

Grundläggande utredning av epilepsi

Anamnes, status, laboratorieprover och nya diagnoskriterier

Johan Zelano

Specialistläkare, docent i neurologi
Sahlgrenska universitetssjukhuset

Neurologens funderingar...

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

*'I never guess. It is a shocking habit,
— destructive to the logical faculty.'*
Sherlock Holmes

Övergående medvetandeförlust

- ◆ Den näst vanligaste neurologiska akuta sökorsaken.
- ◆ 90% är epileptiska anfall, PNES eller synkope
- ◆ Fel initial diagnos i omkring 25%

The diagnosis of the underlying cause is often inaccurate, inefficient, and delayed, and misdiagnosis is common.

NICE guideline om TLOC 2011

Vad bidrar till sortering?

Okomplicerad synkope

- Långvarigt stående, eller liknande episoder som kunnat förhindras genom att lägga sig ner.
- Utlösande faktor (smärta, åsyn av blod etc)
- Presynkopala symtom som svettning eller värmekänsla
- Tonusförlust
- Obskurationsfenomen
- Medvetandeförlust 30 s

Epileptiskt anfall

- Tungbett
- Huvudvridning
- Minneslucka för bevittnat ovanligt beteende
- Postiktalitet
- Utdragna ryckningar
- Medvetandeförlust 5 min

(Dock inte om liknande symtom tidigare kunnat avhjälpas genom att lägga sig ner, blekhet under eller svettning före episoden eller situationsutlöst).

Behövs kardiell utredning?

- Skärpt vaksamhet om:
 - EKG-avvikelse
 - Hjärtsvikt anamnestiskt eller i status
 - Medvetandeförlust under ansträngning
 - Hereditet för plötslig hjärtdöd <40 eller hjärtsjukdom
 - Nyttillkommen andfåddhet
 - Blåsljud

Telemetri?

EKG avvikelse=

- Ledningshinder
- AV-block
- QT-avvikelse
- ST-T-avvikelse

Kan anamnesen skilja synkope från ett epileptiskt anfall?

Question	Points
At times do you wake with a cut tongue after your spells?	2
At times do you have a sense of déjà vu/jamais vu before your spells?	1
At times is emotional stress associated with losing consciousness?	1
Has anyone ever noted your head turning during a spell?	1
Has anyone ever noted that you are unresponsive, have unusual posturing or have jerking limbs during your spells or have no memory of your spells afterwards? (Score as yes for any positive response)	1
Has anyone ever noted that you are confused after a spell?	1
Have you ever had lightheaded spells?	-2
At times do you sweat before your spells?	-2
Is prolonged sitting or standing associated with your spells?	-2
The patient has seizures if the point score is ≥ 1, and syncope if the point score is < 1.	

Sensitivitet
Specificitet
94%

Konvulsiv synkope

- Videostudie: 50% tonusförlust, resten raka ben/ utsträckta. 90% myoklonier, oftast multifokala och asynkrona – men även generaliserade och symmetriska.
- Längre konvulsioner och initial tonisk fas kan förekomma om personen hålls upprätt (välmenande vän, flygplansstol, etc)

Laktat, prolaktin och CK

S-Laktat taget inom 2 timmar:

>2,45 mmol/L = specificitet 88, sensitivitet 87%

➤ 3,15 mmol/L = specificitet 95%

vid differentiering mot synkope/annan medvetandeförlust

- **Prolaktin:** stegring inom 10-20 minuter, vilket kan vara av värde för att skilja epileptiska anfall från PNES, men det särskiljer inte epilepsi från synkope.
- **CK:** 8-20x 3h-8dagar (peak 36-40h) efter GTK. Specificitet god (85-100%) för differentiering mot PNES, för övrigt oklart. Sensitivitet låg.

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Provocerat /akutsymtomatiskt?

- Inom 7 dagar efter stroke, CNS infektion eller traumatisk hjärnskada inklusive neurokirurgi, skov i MS eller annan neuroinflammatorisk sjukdom.
- Längre tid ok om kroniskt SDH, feber, pågående infektion, aktiv inflammation etc.

Ett anfall i närvaro av en provocerande faktor ska anses provocerat, dvs inte ligga till grund för epilepsidiagnos.

Alkohol/ andra droger

- Alkohol:
 - missbruk, nyligen minskad konsumtion och GTK inom 7-48 timmar efter senaste intag i närvaro av abstinenssymptom.
 - Om ej missbruk – klinisk bedömning.
 - Akut intoxikation
- Utsättning av barbiturater eller bensodiazepiner.
- Vid påvisade droger: hög (kokain, crack, amfetaminer), viss (hallucinogener; PCP), låg (heroin och cannabis)

Laboratorieprover

Svenska epilepsisällskapet	AAN
Blodstatus, CRP, leverstatus, elektrolyter, P-glukos, P-Ca, urinsticka.	Otillräcklig evidens för rutinanvändning – styrs av klinik.
LP och intoxprover vid klinisk misstanke.	Blodsocker, blodstatus elektrolyter troligen bra. LP och intoxprover bra vid klinisk misstanke.

Laktat ofta användbart.

Akutsymtomatiskt anfall

Påvisat inom 24 timmar efter anfall:

Laboratorievärde	Gräns
S-glukos	<2.0 mM eller >25 mM och ketoacidosis
S-Na	<115 mg/dl
S-Ca	< 1.2mM
S-Mg	< 0.8 mg/dl
S-Urea	> 35.7mM
S-Krea	> 884 uM

Avsett att betona specificitet. I kliniken alltid en individuell bedömning.

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Akut utredning



- Temperatur
- Laboratorieprover
- EKG
- Status inkl lokalstatus
- DT hjärna (med kontrast?)

Epidemiologi

- 1015 förstagångsanfall i Stockholm 2001-2004.
- Incidens: 33.9/100.000 personår.

Etiologi	%
Stroke	11
Hjärntumör, primär	8
Trauma/metastas/demens	<3%
Okänd	65%

Svenska epilepsisällskapet	AAN	SIGN
MR om oklar etiologi	DT / MR	MR, DT om brådskanie. Avbildning behövs inte om man är säker på generaliserad epilepsi.
EEG	EEG	EEG inte rutin. Om ung med generaliserat anfall eller anamnes som antyder ("suggestive of") epileptiskt anfall. Inte om synkope.

Mer om detta senare...

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Faktorer som bidrar till prognos

- Hjärnskada som orsak (RR 2,55, 95%CI 1,44-4,51)
- Nattligt anfall (RR 2.1, 95%CI 1.0-4.3)
- Epileptiform aktivitet (RR 2,16, 95%CI 1.07-4.38)
- Onormal avbildning (RR 2.44 95% CI 1.09-5.44)

Inte säkert associerade: ålder, kön, ärftlighet, anfallstyp, debut med status epilepticus eller flera anfall <24 timmar.

Risken för ett andra anfall är 21-45% inom 2 år.

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Patienten bör informeras om:

- Risken för ett nytt anfall är störst inom två år (21-45%).
- Faktorer som indikerar högre risk för nya anfall.
- Bilkörning och högriskaktiviteter!
- Diskutera behandling

Behandling redan efter första anfallet utan diagnos?

MESS-studien (Storbritannien, multicenter)

- 722+721 patienter
- Förstagångsanfall eller tidig epilepsi
- Randomiserades till tidig behandling eller att avvakta

- Reducerar absolut risk med 35% (23-46%) vid två år.
- Ingen påverkan på sannolikhet för anfallsfrihet, skada eller mortalitet.
- Ingen säker påverkan på livskvalitet.
- 7-31% får biverkningar

= Individuell bedömning

Risker i MESS

Faktor	poäng
Antal anfall	
Ett anfall före randomisering	0
2-3 anfall före randomisering	1
4+ anfall före randomisering	2
Lägg till	
Neurologisk sjukdom, bortfall, inlärningssvårighet eller utvecklingsförsening	1
Avvikande EEG	1
0 = låg risk, 1 = mellan, 2-4 hög	

Risk för anfall	1 år	3 år	5 år
Låg	0,19	0,28	0,30
Mellan	0,35	0,5	0,56
Hög	0,59	0,67	0,73

Vad tycker de som vet om att behandla efter ett första anfall?

Svenska epilepsisällskapet	AAN	SIGN
Diskutera behandling vid: -Strukturell hjärnskada (stroke, hjärntumör) -EEG påvisar synkron epileptiform aktivitet med bilateral utbredning -Förstagångsanfallet av allvarlig grad. Faktorer som talar emot är lindringa symtom, eller långa intervall på 1-2 år.	"...not well accepted and is debated". "... a persons statistical risk of recurrence may approach that of patients where AED treatment is generally accepted..."	Erbjud behandling om: -Tidigare myoklonier, fokala anfall eller absencer. -EEG visar otvetydig epileptiform aktivitet -Strukturell hjärnsjukdom -Patienten anser risken för nya anfall oacceptabel.

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Ny definition av epilepsi

- ILAE har publicerat en ny klinisk definition av epilepsi. Epilepsi är alltså en sjukdom i hjärnan med varaktig benägenhet för epileptiska anfall. Skillnaden är att denna benägenhet kan demonstreras genom
 - 2 oprovocerade anfall med minst 24 timmars intervall
 - Ett oprovocerat anfall och en risk för fler anfall som motsvarar den som ses efter två anfall på tio år (>60%)
 - Ett epileptiskt syndrom.

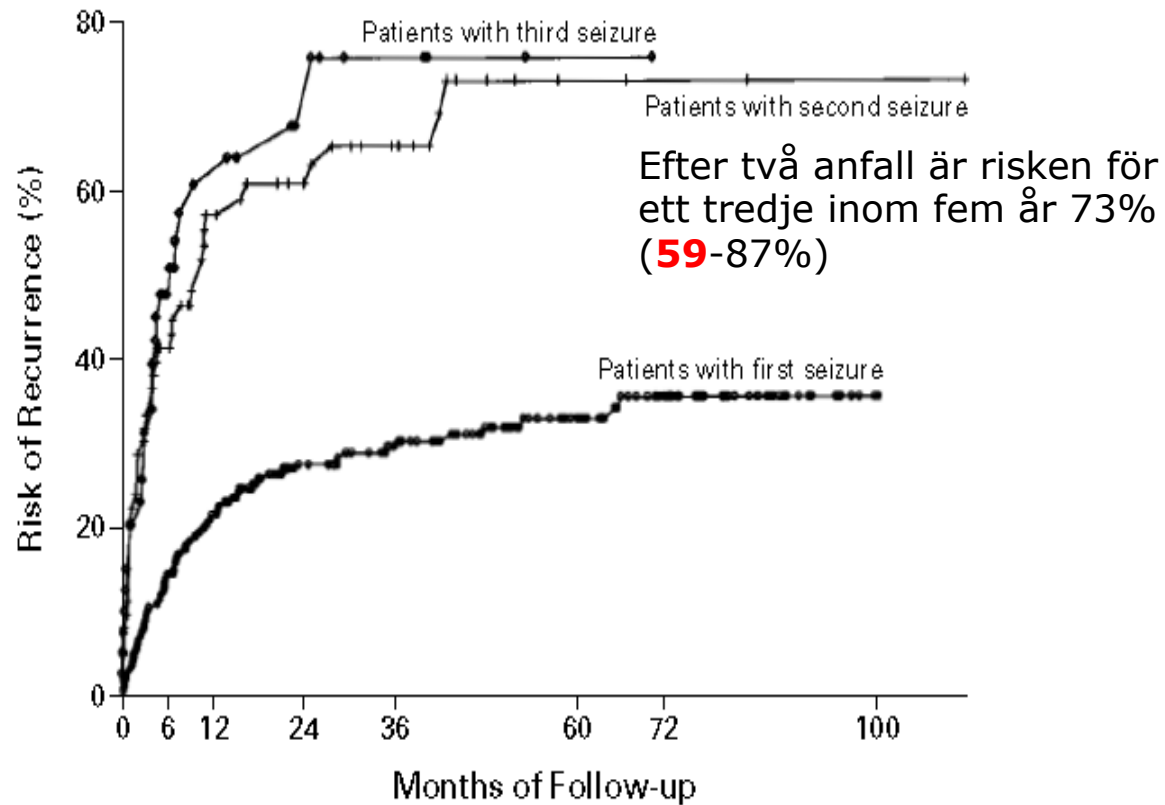
Ny definition av epilepsi

- Epilepsi anses inte längre föreligga om en individ har ett ålderberoende epilepsisyndrom och är äldre än så, eller vid anfallsfrihet i tio år varav fem år utan antiepileptika.

Vad var det för fel på den gamla definitionen?

- Vissa personer behandlas som om dom har epilepsi redan efter ett anfall.
- En person kunde aldrig bli frisk från epilepsi
- Vissa andra specialfall som inte täcktes

Risker



Hauser et al. Risk of recurrent seizures after two unprovoked seizures. NEJM 1998;338:429.

Ny definition, tolkning

- ILAE betonar att det finns inget krav att specificera risk – tvåanfallsregeln är grund.
- Det behövs mer forskning på specifika risker.
- Betonar att beslut om behandling är skilt från diagnos.

Oprovocerat anfall efter	10 års risk
Stroke	71.5% (95% CI 59.7–81.9%)
Traumatiskt hjärnskada	46.6% (95% CI 30.4–66.3%)
CNS-infektion	63.5% (95% CI 21.2–98.6%)

Hantera osäkerhet

- Feldiagnostik av epilepsi:
16-23% (refraktär
26-42%)
- Kostnader i
mångmiljonklassen.
- Omprövning tar >7-10 år.
- En felaktig diagnos för
med sig de flesta
negativa aspekter av
epilepsi.

I efterhand ses ofta

- otillräcklig anamnes
- för stor tilltro till "red flags"
- tidig övertolkning av EEG
- oro över förloppet utan
intervention

"The single most important factor in epilepsy misdiagnosis is the failure to appreciate the importance of a thorough and expert clinical history, and its corroboration by a witness description. Rather than diagnostic insight, "expertise" in this circumstance applies more to perseverance in seeking a history and witness description as well as reservation of judgement when these are unavailable."

Vad man behöver tänka på

- Dåligt underbyggd diagnos medför risker; biverkningar, stigma, livsföring, alternativa orsaker utreds inte.
- Se att det finns starka incitament att ställa diagnos fort.
- Omöjligt att uppnå 100% säkerhet – ha beredskap för att ompröva ställda diagnoser.

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

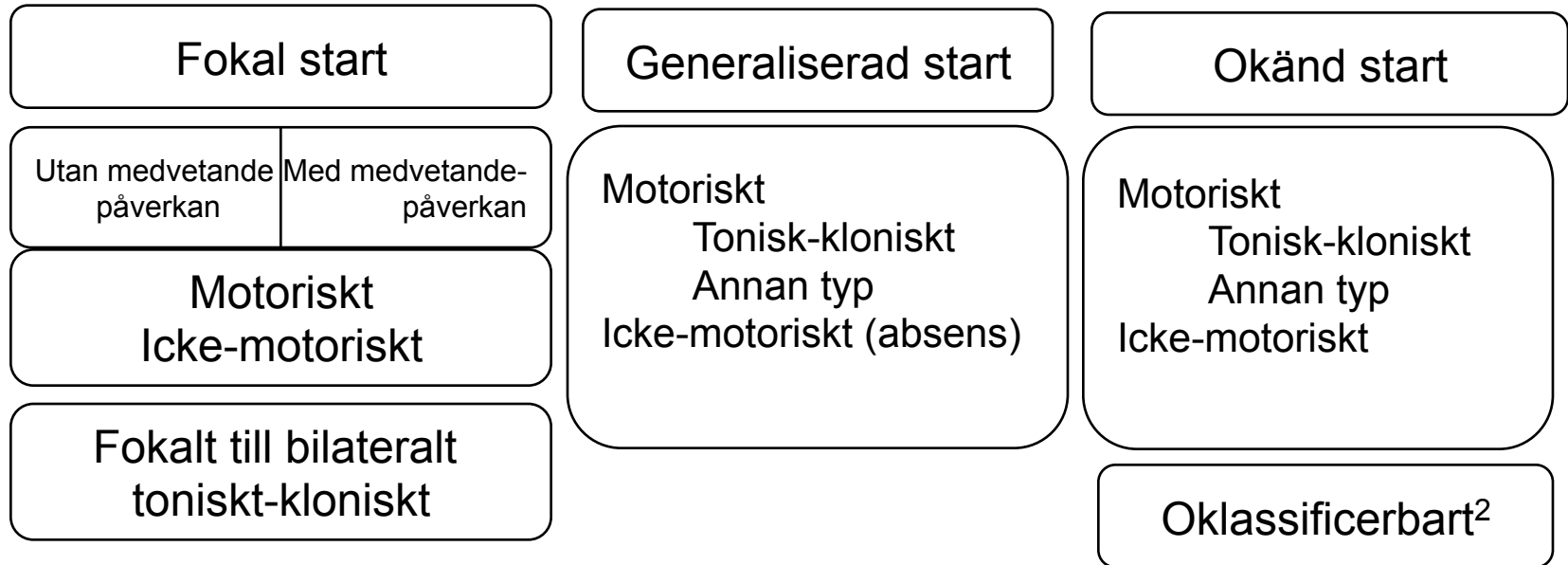
Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Ny anfallsklassifikation

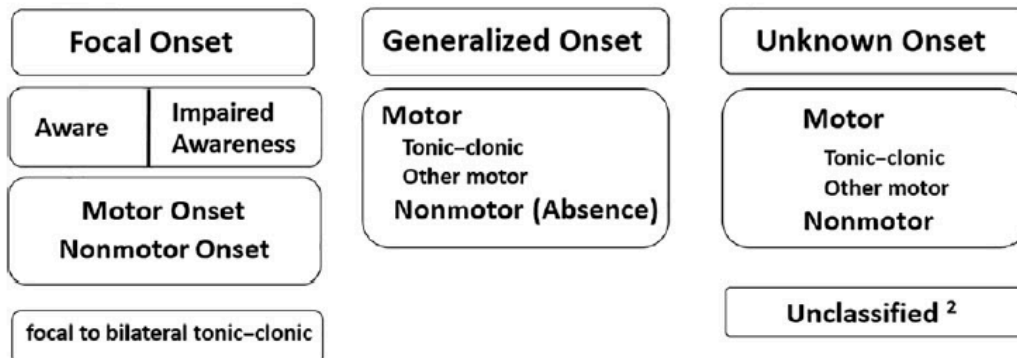
- ILAE har släppt en ny anfallsklassifikation som kommer att ingå i ICD-11.
- Även epilepsiernas organisation är ny.

Utkast till svensk översättning av ILAEs klassificering av epileptiska anfall 2017



Engelsk förlaga

ILAE 2017 Classification of Seizure Types Basic Version ¹



1. För definitioner av anfallstyper hänvisas i nuläget till den engelska originaltexten
2. På grund av otillräcklig information eller oklarheter om i vilken kategori anfallet ska placeras.

Var det ett epileptiskt anfall?

Var det ett provocerat anfall?

Vilken utredning behövs?

Hur stor är risken för nya anfall?

Vilken information ska patienten få?

Epilepsidiagnos? Ny definition av epilepsi.

Vilken sorts anfall har patienten? Ny anfallsklassifikation

Fördjupad utredning?

Fördjupad labutredning

- Autoimmun epilepsi: neuronala antikroppar i serum och likvor
- Feokromocytom: S-normetanefrin och metanefrin
- Hypoglykemier efter överviktskirurgi
- Genetisk testning av HLA-B*15:02 inför karbamazepin – om härkomst från Asien.

Avslutning

- Sammanvägd bedömning av medvetandeförlust
- Laboratorieprover, DT hjärna och EKG
- Provocerat? Fråga många gånger om missbruk
- EEG och bättre avbildning
- Individuell riskbedömning av risk för nya anfall
- Skilj på diagnos och behandlingsbeslut

Tack!



Referenser

- Behandling och uppföljning efter epilepsidiagnos, Källén, 120906. www.epilepsisallskapet.se
- NICE guideline: transient loss of consciousness in adults and young people. Rogers and O'Flynn, British journal of general practice, 2011
- Value of patient-reported symptoms in the diagnosis of transient loss of consciousness, Reuber et al, Neurology 2016
- Practice parameter: Evaluating an apparent unprovoked first seizure in adults (an evidence-based review). Krumholz et al, Neurology 2007
- Lactate as a diagnostic marker in transient loss of consciousness. Matz et al, Seizure, 2016
- The misdiagnosis of epilepsy: appraising risks and managing uncertainty. M M Oto, Seizure, 44 (2007), 143-146.
- Newly diagnosed single unprovoked seizures and epilepsy in Stockholm, Sweden: First report from the Stockholm Incidence Registry of Epilepsy (SIRE), Adelöw et al, Epilepsia, 50(5):1094–1101, 2009
- Svår reaktion av antiepileptikum hos kvinna med ursprung från Asien, Anastasopoulou, Läkartidningen. 2017
- SIGN 143
- Evidence-based guideline: Management of an unprovoked seizure in adults. Krumholz et al, Neurology 2015
- An evidence-based approach to proper diagnostic use of the electroencephalogram for suspected seizures. Brigo, Epilepsy & behavior, 2011