

Epilepsi



Webbinarium 14 nov 2017 kl 13.30-14.45

Nationellt Kompetenscentrum Anhöriga

Staffan Lundberg

Barnneurolog

Akademiska barnsjukhuset, Uppsala

Program under en timme

- Vad är epilepsi?
- Hur och varför uppkommer epilepsi?
- Vilka anfallstyper finns det?
- Hur behandlas eller lindras epilepsi?
- Lite om epilepsimedicinerna.



Epilepsi

Från grekiskan – ”anfall”

Fallande-sjuka eller -sot

Magiskt/religiöst – ”the sacred disease”

Många kända personer:

Heliga Birgitta, Jeanne d’ Arc,

Napoleon, Alexander den Store,

Julius Caesar, Lenin,

Dostojevski, Lewis Carroll,

Händel, Molière, Nobel, Sokrates,

Neil Young, Prince,

Vincent van Gogh,

Jan Boklöv, Florence Griffith Joyner

m.fl.

Epilepsi innebär:

- ✓ Ett *symptom* på att hjärnan inte mår bra
- ✓ En obalans eller skadad funktion av hjärncellerna (neuronen) och/eller stödjecellerna (gliaceller)
- ✓ Att cellerna blir instabila, signalerar inadekvat
- ✓ Anfall av flera typer
- ✓ En oförutsägbar livssituation

Därför uppkommer epilepsi

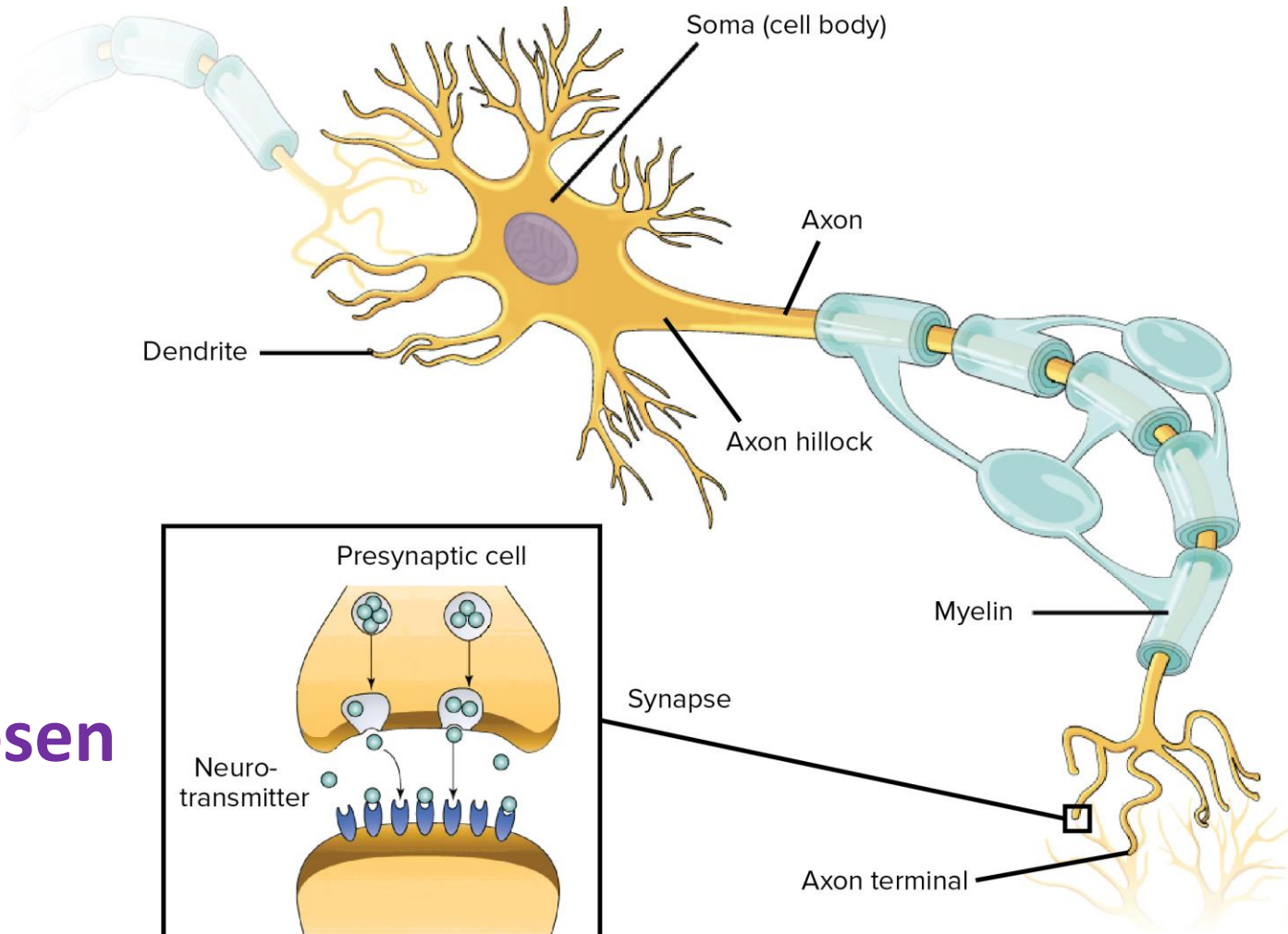
• Medfödd

- Genetisk avvikelse
 - Ärftlig
 - Nymutation
- Fostret
 - Infekteras av virus
 - Drabbas av syrebrist
 - Andra ”miljöfaktorer”, gifter, tungmetaller

• Förvärvad

- ”Engångsskada”: syrebrist, infektion, trauma, tumör
- Fortskridande, progressiv hjärnsjukdom
 - Inlagringssjukdom
 - Metabol sjukdom
 - Enzymbrist/defekt
 - Energibrist (mitokondriell sjukdom, glukotransportdefekt)

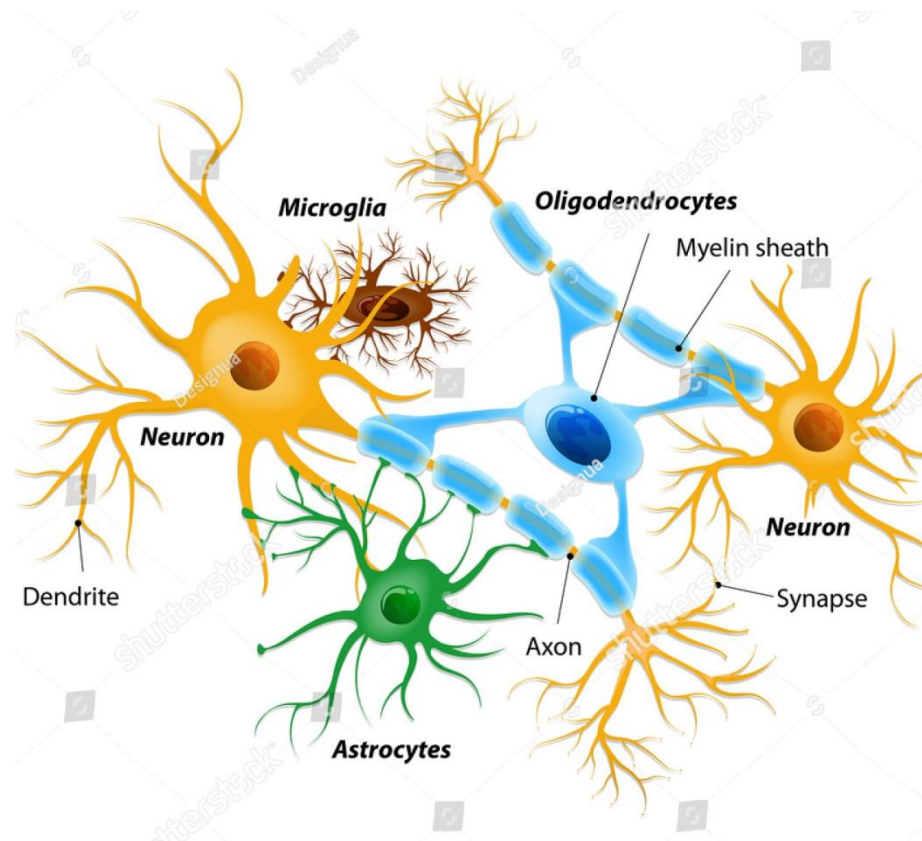
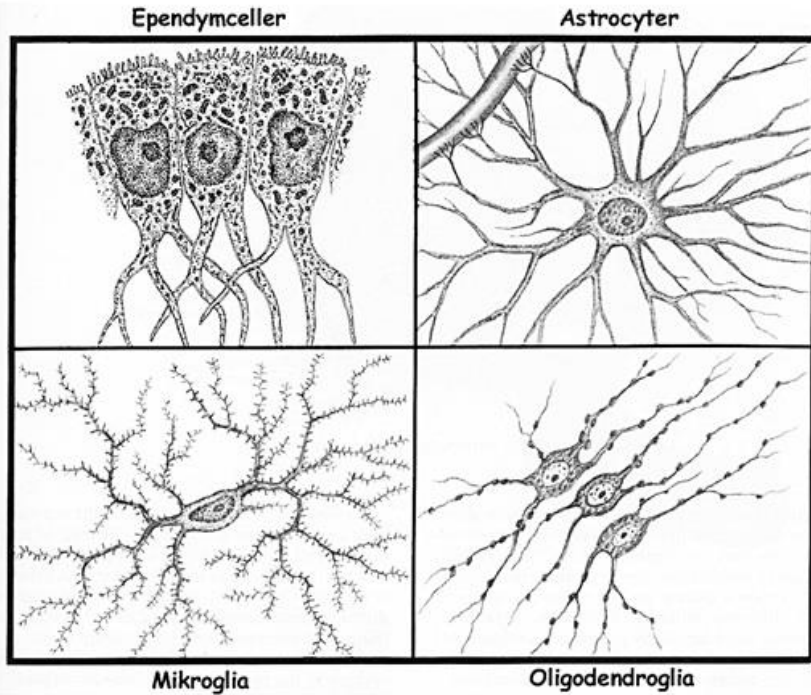
Nervenzellen, neuronet



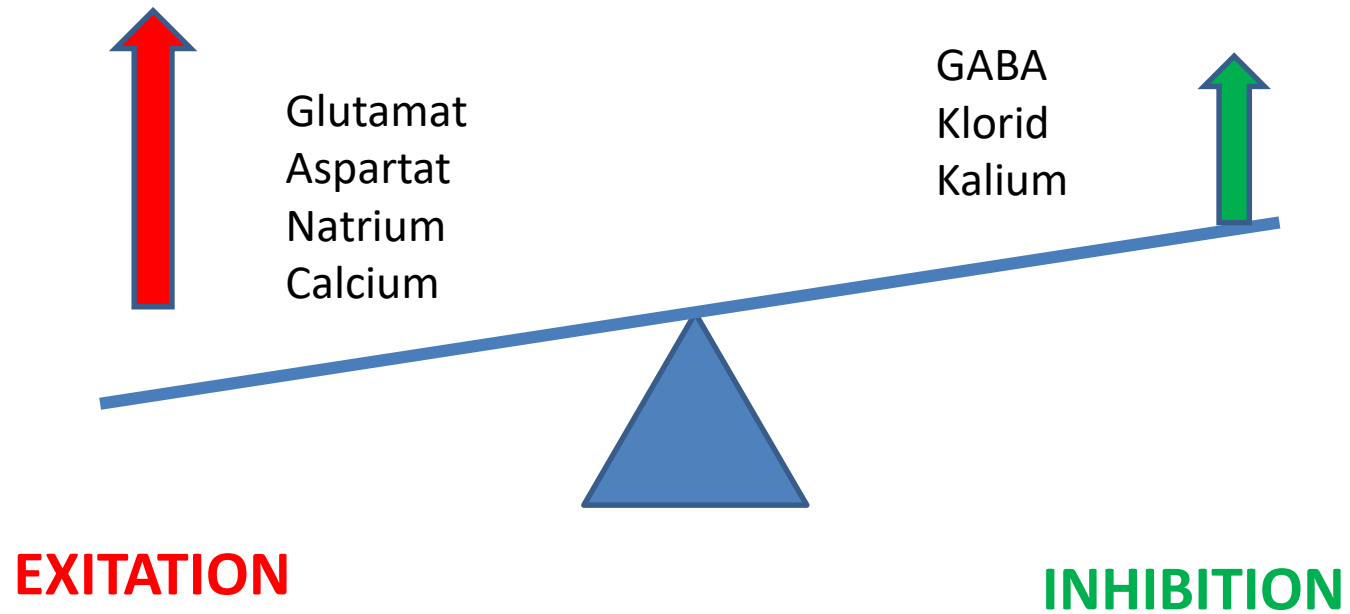
Synapsen

Stödjeceller

Gliaceller



Neuroexitoriska balansen



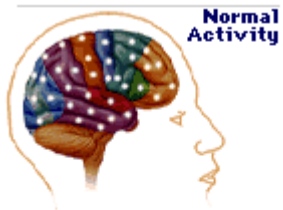


Partial seizure

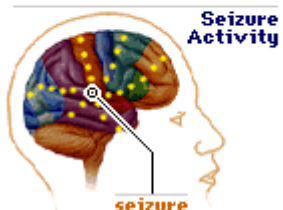


Generalized seizure

dreamstime.com



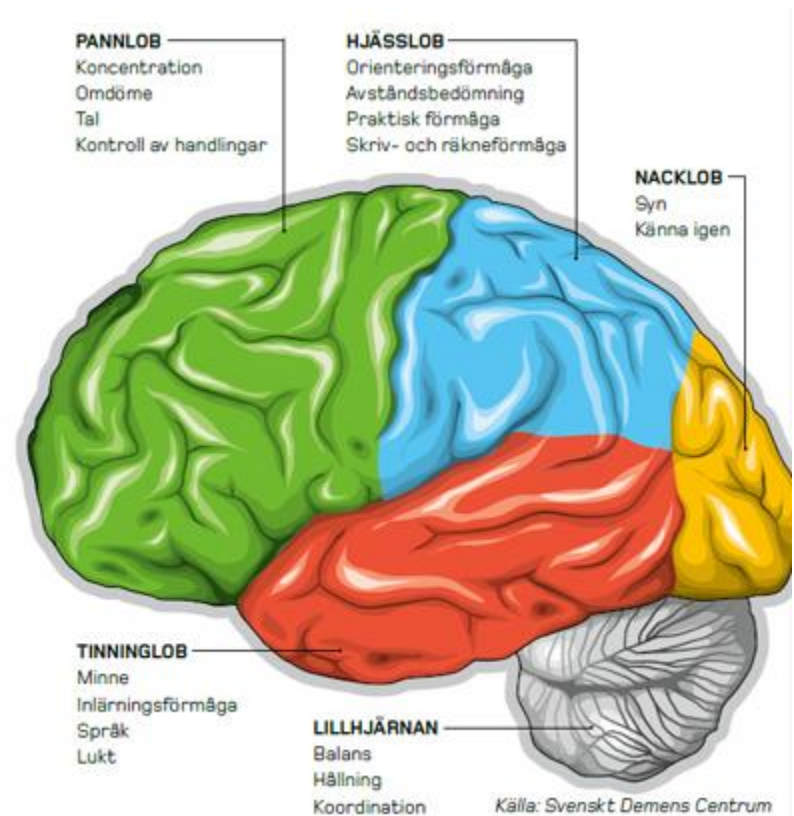
Normal Activity



Seizure Activity

@UPHS

seizure discharge focus, partial seizure



Klassificering samt några begrepp

- Strukturell / metabol epilepsi
- Genetisk epilepsi
- Epilepsi av okänd orsak
- Godartad epilepsi under barndomen
- Inflammatorisk /immunmedierad epilepsi
- Epileptisk encefalopati
 - Epilepsin är en följd av generellt störd hjärnfunktion
 - Sällan övergående
 - Ex. Infantila spasmer/West, Lennox-Gastaut, Dravet, Doose, Ohtahara syndrom

Anfallstyper

Generaliserade

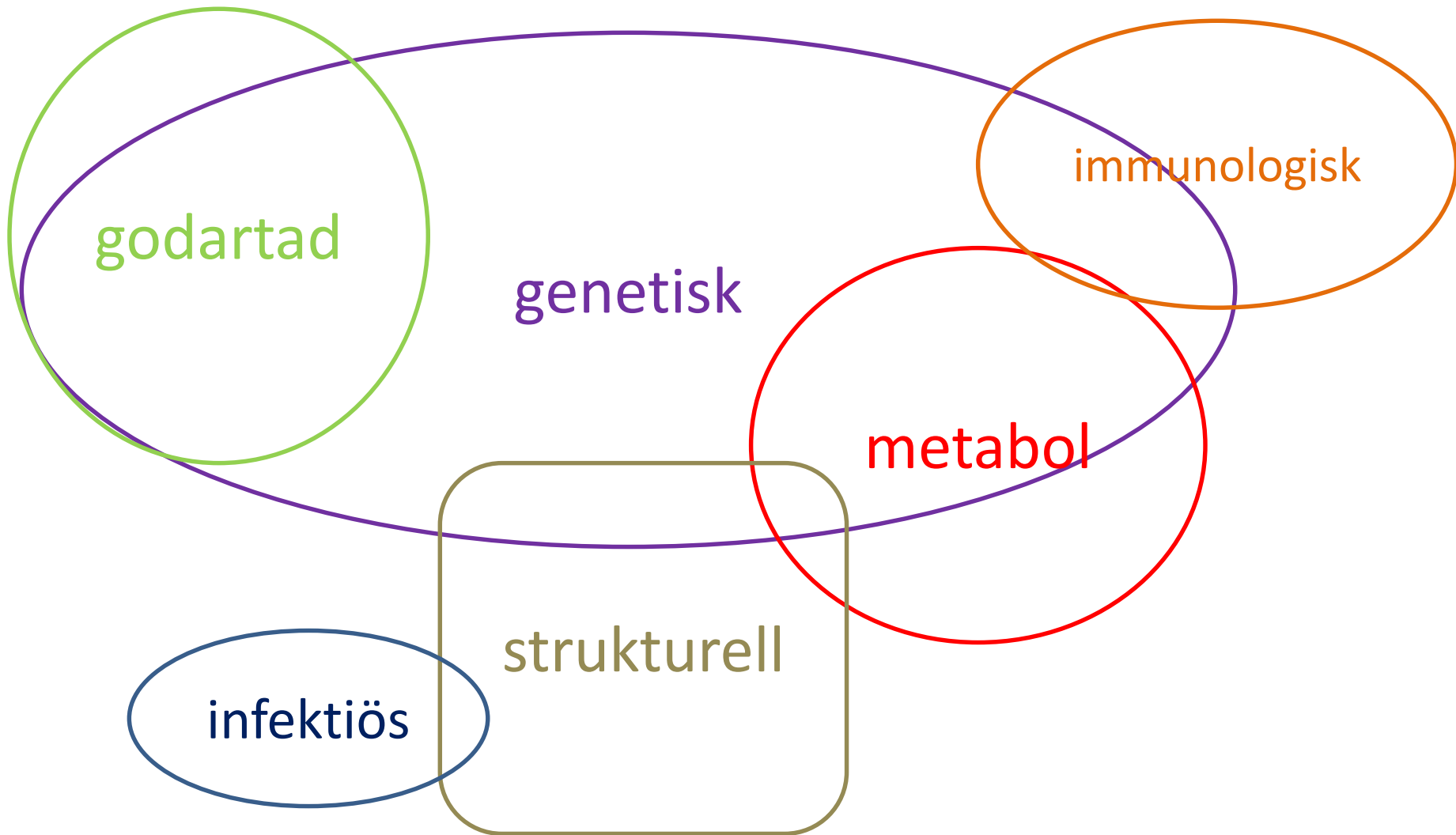
- Tonisk-kloniska (grand mal)
- Kloniska
- Toniska (droppattacker)
- Atoniska (droppattacker)
- Absener
- Myoklona anfall
- "Skrattanfall" (gelastic)

Epileptiska (infantila) spasmer

Fokala anfall

- Medvetandepåverkan eller inte
- Motoriska symptom
- Sensoriska symptom
 - Känsel, hörsel, syn, smak och lukt
- Autonoma symptom
- Psykiska, kognitiva symptom

Ett försök till att relatera begreppen till varandra...



godartad

genetisk

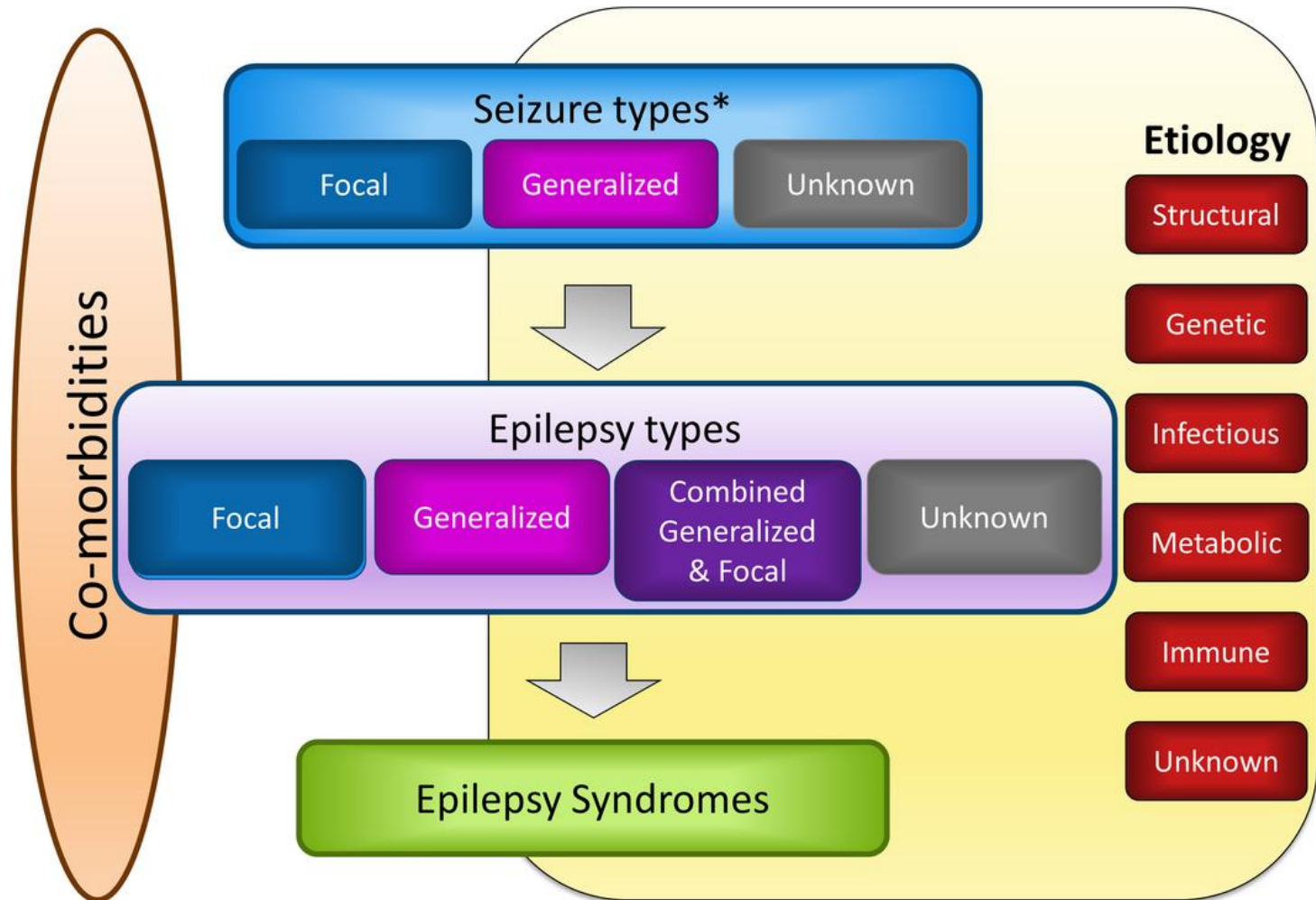
immunologisk

metabol

strukturell

infektiös

ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology



Epilepsia

8 MAR 2017 DOI: 10.1111/epi.13709

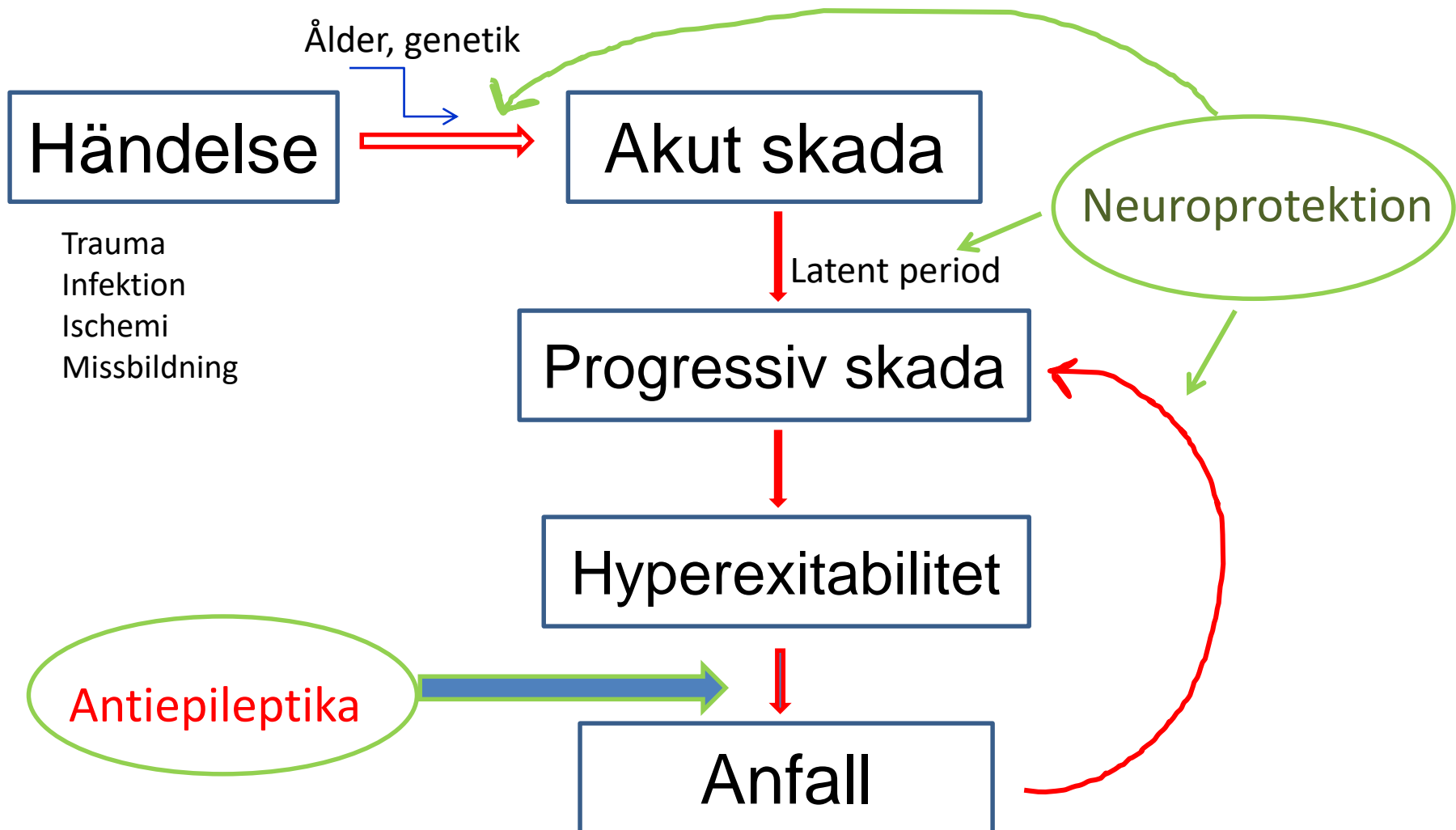
<http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/epi.13709/full#epi13709-fig-0001>

Vad kan utlösa (provocera) anfall? Vad sänker "kramptröskeln"

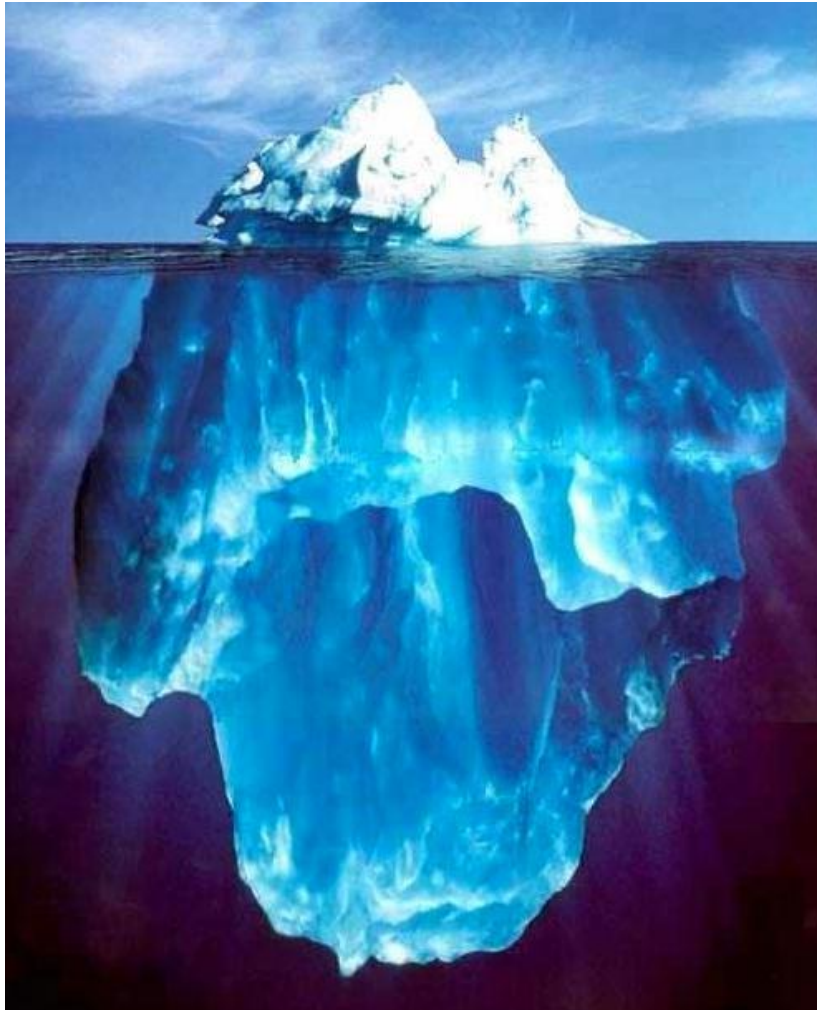
- sömnbrist
- mat & vätskebrist
- infektion med eller utan feber
- stress & oro
- starkt och/eller blinkande ljus
- vissa mediciner
- för lite eller för mycket av epilepsimedicinen

Epileptogenes

= Hur epilepsin utvecklas



Epilepsi – ”Tip of the Iceberg”!



Anfallen

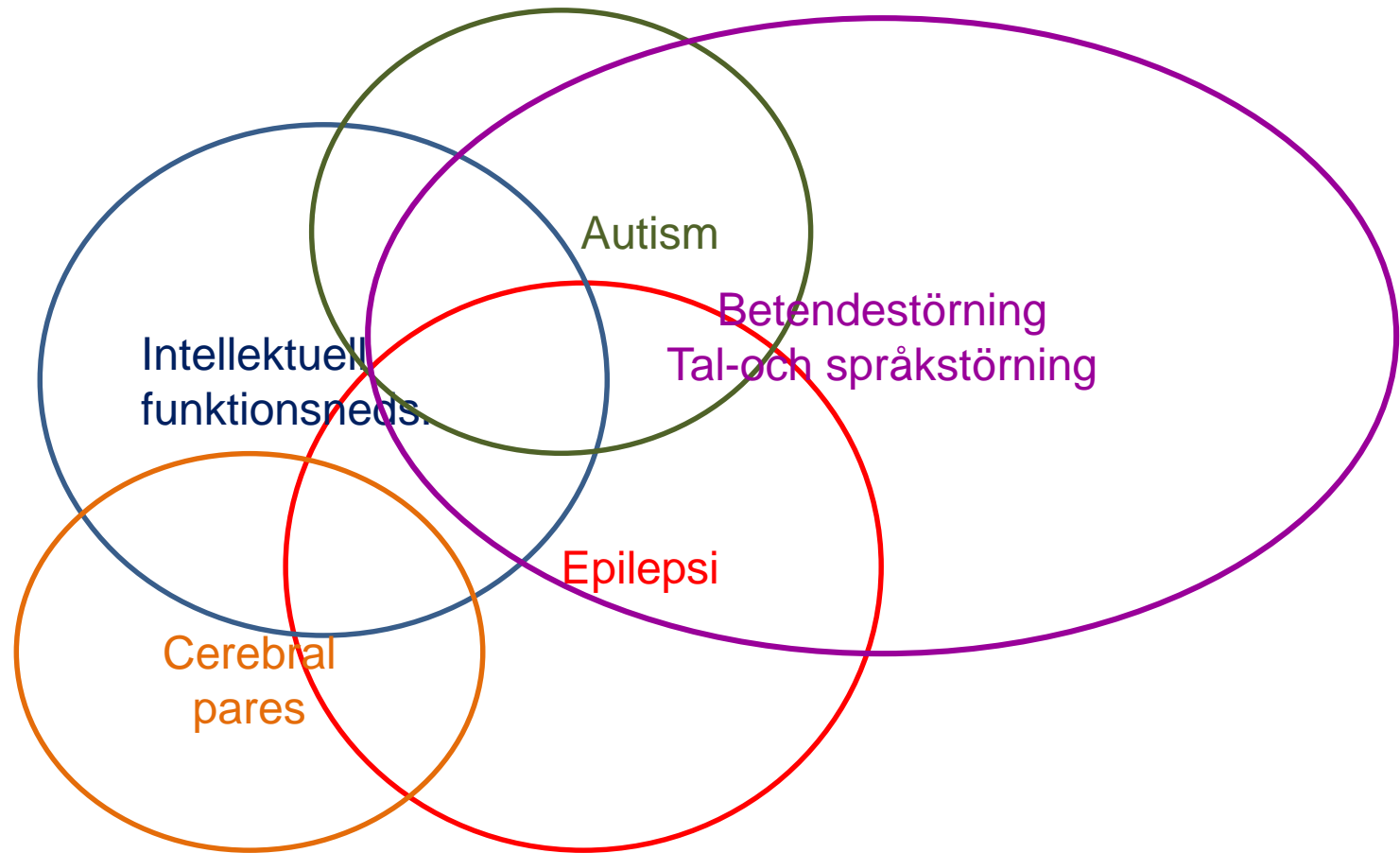
Övriga
problem!

Epilepsi och samsjuklighet (komorbiditet)

- Intellectuell funktionsnedsättning
- Tal- & språkstörning
- Autismspektrum störning
- Beteendestörningar
- Motorisk funktionsnedsättning, fr.a. CP syndrom
- Synpåverkan
- Hörselpåverkan

→ Risk för flerfunktionshinder!

Sammanfattning av samsjuklighet



Utredning av epilepsi i barnåldern

Hur utreder vi?

Epilepsiutredning

Sjukhistoria

EEG

Magnet
kamera

Analyser av blod, urin, hjärnvätska (likvor)

Vid svårbehandlad epilepsi (epilepsikirurgiutredning)

Video-EEG (anfallsregistrering) Dynamisk bilddiagnostik (SPECT, PET),
Neuropsykolog. Genetisk utredning

Anfallsbeskrivning

- Ger ledtrådar till anfallstyp och epilepsisyndrom
- Inte sällan olika anfallstyper hos samma barn
- Vi behöver fråga gång på gång...
- Filmat anfall värdefullt



Hjärnbarken och EEG-elektrodplacering

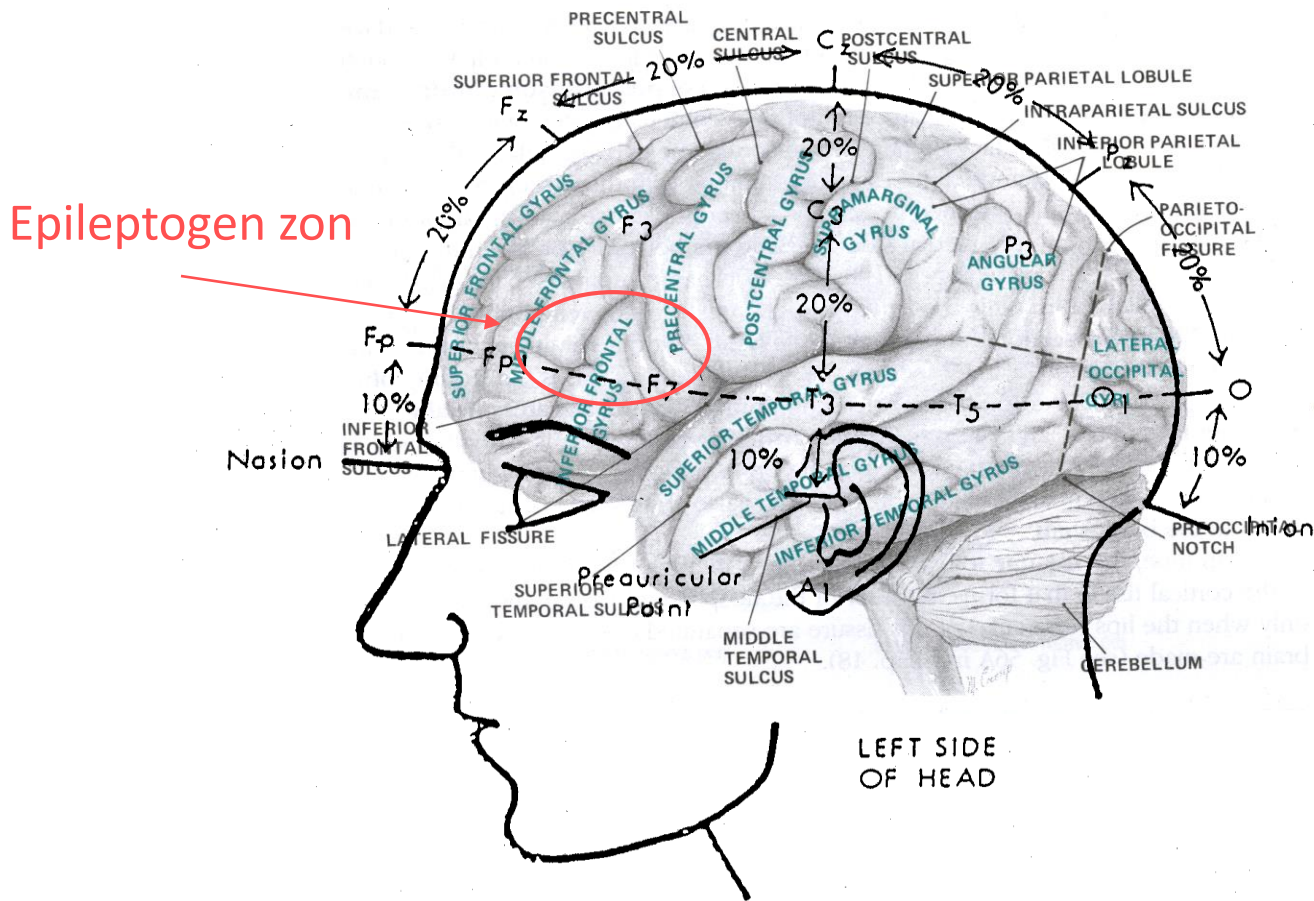




Fig 2. Record video-electroencephalographic evidence outbreak of spike wave complex and poly spike wave complex, about 2.5 Hz, high amplitude, with widespread projection.

Epilepsiteamet

- Tillgänglighet, samarbete, samverkan, trygghet
 - Epilepsisjuksköterska
 - Läkare
 - Neuropsykolog
 - Kurator
 - *Logoped*
 - *Sjukgymnast, arbetsterapeut,*
 - *Barnpsykiater*

Information om epilepsi

- Skrifter

- ”Epilepsiboken”, Svenska Epilepsiförbundet med stöd av Föreningen Margarethahemmet (à 50 kr!)
- ”Epilepsia”, tidskriften (årgång 47!)
- ”Bra att vet om epilepsi” (UCB, gratis). M.fl.

- Internet

- Epilepsiwebben.se
- YouTube, anfalls- och utbildningsvideos
- Handläggningsstöd för barnepilepsi, för professionen
Svensk Neuropediatrik Förenings eller Svenska Ep Sällskapets hemsida
- Och NKA!

BarnEpilepsiregistret - BEpQ

- Startades 2016
 - Bitr.öl Tommy Stödberg, ALBS
- Kvalitetsregister SKL
- Vi är i början...
- Rikskoordinator
 - Ep.ssk Pysse Jonsson, Uppsala



Behandling av epilepsi i barnaåldern

Vad gör jag vid ett epilepsianfall?

- Tar det lugnt! (?)
- Kontrollera/remsa munnen (stoppa inte in något)
- Lägg i framstupa sidoläge
- Larma ambulans - om situationen känns osäker!
- Observera hur barnet ser ut eller känns?
 - Blekt, blått (cyanotiskt)?
 - Ryckningar? Vilka kroppsdelar?
 - Slappt? Kräks?

Vad gör jag sedan ...?

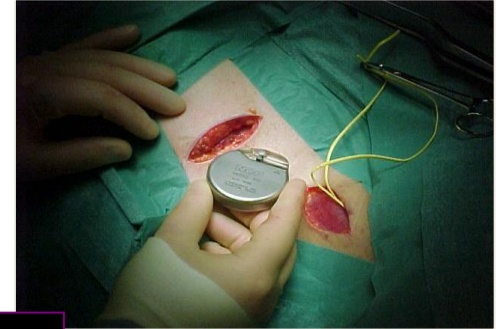
- Tag fram **akutmedicin** om tillgängligt DEMO
 - Buckal lösning Buccolam (midazolam) eller
 - Klysma Stesolid (diazepam) för mindre barn
- Ge medicinen om längre anfall >2 upp till 5 min (individuellt)
- Avvakta effekt 3-5 min, **upprepa** vid behov
- Uppsök sjukhus om bristfällig effekt eller om barnet inte är "som vanligt" eller vid tveksamhet!

Vad finns det för behandlingsmöjligheter?!

- Undvika provocerande faktorer
- Medicin ("antiepileptika", antiepileptic drugs, AED)
- Operation ("epilepsikirurgi")
- Vagusnervstimulering
- Ketogen diet
- (Akupunktur)
- (Psykoterapi)

Behandling inte bara mediciner

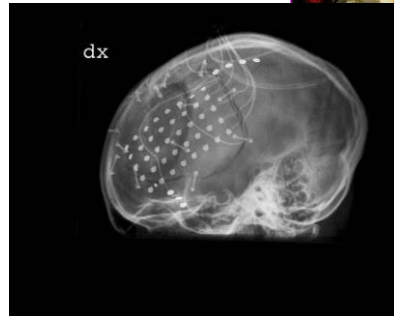
- Vagusnervstimulator (VNS)



- Ketogen kost



- Kirurgi!



Vad skall behandlas/förebyggas?

Anfallen



Ja, oftast! Undantag
godartad epilepsi

EEG't



Ja, i vissa fall!

Epileptogenesisen



Ja, om möjligt
neuroprotektion
Framtiden?

| Release | Substans(er) | Kommersiella namn | Kommentar |
|------------|-------------------------|-------------------------------------|----------------------------|
| 1857 | bromid | | Utgånget! |
| 1912 | fenobarbital | Fenemal | Billigt, vanligt i världen |
| 1937 | fenytoin (⇒fosfenytoin) | Epanutin/Fenantoin/Lehyd. (⇒Pro-Ep) | |
| 1952 | primidon | Mysoline | Fenobarb.analog,licens |
| 1960 | etosuximid | M Suxinitin, K Petnidan | Petnidan: licens |
| 1960-talet | sultiam | Ospolot | Revival -90-talet, licens |
| 1974 | karbamazepin | Hermolepsin/Tegretol/Trimonil | |
| 1975 | klonazepam ⇒ klobazam | Iktorivil ⇒Frisium | Frisium licens |
| 1970-talet | valproat | Absenor/Ergenyl/Orfiril | |
| 1990 ca | vigabatrin | Sabrilix | Tuberös skleros |
| 1992 | lamotrigin | Lamictal, Lamotrigin | |
| 1993 | gabapentin ⇒pregabalin | Neurontin, Gabapentin ⇒Lyrica | Fr.a. smärtterapi |
| 1993 | felbamat | Taloxa | Hematologiska kontr. |
| 1997 | topiramat - tiagabin | Topimax, - Gabitril (utgånget) | |
| 1999 | levetiracetam | Keppra | |
| 2000 | oxkarbazepin | Trileptal | |
| 2006 | zonisamid | Zonegran | |
| 2007 | rufinamid | Inovelon | Lennox-Gastaut syndr |
| 2008 | stiripentol | Diacomit | Dravet syndrom |
| 2009 | lakosamid | Vimpat | |
| 2012 | perampanel | Fycompa | |

Nyaste AED

| Substans | Kommersiellt namn | Indikation | Beredningar | Kommentar |
|---|--|-------------------|---------------------------------------|--|
| Brivaracetam | Briviact (UCB Nordic) | Adj PA > 16 år | T 10-100 mg, lv och po 10 mg/ml | 2-dos 2mg/kgx2 (?) Få interakt. |
| Eslicarbamazepin (karboxyamidderivat) | Zebinix (Eisai) | Adj PA > 18 år | T 800 mg | 1-dos |
| Retigabin | Trobalt (Glaxo-S-K) | Adj PA > 18 år | T 50-400 mg | 2-dos Öppnar K-kanal KCNQ2/3 Biv: pigmentinlag. |
| Cannabidiol, cannabis sativa, CBD-olja* THC< 0,2% | Sativex (Almirall, DK) *(Scandinavian Hemp) | MS- spasmer | Munspray, olja | På gång? LMV Importerad olja: OK med 5 dagars förbrukning |

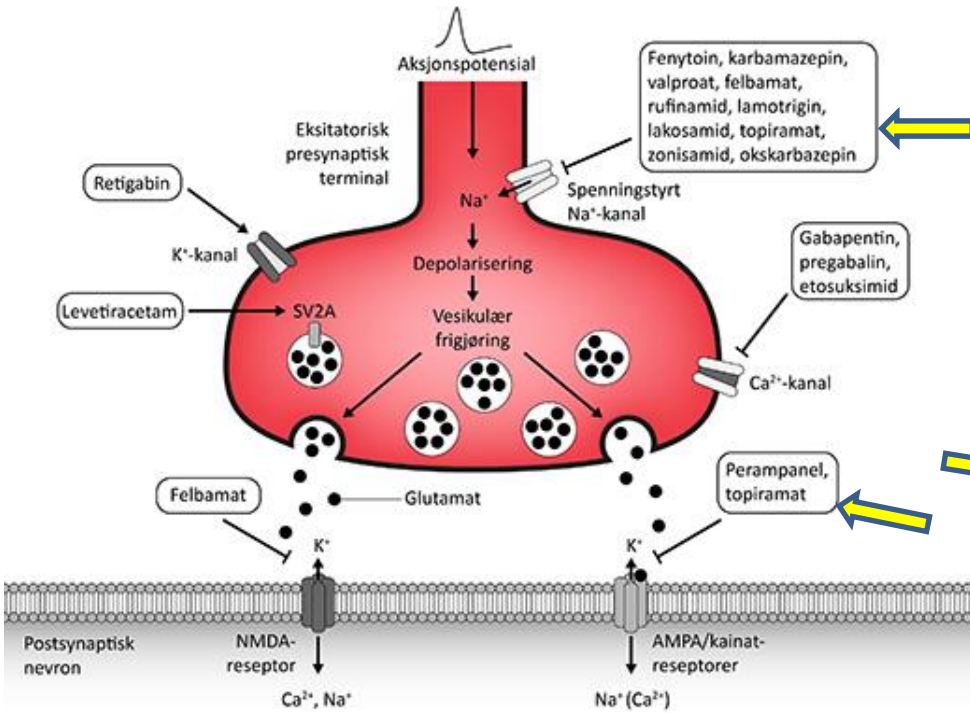
AED verkningsmekanismer

X = säker effekt
O = sannolik effekt

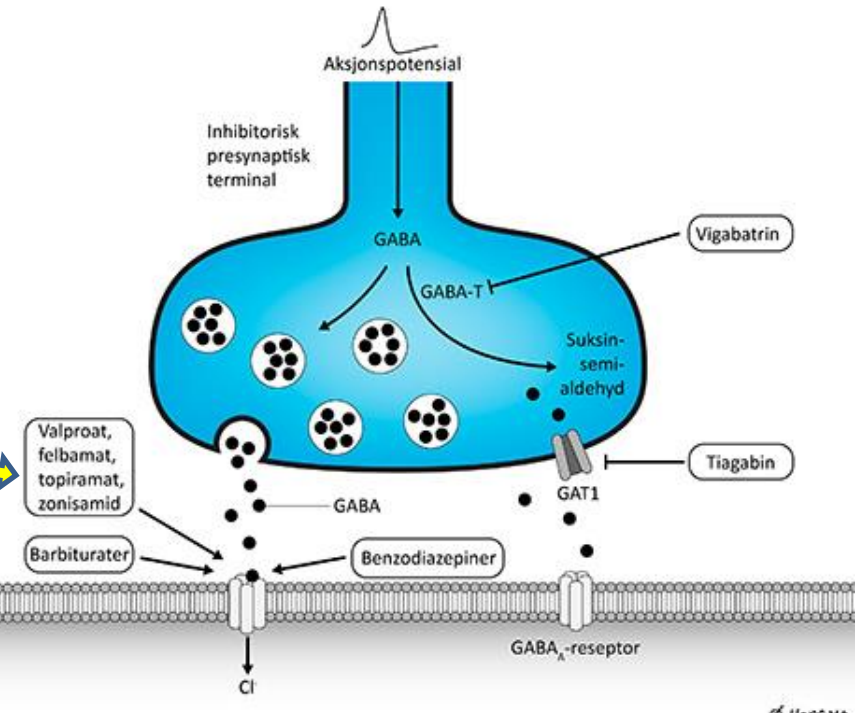
| Substans | NA-kanal blockerare | Ca-kanal blockerare | Ökning av GABA | Blockering av glutamatrec. | Andra mek. |
|------------------|---------------------|---------------------|----------------|----------------------------|------------|
| ETOSUXIMID | | X | | | |
| FENOBARBITAL | | O | X | | |
| FELBAMAT | O | O | O | X | |
| FENYTOIN | X | | | O | |
| KBZ, OXC, RUF | X | | | | |
| LAKOSAMID | X | | | | O |
| LAMOTRIGIN | X | O | | | |
| LEVETIRACETAM | | O | | | X |
| PERAMPANEL | | | | X | postsyn. |
| VGB, STIRIPENTOL | | | X | | |
| TOPIRAMAT | X | O | O | O | O |
| VALPROAT | O | O | X | | |
| BENZO | X | | X | | |
| ZONISAMID | X | O | | | O |

Ex Topimax

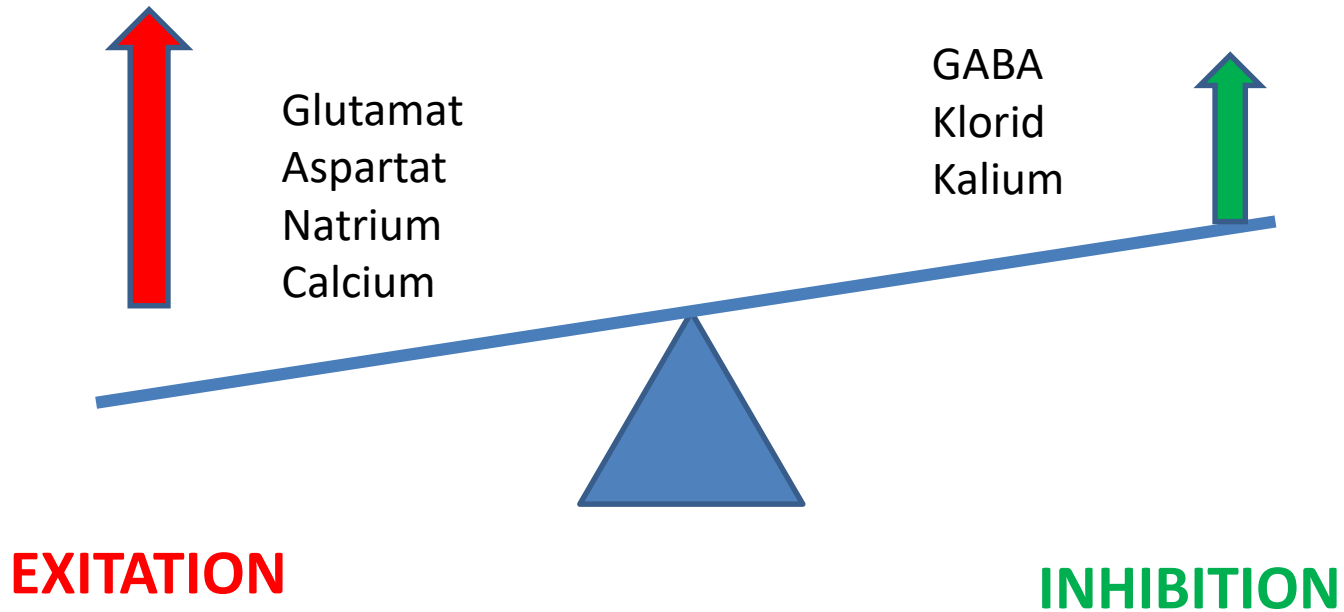
a Eksitatorisk synapse



b Inhibitorisk synapse



Neuroexitoriska balansen – repetition!



Hur ska läkaren kunna välja rätt medicin (AED) när hen inte ställt diagnos?

- Inte ovanlig situation!
- Är det generaliserad eller fokal epilepsi?
 - Anfallsbeskrivning, EEG & MRT vägleder
- Sätta in AED tidigt eller avvakta?
 - Förväntas fler anfall?
 - Anfallets svårighetsgrad?

Överväganden vid insättning av AED

- **Preparatval**
 - Epilepsityp, etiologi,
 - Ålder
 - Biverkningsprofil
- **Beredningsform**
 - Barnet måste få i sig medicinen!
 - Fördröjd utsöndring (slow-release) eftersträvas
- **Koncentrationsbestämning**, möjlig – önskvärt - adekvat?
 - Terapeutisk nivå fastställd?
- **Interaktionsproblem?**
 - Samtidigt andra AED
 - Annan medicinering pga andra sjukdomar, P-piller
 - Läsa FASS!

Överväganden vid insättning av AED

- **”Moderna substanser”** (senaste 10 åren)
 - Färre interaktioner!
 - Bättre biverkningsprofil!?
 - Alltid dyrare!
- Väga antiepileptisk effekt mot **biverkningarna** !
- Vanliga biverkningar (oavsett preparat)
 - Trötthet, humörs- och beteendeförändringar, kognitiv påverkan
 - Dosberoende: trötthet, tremor, ataxi, yrsel, balansrubbling, psykos
 - Överkänslighetsreaktion, utslag



Behandling pågår

- Fortsatt information & utbildning!
- **Epilepsi-team**
 - Barnet – familjen – förskola/skola – samhälle
- **Tillgänglighet!**
- **Monoterapi** om möjligt
- **Omprövning** av utredning – diagnos – terapi
 - Anfallsbeskrivning
 - Läkaren bör ifrågasätta tidigare bedömningar och terapier!
 - Förnyat EEG, MRT (och ibland EKG)



Vilket antiepileptika (AED) ska väljas? (1)

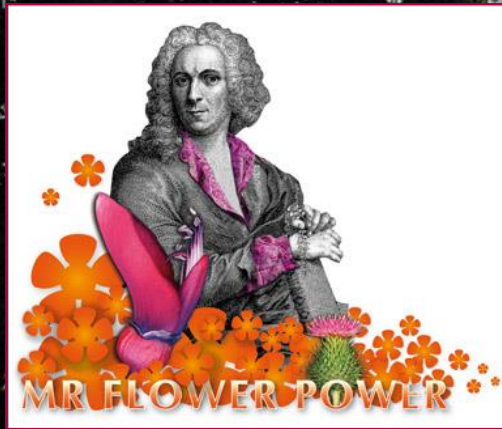
- **Bredspektrum AED; både fokal och generaliserad epilepsi**
 - Lamotrigin (Lamictal)
 - Valproat (Orfiril, Ergenyl, Absenor)
 - Topiramamat (Topimax)
 - Benzodiazepin (Frisium, Iktorivil)
 - Levetiracetam (Keppra)
 - Fenytoin (Lehydan, Fenantoin, Epanutin))
 - Fenobarbital (Fenemal)
- **Absensepilepsi**
 - Ethosuximid (Suxinutin, Petnidan)
 - Alternativt lamotrigin, valproat

Vilket antiepileptika (AED) ska väljas? (2)

- **Specialdesignade AED**
 - Stiripentol (Diacomit) – Dravet syndrom
 - Rufinamid (Inovelone) – Lennox-Gastaut syndrom
 - Vigabatrin (Sabrilex) – West syndrom
- **Fokal epilepsi** (med eller utan generalisering)
 - Alla andra AED + bredspektrum!

Ett urval av fördelar och nackdelar AED

| Medicin | Fördelar  | Nackdelar  |
|---|---|---|
| Lamotrigin | Tolereras väl | Långsam insättning |
| Valproat (Ergenyl, Orfiril, Absenor) | Bred | Oklar metabol sjd? - risk! Viktuppgång |
| Levetiracetam (Keppra) | Inga interaktioner | Beteendebiverkningar |
| Topiramamat (Topimax) | Bred | Anorexi |
| Oxkarbazepin (Trileptal) Karbamazepin (Tegretol, Trimonil) | Oftast vältolererad | Kan förvärra generaliserad epilepsi |
| Fenytoin (Lehydan) | Effektiv | Trötthet, interaktioner |
| Fenobarbital (Fenemal) | Effektiv | Trötthet, interaktioner |
| Benzod. (Frisium, Iktorivil) | Effektiv, muskelrelaxerande | Trötthet, ökad sekretion |
| Felbamat (Taloxa) | Dropptackar | Risk för blodbildningen |
| Vigabatrin (Sabrilex) | Effektiv om tuberös skleros | Synfältspåverkan |
| Etosuximid (Suxinutin) | Effektiv mot absenser | Trötthet, beteende |



Tack för Er
uppmärksamhet!