

- increased in old Down syndrome but not in young Down syndrome. *Neurosci Lett* 2003;342:155-8.
16. Prasher VP, Sajith SG, Rees SD et al. Significant effect of APOE epsilon 4 genotype on the risk of dementia in Alzheimer's disease and mortality in persons with Down syndrome. *Int J Geriatr Psychiatry* 2008;23:1134-40.
 17. Strydom A, Shoostari S, Lee L et al. Dementia in older adults with intellectual disabilities – epidemiology, presentation, and diagnosis. *J Policy Pract Intellect Disabil* 2010;7:96-110.
 18. Evenhuis HM. The natural history of dementia in Down's syndrome. *Arch Neuro* 1990;47:263-7.
 19. Deb S, Hare M, Prior L et al. Dementia screening questionnaire for individuals with intellectual disabilities. *Br J Psychiatry* 2007;190:440-4.
 20. World Health organization: The ICD-10 classification of mental and behavioral disorders: diagnostic criteria for research. Geneva: World Health Organization, 2007.
 21. American Psychiatric Association. Diagnostic and statistical manual of mental disorders. Washington DC: American Psychiatric Association, 2000.
 22. McKhann G, Drachman D, Folstein M et al. Clinical diagnosis of Alzheimer's disease: report of the NINCDS-ADRDA Work Group under the auspices of Department of Health and Human Services Task Force on Alzheimer's Disease. *Neurology* 1984;34:939-44.
 23. Aylward EH, Burt DB, Thorpe LU et al. Diagnosis of dementia in individuals with intellectual disability. *J Intellect Disabil Res* 1997;41:152-64.
 24. Ball SL, Holland AJ, Huppert FA et al. The modified CAMDEX informant interview is a valid and reliable tool for use in the diagnosis of dementia in adults with Down's syndrome. *J Intellect Disabil Res* 2004;48:611-20.
 25. Agerskov K. Demenskema. www.videnscenterfordemens.dk (15. mar 2013).
 26. Gottfries CG, Brane G, Gullberg B et al. A new rating scale for dementia syndromes. *Arch Gerontol Geriatr* 1982;1:311-30.
 27. Region Hovedstaden: Forløbsprogram for Demens; 2010. www.regionh.dk/NR/rdonlyres/30A19AE3-9AEF-407A-85D4-8EB6F32A646D/0/Forloepsprogram_demens.pdf (15. jul 2012).
 28. Hort J, O'Brien JT, Gainotti G et al. EFNS guidelines for the diagnosis and management of Alzheimer's disease. *Eur J Neurol* 2010;17:1236-48.
 29. Prasher VP, Adams C, Holder R. Long term safety and efficacy of donepezil in the treatment of dementia in Alzheimer's disease in adults with Down syndrome: open label study. *Int J Geriatr Psychiatry* 2003;18:549-51.
 30. Hanney M, Prasher V, Williams N et al. Memantine for dementia in adults older than 40 years with Down's syndrome (MEADOWS): a randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2012;379:528-36.

Epilepsi

Anne Sabers¹ & Troels W. Kjær²



STATUSARTIKEL

1) Epilepsiklinikken, Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet
2) Klinisk Neurofysiologisk Klinik, Rigshospitalet

Ugeskr Læger
2014;176:V11120634

Epilepsi er en af de hyppigt forekommende kroniske neurologiske lidelser. Hvert år får ca. 4.000 patienter i Danmark diagnosticeret epilepsi, og mindst 33.000 personer lever med epilepsi som en del af deres hverdag [1]. Epilepsi er en kompleks neurologisk lidelse, som kan have mange sværhedsgrader, afhængigt af årsag og eventuel komorbiditet. Epilepsi er ofte multifaktoriel, hvor såvel genetiske faktorer som erhvervede neurologiske lidelser indgår i det ætiologiske komplekse.

Epilepsi er ligeledes i høj grad forbundet med udviklingsmæssige forstyrrelser, manglende uddannelsesmuligheder, arbejdsløshed, depression, social isolation og fysiske skader i forbindelse med anfald. Risikoen for pludselig uventet død blandt personer med epilepsi er mere end 20 gange større end for baggrundsbefolkningen [2].

Uanset årsag forekommer epilepsi med mange forskellige sværhedsgrader og påvirker helbred og livskvalitet.

KLASSIFIKATION

I det følgende anvendes den internationalt anerkendte anfaldsklassifikation fra 1981 og syndromklassifikationen fra 1989, selv om der findes nyere forslag til terminologi og taksonomi, som tilgodeser en mere moderne patofysiologisk forståelse af epilepsi [3]. Ingen af disse er dog accepteret bredt internationalt.

Anfald klassificeres som fokale eller generaliserede afhængigt af, om en lokal del eller begge hemisfærer er involveret. Fokale anfald er enten simple, hvis bevidstheden er bevaret, eller komplekse, hvis der er bevidsthedspåvirkning. Fokale anfald kan udvikle sig til generaliserede anfald.

Ved typiske simple fokale anfald er bevidsthedsniveauet intakt, men der kan opleves f.eks. muskeltrækninger eller føleforstyrrelser i en afgrænset kropsregion, autonome symptomer eller angst. Patienten i video A har et simpelt fokalt anfald med motoriske trækninger, der er afgrænset til venstre ansigtshalvdel. Som det fremgår af videoen er pågældende helt vågen og kan kommunikere relevant under anfaldet. Se video i artiklen på Ugeskriftet.dk.

Komplekse fokale anfald kan indeholde mange af de samme elementer, men mere sammensatte motoriske fænomener, og patienten er bevidsthedspåvirket i større eller mindre grad. Ved komplekse fokale anfald ses ofte stereotype automatiske formålsløse bevægelser, såkaldte automatismer, som typisk kan komme til udtryk ved smaske- og gumlebevægelser, grynten m.m., som det ses hos patienten i video B. Se video i artiklen på Ugeskriftet.dk.

Ved generaliserede tonisk-kloniske anfald ses der typisk en førstefase med universel tonusøgning, bevidsthedstab, fald, epileptisk skrig, cyanose samt urin- og afføringsinkontinens efterfulgt af en fase med klonier af alle muskler i hele kroppen, hvorun-

der der dannes skum af spyt, og tungebid kan ses. Anfaldet varer typisk 1-1½ min og efterfølges ofte af en flere timer lang postiktal fase, hvor bevidstheden langsomt genvindes.

Absencer er en anden form for generaliserede anfald, hvor der ses få sekunder varende slip af bevidstheden, hvorunder der kan forekomme tonusændring f.eks. med let hovedtab og øjendeviation opad. Patienten er umiddelbart efter bevidsthedsklar (Video C, se video i artiklen på Ugeskriftet.dk). Mere sjældne former for generaliserede anfald er atoniske, rene toniske eller kloniske.

Syndromklassifikationen baseres på, om epilepsien vurderes at være idiopatisk (formodet genetisk), symptomatisk eller kryptogen (formodet symptomatisk, men ukendt årsag). Epilepsien vurderes som enten generaliseret eller lokaliseret. Ved lokaliseret epilepsi inddeler man i, hvortil i hjernen den kan relateres, f.eks. frontallapseelepsi eller temporallapseelepsi.

En særlig epileptisk tilstand er status epilepticus, som er karakteriseret ved langvarig anfaldsaktivitet, som definatorisk anses for at være > 30 min varende. Alle typer af anfald kan forekomme som status epilepticus, men især generaliseret tonisk-klonisk status epilepticus er en akut behandlingskrævende og potentielt dødelig tilstand.

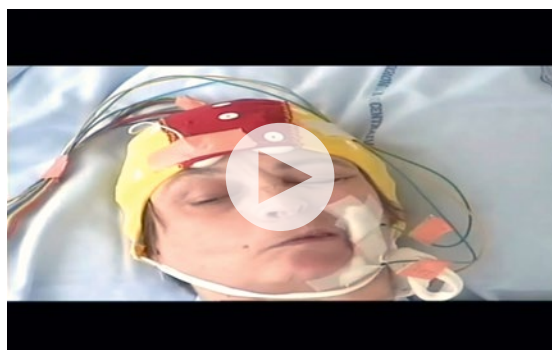
DIAGNOSTIK

Epilepsi er en klinisk diagnose, som overvejende stilles ud fra patientens sygehistorie. Ofte oplever patienten ikke selv anfaldene, og pårørende og andre, der kender patientens anfald, kan derfor være til stor hjælp, når diagnosen skal stilles. Ofte er en neurologisk undersøgelse uden kliniske fund. EEG og strukturelle hjerneskaninger, specielt MR-skanning, er de væsentligste diagnostiske undersøgelser hos patienter, som udredes for epilepsi (**Figur 1**).

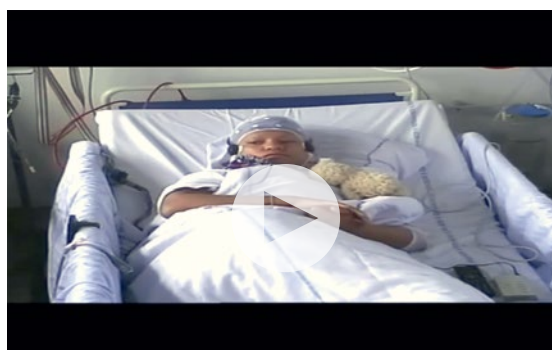
EEG

EEG er måling af hjernens elektriske aktivitet fra et antal elektroder, der er placeret på patientens skalp (standard: 21 elektroder) (**Figur 2**). Ved metoden kan man se tegn til epilepsi både mellem anfaldene og under anfald. Sensitiviteten kan øges fra 35-50% ved første EEG til 80-90% ved gentagne EEG'er med relevante provokationer som f.eks. søvndeprivation [4].

Hvis man ved gentagne standard-EEG'er ikke kan afklare diagnosen, kan man udføre langtids-video-EEG-registrering, som kan foretages i op til en uge. Herved kombineres EEG-registrering med de kliniske karakteristika under anfald samt optagelser under både vågen tilstand og normal søvn [5]. Langtids-EEG-registrering hos patienter, der ikke vågner efter



Video A.



Video B.



Video C.

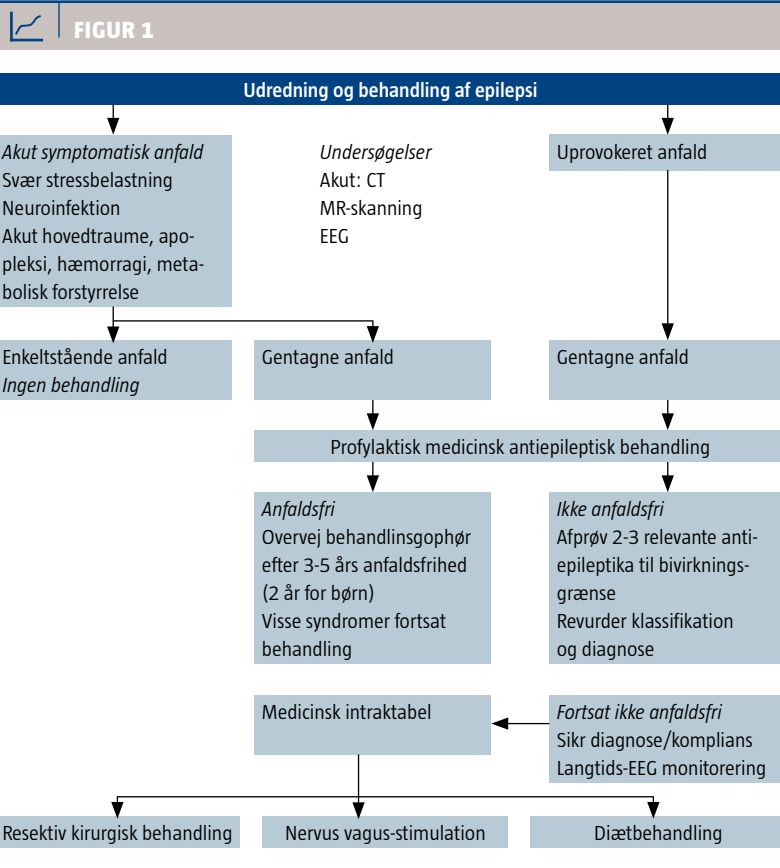


hjerrestop eller intrakraniale katastrofer, har vist, at op til 15% af sådanne patienter ligger i intermitterende status epilepticus, som kun sjældent fanges ved standard-EEG [6].

I nogle af de få tilfælde, hvor der udredes med henblik på operativ behandling af epilepsi, kan der indopereres elektroder i hjernen for at lokalisere og afgrænse det epileptiske fokus forud for en operation.

Skanning

MR-skanning af hjernen er standardudredning hos patienter med fokal epilepsi. Dog foretages der ofte CT af hjernen i den akutte situation ved nyopståede anfald. MR-skanninger med særlige sekvenser eller kontrast anvendes, hvis man overvejer operation for epilepsi [7]. Hos nogle af disse patienter kan man opnå yderligere fokaldiagnostisk viden ved at supplere med funktionelle skanninger, PET og SPECT.



dersøgelser foretages ved udredning af komplekse epilepsisyndromer, men indgår ikke rutinemæssigt ved nydiagnostiseret epilepsi.

Differentialdiagnoser

De fleste patienter med epilepsi behandles let i primærsektoren, men der kan opstå en række problemer, som man skal være særligt opmærksom på, specielt vedrørende rigtigheden af epilepsidiagnosen. Når patienter henvises til et epilepsicenter med svært behandlelig epilepsi, viser det sig, at 15-30% af dem ikke har epilepsi [8]. Den hyppigste tilstand er psykogene nonepileptiske anfald (PNES) og lipotymi. Hos børn kan der være tale om opmærksomhedsforstyrrelser, og hos personer, som er fysisk eller psykisk udviklingshæmmede, ses der ikke sjældent episoder med aparte adfærdsfænomener, som kan være vanskelige at skelne fra epileptiske anfald.

PNES kan både ses hos patienter, som også har epileptiske anfald, og uafhængigt heraf. PNES-diagnosen støttes af, at anfaldene er variable i klinisk manifestation, intensitet og varighed. De er ikke ledsaget af forandringer, der kan måles på EEG. Behandlingen er adfærdspsykologisk.

Lipotymier af vasovagal eller kardiologisk årsag viser sig bl.a. ved fald og bevidsthedstab, som ikke sjældent er ledsaget af ryk i ekstremiteterne. Derfor opfattes tilstanden til tider fejlagtigt som epilepsi.

BEHANDLING

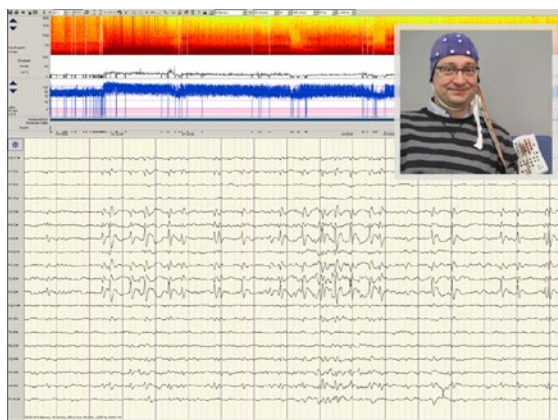
Det ultimative mål for behandling af epilepsi er at få fuld kontrol over anfaldene, undgå bivirkninger af behandlingen og eliminere psykisk og socialt belastende følgevirkninger af epilepsien.

Den almindeligste form for behandling af epilepsi er medicinsk, og langt de fleste patienter kan behandles i monoterapi [9]. Varigheden af behandlingen afhænger af epilepsisyndromet og årsagen til epilepsien. Nogle patienter er, selvom de er helt anfaldsfrie, nødt til at fortsætte behandlingen i adskillige år, eventuelt livslangt. Et acceptabelt behandlingsresultat kan variere fra patient til patient. På grund af de epileptiske anfalds meget variable karakter kan nogle patienter uden større problemer acceptere et vist antal anfald, mens selv relativt få anfald for andre kan være forbundet med svær psykosocial invalidering.

Antiepileptisk medicin gives profylaktisk for at forebygge anfaldsgennembrud. Med de medicinske behandlingsmuligheder, der er til rådighed i dag, kan man opnå fuld anfaldskontrol uden væsentligt generende bivirkninger hos ca. to tredjedele af patienterne [9]. Der er p.t. ca. 20 forskellige antiepileptika på det danske marked, og de har til formål med forskellige

FIGUR 2

EEG, hvor der ses fokal paroxysmal aktivitet.



Magnetencefalografi anvendes endnu på forskningsplan og menes at kunne supplere EEG-undersøgelsen, hvis det epileptiske fokus sidder i kanten af en sulcus.

Anden diagnostik

Nogle få patienter har arytmier og sågar asystoli i forbindelse med anfald og gennemgår kombineret neurologisk og kardiologisk udredning. Genetiske un-

virkningsmekanismer at stabilisere og hæmme neuronal hypereksitabilitet. Hvilket antiepileptika, der vælges, afhænger af præparatets effekt i forhold til anfaldstypen, bivirkningsprofilen, administrationsmåden samt prisen. Det individuelle valg kan eksemplificeres ved valproat, som gennem mange år har været et af de mest anvendte antiepileptiske præparater. Valproat er fortsat førstevalgspræparat til børn med idiopatisk, generaliseret epilepsi, men når pigerne bliver fertile, bør valproat undgås pga. risiko for hormonforstyrrelser, adipositas og teratogenicitet [10]. Valproat anvendes derfor kun undtagelsesvis til kvinder i den fødedygtige alder, mens drengene i reglen kan fortsætte behandlingen. Chancen for at opnå anfaldskontrol afhænger af god kompliance. Ved medicin, der skal administreres f.eks. mere end to gange om dagen, er chancen for, at alle doser er taget korrekt under 75% [11]. Den hyppigste årsag til indlæggelse pga. epileptisk anfald er dårlig compliance [12]. Selv et enkelt anfaldsgennembrud kan have store psykosociale konsekvenser, f.eks. kørekarantæne i mindst et halvt år, og kan være forbundet med ulykker, tab af job m.m. En væsentlig del af behandlingen er derfor at opnå patientens forståelse for sygdommen og undgå anfaldsprovokerende adfærd. En stabil behandling kan også svigte pga. utilsigtede farmakologiske interaktioner. Ved enhver form for påbegyndelse eller ophør af en komedicerings skal der kontrolleres for mulige interaktioner f.eks. mellem antiepileptika og p-piller [13], hvor problemet er, at mange patienter ikke anser p-piller for at være medicin og derfor ikke tænker på, at informere den behandelende læge om påbegyndelse eller ophør med brug af p-piller [14]. Den eneste måde at »helbrede« epilepsien på er ved operation at fjerne den epileptiske læsion i hjernen. Operativ behandling af epilepsi tilbydes patienter med fokal epilepsi, hvor medicinsk behandling ikke har kunnet give et tilfredsstillende resultat, og hvor den epileptiske læsion har kunnet lokaliseres til et afgrænset område af hjernen, der er uden essentiel funktion. Operativ behandling på de rette præmisser er effektiv, idet 50-70% af patienterne bliver anfaldsfrie uden at få væsentlige bivirkninger/komplikationer efter operationen. Andre ikke-medikamentelle behandlingsmuligheder er elektrisk nervemodulation f.eks. nervus vagus-stimulation [15], ketogendiet eller modificeret ketogendiet [16].

MEDICINSK INTRAKTABEL EPILEPSI

Over 30% af patienterne opnår ikke fuld anfaldsfrihed ved medicinsk behandling. Manglende anfaldskontrol kan skyldes forkert klassifikation af anfald og giver anledning til diagnostisk revurdering. Diagnosen medicinsk intraktabel epilepsi bør overvejes ved



FAKTABOKS

Hver dag får 10-12 patienter i Danmark diagnosticeret epilepsi.

Epilepsidiagnosen stilles primært på baggrund af anamnesen støttet af resultater af EEG.

MR-skanning (i akutte tilfælde CT) anvendes til påvisning af årsagen til epilepsi.

Supplerende undersøgelser med SPECT, PET og magnetencefalografi anvendes til lokalisering af den epileptogene læsion, når operativ behandling kan være aktuel.

To tredjedele af alle patienter med epilepsi kan opnå fuld anfaldskontrol ved medicinsk behandling.

Mindst 12.000 patienter i Danmark har medicinsk intraktabel epilepsi.

Patienter med medicinsk intraktabel epilepsi bør undersøges for, om de kan opereres.

tilbagevendende epileptiske anfald, hvor det ikke er sandsynligt, at der ved medicinsk antiepileptisk behandling vil kunne opnås anfaldsfrihed. I praksis vil det sige, når mindst 2-3 relevante antiepileptika har været optimalt gennemprøvet til bivirkningsgrænse hver for sig og i kombination. Medicinsk intraktabel epilepsi er en invaliderende tilstand, der er forbundet med betydelig morbiditet og øget mortalitet, hvorfor den if. Sundhedsstyrelsens retningslinjer bør medføre overvejelser handling.

KORRESPONDANCE: Anne Sabers, Epilepsiklinikken, Neurologisk Afdeling, Rigshospitalet, Blegdamsvej 9, 2100 København Ø. E-mail: anne.sabers@rh.regionh.dk

ANTAGET: 15. april 2013

PUBLICERET PÅ UGESKRIFTET.DK: 5. august 2013

INTERESSEKONFLIKTER: Forfatterens ICMJE-formularer er tilgængelige sammen med artiklen på Ugeskriftet.dk

LITTERATUR

- Christensen J, Vestergaard M, Pedersen MG et al. Incidence and prevalence of epilepsy in Denmark. *Epilepsy Res* 2007;76:60-5.
- Shorvon S, Tomson T. Sudden unexpected death in epilepsy. *Lancet* 2011;378:2028-38.
- Berg AT, Cross JH. Classification of epilepsies and seizures: historical perspective and future directions. *Handb Clin Neurol* 2012;107:99-111.
- NHS Clinical Guidelines. The epilepsies: the diagnosis and management of the epilepsies in adults and children in primary and secondary care. CG137. 1-1-2012.
- Alving J, Beniczky S. Diagnostic usefulness and duration of the inpatient long-term video-EEG monitoring: findings in patients extensively investigated before the monitoring. *Seizure* 2009;18:470-3.
- Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous electroencephalogram monitoring in the intensive care unit. *Anesth Analg* 2009;109:506-23.
- Duncan J. The current status of neuroimaging for epilepsy. *Curr Opin Neurol* 2009;22:179-84.
- Uldall P, Alving J, Hansen LK et al. The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 2006;91:219-21.
- Brodie MJ, Barry SJ, Bamagous GA et al. Patterns of treatment response in newly diagnosed epilepsy. *Neurology* 2012;78:1548-54.
- Sabers A, Tomson T. Managing antiepileptic drugs during pregnancy and lactation. *Curr Opin Neurol* 2009;22:157-61.
- Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML et al. How often is medication taken as prescribed? *JAMA* 1989;261:3273-7.
- Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 2002;3:338-42.
- Sabers A. Pharmacokinetic interactions between contraceptives and antiepileptic drugs. *Seizure* 2008;17:141-4.
- Bell GS, Nashef L, Kendall S et al. Information recalled by women taking antiepileptic drugs for epilepsy: a questionnaire study. *Epilepsy Res* 2002;52:139-46.
- Privitera MD, Welty TE, Ficker DM et al. Vagus nerve stimulation for partial seizures. *Cochrane Database Syst Rev* 2002;1:CD002896.
- Levy RG, Cooper PN, Giri P. Ketogenic diet and other dietary treatments for epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;3:CD001903.