoden baseras i grunden på stora helgenomsekvenseringsstudier, där man jämfört tusentals personer med och utan epilepsi och räknat på förekomst av genvarianter. Klinisk användning verkar ännu ligga en bit bort. På individnivå är det prediktiva värdet av olika mönster av varianter lågt, särskilt för fokala epilepsier. Det finns också en klar övervikt av kaukasier i den publicerade litteraturen och man har inte lyckats replikera fynden i

japanska eller finska kohorter. De kliniska scenarier då man mest skulle behöva polygen riskpoäng, som att veta om förstagångsanfall tyder på epilepsi eller om patienten bör sluta med läkemedel eller inte, är inte studerade. Det finns också många frågor kring hur man ska kommunicera kring polygen riskpoäng, som ger mindre intuitivt förstådd information än monogena sjukdomsorsakande varianter. Med detta sagt så verkar fältet aktivt och polygen riskpoäng kommer säkert att i framtiden kunna öka förståelsen för epilepsier. Exempelvis visade man en inte helt ovanlig klinisk situation, där olika medlemmar i en släkt hade helt olika epilepsiformer med ett svårdefinierbart ärfthighetsmönster. Det visade sig att de individer som hade allvarligast epilepsi också hade högst polygen riskpoäng.

IATROGENICITET OCH STATUS EPILEPTICUS

En annan intressant session handlade om iatrogenicitet i epilepsisjukvård. Teratogenicitet av läkemedel, kognitiva risker med epilepsikirurgi och psykiatriska risker berördes. Särskilt föredraget om psykiatriska risker var bra, man tog upp flera mindre vanliga situationer och betonade att vaksamhet på försämring behövs även vid utsättning av antiepileptika, vilket kan demaskera psykiatrisk sjukdom. Mer direkta psykiatriska effekter berördes också, vilka kan ses vid både läkemedelsbehandling och kirurgisk sådan. Vad gällde teratogenicitet diskuterades en ny analys av den berömda NEAD-studien, där man nu funnit att risken för sämre kognitiv utveckling var lägre hos barn till kvinnor som tagit folsyra när de blev gravida. I den efterföljande diskussionen ställdes frågor om dosering. Den amerikanska föreläsaren förordade minst 0,4 mg per dag, vilket i praktiken oftast blev 1 mg per dag, vilket ju är i linje med Läkemedelsverkets senaste rekommendation. Han uttryckte lite försiktighet vad gällde högre doser och sade sig undvika mer än 4 mg. Det kom också frågor om vad man vet om cannabidiol och graviditet, vilket inte var mycket. Det finns en hel del forskning på graviditet vid marijuanaanvändning – men det är inte knappast överförbar kunskap. Försiktighetsprincip tillrättades.

En annan session handlade om status epilepticus. Man berättade på nytt om ESETT-studien, en randomiserade provning där man jämförde levetiracetam 60 mg/kg (4500 mg), valproat 40 mg/kg (max 3000 mg) och fosfenytoin 20 mg/kg (1500 mgFE) hos 384 deltagare som inte svarade på bensodiazepiner. Effekten var lika i alla tre behandlingsarmar – 45–47 procent svarade på läkemedlet. Föreläsarens viktigaste budskap var att han varnade för underdosering av bensodiazepiner i tidigt stadium av status epilepticus-behandling – det är bäst att stoppa status epilepticus tidigt.

PSYKIATRISK OCH SOMATISK SAMSJUKLIGHET

Vid en Special interest groups-session om psykiatrisk samsjuklighet förordades screening för psykiatriska symtom med formulär (till exempel Neurological disorders depression inventory for epilepsy, NDDI-E). Formulär är överlag vanligt på amerikanska epilepsicenter och kanske något vi skulle kunna göra mer i Sverige. Man berättade också om en intressant studie som identifierat riskfaktorer för psykiatriska biverkningar av antiepileptiska läkemedel, däribland pågående missbruk, ångestsjukdom och social utsatthet. Publiken påmindes också om vikten av att behandla epilepsi vid psykossjukdom, men att inte övertolka EEG då en del neuroleptika som klopazin och olanzapin kan ge epileptiform aktivitet. I diskussionen nämndes en under året publicerad systematisk översikt av huruvida pyridoxin kan ha effekt mot levetiracetamorsakade psykiatriska biverkningar (Romoli 2020, Epilepsy and behavior). Föreläsaren framhöll att evidensen för närvarande är svag och att mer forskning behövs innan någon rekommendation kan ges.

Vad gäller somatisk samsjuklighet fokuserade man i en session på hjärtsjukdom och stroke. Båda tillstånden är vanligare hos personer med epilepsi, för hjärtinfarkt är riskökningen omkring fyrfaldig. En spännande holländsk studie hade studerat plötsligt hjärtdöd – definierat som EKG-verifierat ventrikelflimmer eller ventrikeltakykardi som första registrerade rytm (för att inte få med sudden unexpected death in epilepsy [SUDEP] i analysen, då asystoli anses vanligast). Man fann en dubblad

risk (OR 2,0, 95% CI: 1,1-8,0) för plötslig hjärtdöd hos personer med epilepsi. Skillnader mellan plötslig hjärtdöd och SUDEP beskrevs också – det förra händer som regel hos personer över 40 år, är ofta bevittnat och sker dagtid utan något föregående bevittnat anfall. Ofta finns kardiovaskulär samsjuklighet. Utifrån de holländska siffrorna hade man räknat ut att plötslig hjärtdöd var fyra gånger vanligare än SUDEP på befolkningsnivå och anförde att det behövs mer forskning om hur båda tillstånden kan förhindras.

Man pratade också om iktal asystoli, vilket som regel sker vid temporallobsepilepsi. Kliniskt ska man misstänka tillståndet vid medvetandeförluster som börjar som typiska temporala anfall och slutar som synkope. Anfall med asystoli är kortare än anfall utan asystoli, troligen för att kortikal ischemi bryter anfallsaktiviteten. Video-EEG kan ge säker diagnos. Betyrägande nog fanns enligt föreläsaren inga kända fall med död till följd av iktal asystoli, utan tillståndet är förmodligen ganska vanligt och i kardiellt avseende godartat. I sjukhusbase-erade material registreras iktal asystoli hos omkring 5 procent av personer med temporala anfall, men endast omkring 1 procent har symtom som motiverar pacemaker. Publiken fick också en inblick i hur lite vi nog egentligen kan om kardiell samsjuklighet. Enligt vad som presenterades har hela 10–25 procent lätt ökat Troponin T-värde efter tonisk-kloniska anfall och förekomst av hjärtfibros ökar med det kumulativa antalet av den anfallstypen. I vissa populationer har man vid systematisk undersökning hittat akuta hjärtinfarkter hos 1–2 procent av personer som lagts in för tonisk-kloniska anfall. Slutligen beskrevs takotsubo-utveckling vid status epilepticus som illustration av den kardiella belastning som anfall kan innebära.

OM ATT MINSKA RISKEN FÖR DÖD

På ett symposium talade professor Torbjörn Tomson från Karolinska Institutet om SUDEP. Att nattlig övervakning kan vara viktigt illustrerades med skillnader i SUDEP-förekomst på hem för personer med intellektuell funktionsnedsättning med olika grad av tillsyn på nätterna. En rad studier har visat att SUDEP är vanligare på natten, så det

behövs mer forskning om nattlig övervakning av högriskpatienter kan vara en möjlig intervention. På symposiet föredrogs också intressant preklinisk forskning. Det visar sig att hos möss är anfall som induceras under sömn allvarigare – de ger mer apné och mer postiktal suppression av EEG än samma anfall i vakenhet. I två musmodeller av genetisk epilepsi sker en sömnfragmentering och biomarkörförändringar som ökad bradykarditendens och mer nattlig apnéer en tid innan mössen får SUDEP. I den efterföljande diskussionen berördes konsultationstekniska svårigheter, rådet var att försöka ta upp SUDEP tidigt i patientrelationen, men det bejakades att i alla fall för vuxna är frågan om nattlig övervakning väldigt svår.

På en session berördes självmordsprevention. Självmord är 3–5 gånger vanligare hos personer med epilepsi och en föreläsare betonade vikten av att försöka avsluta konsultationer med hopp och att se till att det finns kontaktvägar för patienter. Man tyckte också att vi behöver bli bättre på att ta upp frågan om självmord på läkarbesök för epilepsi – exempelvis med hjälp av screeningverktyg.

riteten av träffarna. Opublicerade data från amerikanska center angav att i omkring hälften av positiva fall har gentest medicinsk betydelse för patienten, genom läkemedelsval eller att man kunnat slå av på takten i den etiologiska utredningen. Det är också ganska vanligt att man får träffar på genvarianter vars signifikans är oklar, vilket kan skapa stor oro och kräva mycket förklaring. Samma amerikanska center hittade i genomsnitt två varianter av okänd signifikans per individ vid användning av en vanlig panel. Rådet om när man ska testa var ganska ospecifikt: Hos barn vid refraktär epilepsi, tidig debut eller intellektuell/utvecklingsförsening eller tecken på metabol sjukdom. Hos vuxna är det oklart – vid klinisk misstanke.

En annan intressant del av den årliga fortbildningskursen handlade om när man ska eftersöka autoimmun epilepsi genom att testa antikroppar. Föreläsaren försökte ambitiöst nog skilja upp akutsymtomatiska anfall vid encefalit och faktisk immunmedierad epilepsi, men råkade lite i bekymmer då skillnaden är ganska teoretisk. Men man kan tänka sig att distinktionen är viktig –

större. Utöver klinisk matnyttighet ser man också forskning som inspirerar eller imponerar. Presidentsymposiet, där AES:s ordförande väljer ämne, handlade om epileptiska encefalopatier. En variant av CRISPR (den Nobelprisbelönade gensaxen) har nu använts för att bota möss med Dravets syndrom. Tydligt är ett genterapiproblem att SCN1A-genen är väldigt stor och behöver uttryckas endast i interneuron, vilket man nu löst genom att styra CRISPR till en interneuronspecifik promotor. En särställning i kategorin svår forskning intog en forskargrupp som studerade inflammatoriska epilepsimekanismer hos barn genom att ta akutserum från patienter med svår FIRES (en ovanlig form av ofta katastrofal status epilepticus) och tillsätta till samodlade endotel- och gliaceller för att se hur det inflammatoriska svaret påverkas.

AES är alltid bra, även i digital form. Tekniskt finns förstås stora fördelar med att följa allt via sin dator – man slipper flyga till Seattle och programmet finns tillgängligt att se om och om igen. Dessutom kändes föreläsarna närmare – bokstavligen satt ju både de och jag i våra hem. Man anade att föreläsarna ibland fått fly till lite ovanliga rum – bland intresseväckande bakgrundsdetaljer noterades badrumsskåp, leksakshyllor, snowboards och en bild på en astronaut bland familjefotona (!).

Men något förloras förstås också i den digitala världen. Mötet med andra epilepsiintresserade uteblir, man kan inte strosa i posterhallen och prata med patientorganisationsföreträdare eller inspireras av amerikansk storslagenhet. Vi får hoppas att AES kan återkomma i en fysisk form, men gärna i en hybridvariant – så att den som vill kan följa mötet på distans.



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

Man berättade också om en intressant studie som identifierat riskfaktorer för psykiatriska biverkningar av anti-epileptiska läkemedel, däribland pågående missbruk, ångestsjukdom och social utsatthet.

EN AVSLUTANDE FORTBILDNINGSKURS
Söndagen bestod som vanligt av en sammanhållen kurs, som är tänkt att hålla fortbildningsnivå. I år var ämnet framsteg i diagnostik och behandling av epilepsi. Det mest intressanta ämnet var när man egentligen ska göra genetiska tester. Man känner nu till över 850 genvarianter som ökar risken för epilepsi, men problemet är att varje genvariant ger en ganska liten riskökning. Enligt föreläsaren ger epilepsipaneler träffar i omkring 15 procent av en blandad epilepsikohort – och trettio av de mest kända generna står för den absoluta majo-

det finns gott om bevis för att immunterapi fungerar väl för faciobrachiodystonia anfall som orsakas av LGI-antikroppar, men mindre bevis för att det fungerar vid vanlig fokal epilepsi där man finner antikroppar utan andra tecken på encefalit. Vad gäller klinisk handläggning rekommenderades användning av APE-score (nu finns APE2, Dupey et al). Vid hög poäng finns hög chans för träff på antikroppar.

PERSONLIGA REFLEKTIONER

AES är normalt ett gigantiskt möte och i digital form verkade det nästan ännu