



AES 2022

Nashville 2–6 december

Den 2–6 december arrangerades det Amerikanska epilepsisällskapets årliga kongress AES i Nashville, Tennessee. **Johan Zelano**, överläkare vid Sahlgrenska universitetssjukhuset, var på plats och rapporterar.

"Music city" – Nashville, Tennessee – gör skäl för sitt smeknamn. Vid årets amerikanska epilepsimöte åstadkom högtalare på hotell, konferenscenter och närliggande restauranger en närmast konstant ljudkuliss av countrymusik. På lunchborden fanns utlagda noter och dekorationsgitarrer.

SEMIOLOGI VID TEMPORALA EPILEPSIANFALL

De stora sessionerna var som vanligt professionella. Presidentsymposiet handlade om semiologins neurobiologiska grund och inleddes med en historisk beskrivning av tempo-

rallobsepilepsi, inklusive Hughlings Jacksons beskrivning av sin patient Dr Z och dennes "dreamy state". Därefter beskrev professor Hal Blumenfeld från Yale University aktuell nätverksförståelse av temporala anfall. Först visades videofilmer av anfall där patienten tittade sig omkring, men inte kunde svara eller interagera. Sömnlikt, menade Blumenfeld och påpekade hur nära anatomiskt temporalloben ligger centrala vakenhetsreglerande områden. För nästan 20 år sedan visade han och andra att vid anfall hämmas vakenhetsstimulerande inflytande till cortex genom spridning av temporal anfallsaktivitet. På funktionell avbildning fick publiken sedan se iktalt ökat blodflöde i temporalloben och samtidigt minskat blodflöde i frontala och parietala cortex. Parallellt fanns EEG-bevis: iktal EEG-aktivitet temporalt och förlångsammad aktivitet frontalt och parietalt. Prekliniskt har man dessutom kartlagt hur det fungerar på nätverks- och transmittornivå. Den som alltså tvivlade övertygades av in vivo elektrofysiologi på rätta under anfall.

Semiologi hos råttor är mer svårbedömt än hos människor, men med lite god vilja kunde publiken nog föreställa sig ett dreamy state även på de filmer som följde av en råtta med temporallobsanfall som slutade utforska sin bur. Med DBS i thalamus botades råttan och betedde sig som vanligt under anfall. Teorin är att DBS kan hindra den vakenhetssänkande spridningen av anfallsaktivitet och nu pågår en tidig humanstudie i ett konsortium bestående av Yale University, Stanford University, Harvard University och Dartmouth College. Man försöker bygga ett responsivt system, med ökad stimulering vid ökad spridning. Utöver intracerebrala elektroder ska sensorer på "wearables" som klockor eller tröjor avgöra om personen kan medverka eller inte.



Hon visade intressanta exempel på hur stora variationer det är mellan provare, sjukhus och länder i vad som anses vara anfall och hur läkemedelsindustrin behöver arbeta mer med harmonisering för att vara säkra på att det verkligen är anfall provarna utvärderar.

Semiologi berördes förstås på fler sessioner. I Frankrike hade en grupp använt stereo-EEG för att kartlägga olika fokala motoriska anfall från prefrontala areor och visade exempel på anfall med bilaterala distala stereotypier som lätt kan förväxlas med funktionella anfall. I ett annat föredrag talade Jackie French, en ledande amerikansk läkare inom kliniska prövningar, om hur viktig semiologi är vid läkemedelsstudier. Hon visade intressanta exempel på hur stora variationer det är mellan provare, sjukhus och länder i vad som anses vara anfall och hur läkemedelsindustrin behöver arbeta mer med harmonisering för att vara säkra på att det verkligen är anfall provarna utvärderar.

EPILEPSI OCH REPRODUKTIV HÄLSA

Mindre upplyftande var ett helt symposium som ägnades åt utslaget om aborter från amerikanska Högsta domstolen och dess betydelse för reproduktiv hälsa inom epilepsi. Allt som rör graviditet, från riskinformation om antiepileptika till preventivmedelsrådgivning och genetisk rådgivning i familjer med ärftliga epilepsiformer har nu fått en annan skärpa i delar av USA. Ämnet berörde uppenbarligen många av föreläsarna djupt. Nedslående redogjordes också för studier som funnit att graviditetsrådgivning till kvinnor i USA är "too little, too late". Patientmissuppfattningar som framkommit i enkäter var till exempelvis att många inte förstått att det kan finnas läkemedelsinteraktioner med p-piller och att en

liten, men inte obetydlig, andel patienter hade uppfattningen att antiepileptika i sig själva förhindrade graviditet.

LÄKEMEDELSRESISTENT EPILEPSI

Epilepsy therapies symposium handlade om läkemedelsresistent epilepsi. ILAE:s uppdaterade klassifikation av fokala kortikala dysplasier beskrevs, liksom kliniska erfarenheter av nyare läkemedel som cenobamat. Sedan visades intressant preklinisk forskning om Dravets syndrom, exempelvis en ny antisense-oligonukleotid som drastiskt ökar överlevnaden av möss med SCN1A-mutation: 33 av 34 möss (97 procent) överlevde observationstiden om 90 dagar, mot normala 23 procent. Denna oligonukleotid reglerar uttrycket av SCN1A och är nu i klinisk prövning. Symposiet rymde också en genomgång av minimiinvasiva epilepsikirurgiska tekniker, med fina bilder av MR-sekvenser av temperaturförändringar vid ablationer. De minimiinvasiva teknikerna tros utvidga skaran patienter som kan bli aktuella för epilepsikirurgi. När stereo-EEG parallellt ger en bättre förståelse av nätverk bakom anfall finns förhoppning om en kraftfull kombination. En föreläsare använde tuberös skleros eller multipla kavernom som exempel på tillstånd där det finns många potentiella anfallsorsakande lesioner, men epilepsikirurgi hittills varit svårt. I en fallserie hade man inlett epilepsikirurgisk utredning av över tjugo sådana fall med stereotypa anfall, men endast kunnat bli tillräckligt säkra på var anfallen började för att kunna genomföra kirurgi hos två. Hos dessa blev effekten god.

Läkemedelsresistens var temat också på en session om idiopatiska generaliserade epilepsier. Flera riskfaktorer för läkemedelsresistens är kända, exempelvis katamenial distribution. Oavsett när i menscykeln anfallsförsämring inträder innebär en dylik periodicitet att risken för läkemedelsresistens är trefaldigt högre. En forskargrupp hade kommit långt i att finna EEG-markörer för läkemedelsresistens och olika riskkalkylatorer är under utveckling. Samtidigt uttryckte flera föreläsare tveksamhet kring klinisk användbarhet. Vill man veta att man har stor risk för svårbehandlad epilepsi och hur påverkas handläggning av att läkaren har den uppfattningen? Svårigheten i att använda retrospektiva data för att bygga modeller berördes också.

PRECISIONSMEDICIN

Söndagen ägnades som vanligt åt den "årliga kursen"; tema i år var precisionsmedicin. En mamma som också var geriatriker berättade om upplevelsen av att få sin sons genetiska diagnos vid utredning av infantil spasm och hade viktiga budskap om hur man inte bör lämna sådana besked. Därpå följde föredrag om genetisk testning utifrån hur, när, vem och varför. Möjligen var föredragen om hur – alltså vilka testmetoder som används – lite daterade, eller så sekvenserar vi i Sverige väldigt mycket. Över 23.000 genvarianter finns nu rapporterade som möjligen sjukdomsorsakande inom epilepsi. Det påpekades också att man inte helt kan slå sig till ro med helgenomsekvensering, eftersom den inte hittar alla genetiska epilepsier. Till undantagen hör mitokondriella tillstånd, ringkromosom 20 och flera myoklonusepilepsier.

När och vem som bör testas är fortfarande inte helt klart inom vuxensjukvård. En föreläsare argumenterade för att



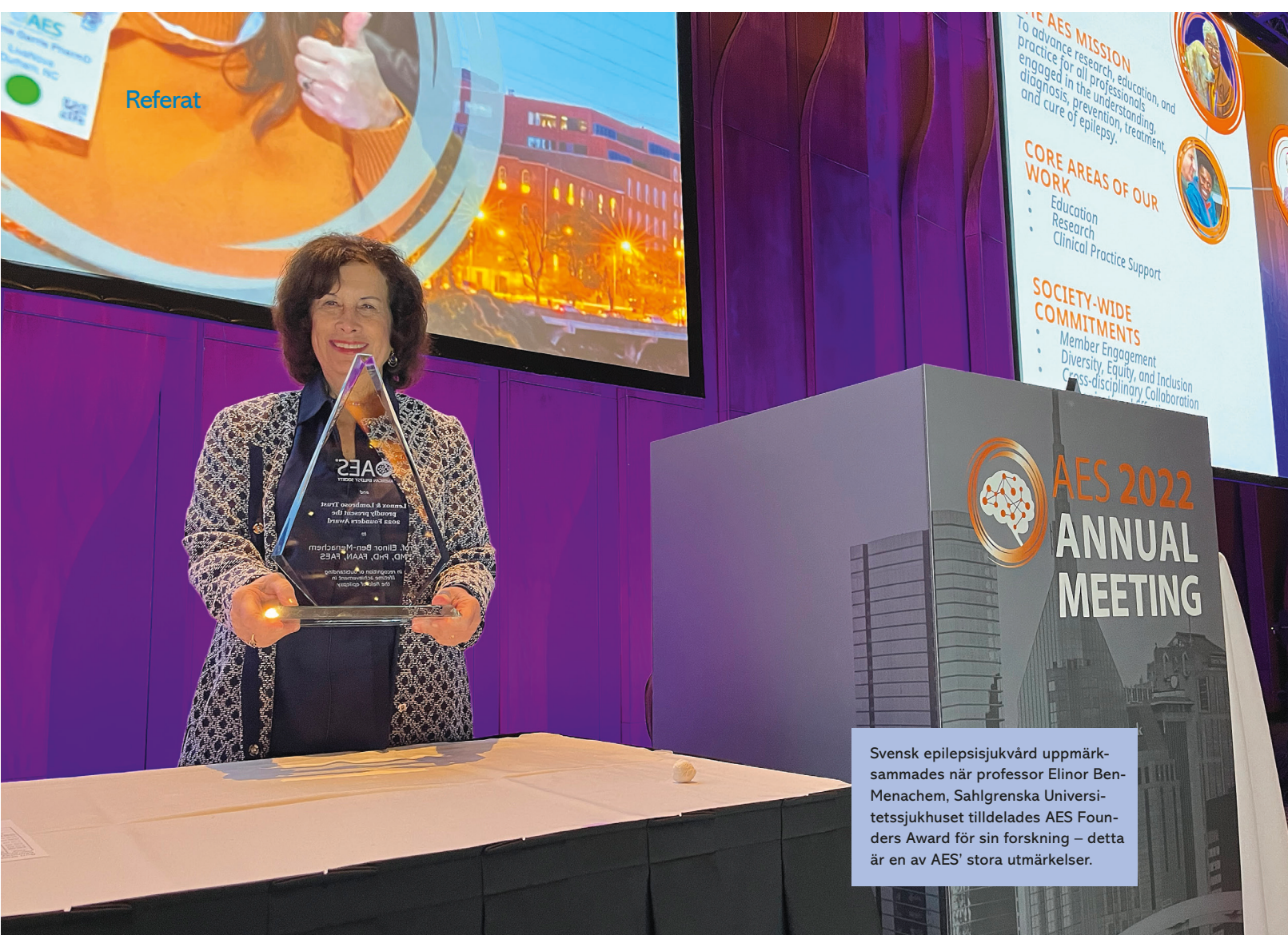
vuxna med intellektuell funktionsnedsättning skulle kunna vara en lämplig grupp att göra mer tester på, andelen positiva svar låg i vissa serier upp emot 30 procent. Genom handuppräknning påvisades sedan en stor variation i andelen amerikanska neurologer som skickar remiss för genetisk rådgivning och hur denna sedan genomförs. Den svenska modellen med kliniska genetiker var det föreläsaren förespråkade – men egenavgifter och begränsningar i försäkringar är vanliga hinder. Avslutningsvis rekapitulerade man skälen till genetisk testning: Slut på diagnostiskt letande, genetisk rådgivning, skraddarsydd behandling och kontakt med sjukdomsspecifika organisationer. Genomgångar som gjorts av de gentester som beställts visar att en betydande andel resulterar i justerad epilepsibehandling (se exempelvis McKnight et al, JAMA Neurology 2022), men det är lite mer tveksamt hur ofta detta leder till klinisk förbättring. Slutligen gavs en översikt av pågående kliniska prövningar med genterapi för epilepsi. I dag pågår omkring fyrtio registrerade sådana, varav 16 för Dravets syndrom, något färre för KCNQ2 och därefter enstaka för andra epilepsiformer.

TILLÄMPAD FARMAKOGENETIK

Efter gendiagnostik och terapi blev det tillämpad farmakogenetik. Det enda gentestet som verkligen har slagit igenom som styrande i epilepsibehandling är HLA-B*1502 för karbamazepin och dess släktingar, men det finns egentligen fyra tester som har klinisk validerad effekt: CYP2C9, CYP2C19, HLA-B*1502 och HLA-A*3101. Den något frustrerade föreläsaren betonade att man från hans enhet gjort flera försök att sätta upp ovanstående farmakogenetiska tester, men att det varit väldigt lite intresse från epilepsiläkare att sedan använda dem.

Epilepsibehandling hos onkologiska patienter var uppenbarligen aktuellt. En föreläsare diskuterade svårigheterna med att väga effekt mot biverkningar vid hjärntumörer. Å ena sidan kan patienter vilja undvika biverkningar som hindrar livskvalitet under återstående livslängd, å andra sidan kan många absolut vilja undvika anfall och påminnelse om grundsjukdomen. Att lyssna på patienten var rådet. Man påminde också om att strålbehandling och temozolomid ofta minskar anfall, så det kan finnas möjlighet att minskad antiepileptisk behandling titrerats fram mellan diagnos och tumörbehandling om patienten har biverkningar. Ytterligare en aspekt som föreläsaren upplevde ofta kunde förbises av neurologer är att många läkemedelsprövningar inom onkologi har enzyminducerande läkemedel som exklusionskriterium, så kan sådana undvikas är det bra.

Det onkologiska temat återkom på ett seminarium om epileptiska anfall vid nya immunterapier för cancer. Talare från Mayo Clinic, Johns Hopkins University och Yale University beskrev först principerna för immuncheckpointhämmare och CAR T-celler. Båda har encefalit och epileptiska anfall som biverkningar. I en genomgång av 1.800 fall var det 1,5 procent som hade neurologiska biverkningar, varav de flesta var muskel- eller nervproblem. Av CNS-biverkningar var huvudvärk vanligast, men encefalit förekom inklusive anfall. Komplexiteten ligger i att man gärna vill diagnostisera en potentiellt dödlig CNS-biverkan tidigt, men



Svensk epilepsisjukvård uppmärksammades när professor Elinor Ben-Menachem, Sahlgrenska Universitetssjukhuset tilldelades AES Founders Award för sin forskning – detta är en av AES' stora utmärkelser.

att reversering av immunterapin också innebär reversering av tumörbehandling. Flera fall visades där man lyckats hindra en immunologisk biverkan, men upptäckt tumörrecidiv en tid därefter.

SESSIONER INOM SNÄVARE OMRÅDEN

Special Interest Groups är små tematiska sessioner som erbjuder fördjupning inom snävt fält. På den om status epilepticus visades en registerstudie som hittat en halv miljon vårdtillfällen för status epilepticus sedan 2010 i USA. Forskargruppen hade också funnit att andelen av alla vårdtillfällen som hade denna diagnos ökat under studieperioden. Professor Eugen Trinka från Österrike som gjort populationsbaserade epidemiologiska studier i Europa undrade i frågestunden vad detta egentligen betydde och påpekade att definitionen av status epilepticus ändrats under den aktuella studietiden. Andra ämnen som avhandlades var ketogen kost eller neurostimulering vid status epilepticus. Tyvärr finns bara icke-kontrollerade studier, vilka ju ofta är uppmuntrande; exempelvis hade en litteraturgenomgång funnit att över 70 procent botades från status epilepticus av ketogen kost på IVA. Problemet är att utan kontrollgrupp är det svårt att veta hur många som skulle blivit bra ändå – i de flesta studier inleddes kostbehandling när patienten lades in på IVA, vilket ofta sammanföll med narkosmedel och mer antiepileptika. Mer forskning behövs.

På Special Interest Groups-sessionen om poststrokeepilepsi diskuterades om trombolys eller trombektomi ökar eller minskar

risken för epilepsi. Tidiga studier var motstridiga, men nu talar allt mer för att det är slutinfarktvolym som är den avgörande riskfaktorn, vilket skulle innebära att revaskularisering kan vara ett sätt att minska risken. Ett annat spännande föredrag handlade om mikroRNA och poststrokeepilepsi. MikroRNA är korta RNA som binder till mRNA, som då bryts ner istället för att translateras. Två mikroRNA har man funnit i lägre nivåer hos patienter som fått epilepsi efter hjärnblödning och intressant nog är de mRNA som regleras inblandade i mekanismer (mTOR och glutamattransport) man observerat i djurmodeller av posttraumatisk epilepsi. Några andra intressanta nedslag bland småsymposierna var att Jakob Christensen från Århus berättade om ett nordiskt samarbete om födelsevikt och moderns antiepileptikaanvändning och att forskare i Melbourne rapporterade om genetiska studier i en databas med över 12.000 patienter. Just nu studerade man risken för SUDEP vid olika genetiska epilepsier.

FIN UTMÄRKELSE TILL ELINOR BEN-MENACHEM

Vid det stora Merrit Putnam-symposiet uppmärksammades svensk epilepsisjukvård när professor Elinor Ben-Menachem tilldelades AES Founders Award – en av AES' stora utmärkelser – för sin forskning vid Sahlgrenska Universitetssjukhuset.

På själva symposiet berättade en fransk grupp från Marseille om sin virtuella epilepsipatient, som ska kunna användas för att simulera utfall av epilepsikirurgi. Bakom metoden ligger kvantitativa metoder för att beskriva det epileptogena

nätverket – ofta spektrumanalyser av stereo-EEG. Den säkert förenklade förklaringen var att man jämför EEG-signaler och mäter hur lång tid det tar innan en förändring i en elektrod dyker upp i en annan. Med färgkoder kan man sedan visuellt beskriva det epileptogena nätverket. Användningen har hittills mest varit forskning och man har kartlagt hur nätverk ser ut kring olika kortikala avvikelser, men genom den virtuella patienten kan man nu gissa ungefär hur utbredningen av det epileptogena nätverket ser ut. Valideringsstudier pågår. Hos personer som inte blivit anfallsfria efter kirurgi har man kunnat visa att delar av den epileptogena zonen förbisätts vid antingen stereo-EEG-utredning eller senare kirurgi. Just nu pågår en klinisk prövning av den virtuella patienten i planering av epilepsikirurgiska utredningar.

Symposiet avslutades med en föreläsning om hur artificiell intelligens (AI) kan bistå med bildanalys, ett exempel var att en AI-modell varit bättre än radiologer på att hitta mesial skleros.



En större närvaro av patientorganisationer känns typiskt amerikanskt, men också prekliniska forskare är mer synliga på AES och man kan snubbla över spännande experimentell forskning.

AMERIKANSKA KONGRESSER ANNORLUNDA ÄN EUROPEISKA

Det amerikanska epilepsimötet är lite annorlunda mot ILAE:s europeiska eller internationella möte. En större närvaro av patientorganisationer känns typiskt amerikanskt, men också prekliniska forskare är mer synliga på AES och man kan snubbla över spännande experimentell forskning. Plötsligt fann jag mig på ett mikrogliasymposium och fick se mikroskopibilder in vivo på hur mikroglia hela tiden rör sig i hjärnan. Föreläsaren visade sedan att de särskilt rörde sig mot regioner med hög glutamatfrisättning, som vid epileptiska anfall. Att slå ut 70 procent av mikroglia hindrar inte rättor från att utveckla experimentell epilepsi, men att förlama alla mikroglia gav rättorna mycket stor benägenhet för epilepsi – både spontant och experimentellt. Så frågan är om celltypen inte har någon sorts skyddande effekt. Fortsättning lär följa.

Sista dagen på AES brukar vara lite halvbra, om man inte köpt biljett till någon av de betalkurser som finns på eftermiddagen. Många sessioner kan ha föreläsare som behöver hasta iväg och gles publik. Under dessa tuffa förutsättningar levererades ett mycket intressant translationellt symposium om epilepsi och åldrande. Inledningsvis beskrevs paradoxen att i en tid när befolkningen blir äldre och får epilepsi sent i



Arrangörerna lyckades ovanligt bra med att varva fortbildning fokuserad på klinisk handläggning med hänförande translationell forskning.

livet, då blir försöksdjuren allt yngre. PubMed visar att preklinisk epilepsiforskning vridits ganska kraftigt mot pediatrik det senaste decenniet. På ett sätt är det inte så konstigt; i takt med ökad genetisk förståelse av flera barnepilepsier har man skapat musmodeller av just dessa. Men motsvarande utveckling behövs också för äldre patientgrupper, menade föreläsaren och visade sedan djurmodellstudier av Alzheimers sjukdom orsakad av presenilinmutationer. Sådana mutationer ger hos människa ganska tidig debut av Alzheimer och har epilepsi i sin fenotyp. Hos möss hade man nu visat selektiv effekt av olika antiepileptiska läkemedel, exempelvis tog levetiracetam i mycket låg dos helt bort epileptiform EEG-aktivitet hos möss med en viss presenilin-2- men inte presenilin-1-mutation. Nästa föredrag från Mayo Clinic handlade om autoimmuna encefaliter hos äldre. Särskilt intressant var budskapet att man i flera fall av LGI-encefalit inte sett de tydliga facio-brachio-dystona anfall som anses patognomona hos yngre, utan istället korta toniska anfall i benen som kliniskt gett droppattacker. Ledtråden till diagnosen hade varit hyperintensitet i basala ganglierna på T1 MR-bilder, vilket sedan bekräftats med höga antikroppstitrar och behandlingssvar.

Sessionen avslutades med att Patrick Kwan från Australien berättade om sin långtidsuppföljning av personer med epilepsi som diagnostiserats i Glasgow. Kohorten är berömd (sök på Kwan och Brodie) och har följts under lång tid. En observation som lyftes fram var att väldigt få äldre byter läkemedel på grund av biverkningar och frågan är om detta kan spegla sviktande epilepsisjukvård. Kwan återvände sedan till presenilinnössen och diskuterade resultaten av en studie förra året där levetiracetam vid Alzheimers sjukdom gav viss kognitiv förbättring hos personer med interiktal epileptiform aktivitet. Det rörde sig om en liten effekt som man fann först i en efteranalys, så det är något tidigt att dra allt för stora växlar på just den observationen. Konceptuellt är idén med genetisk vägledning i val av antiepileptika dock högintressant.

AES 2022 var sammantaget väldigt bra. Arrangörerna lyckades ovanligt bra med att varva fortbildning fokuserad på klinisk handläggning med hänförande translationell forskning. Nästa chans att besöka AES har man i Orlando, Florida, i december 2023.



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