



Epilepsi – mer enn anfall

KRONIKK

KARL O. NAKKEN

E-post: karln@ous-hf.no

Karl O. Nakken er pensjonert nevrolog.

Forfatteren har fylt ut ICMJE-skjemaet og oppgir ingen interessekonflikter.

Pasienter med epilepsi har høy forekomst av komorbiditet, blant annet av autoimmune sykdommer, hjertesykdommer og psykiske lidelser. De har også økt risiko for tidlig død. Kan en systemisk dysfunksjon være involvert i sykdomsprosessen?

Personer med epilepsi har økt forekomst av en rekke somatiske og psykiatriske tilstander sammenlignet personer uten epilepsi (1). En norsk studie viste at nær 80 % av barn med epilepsi hadde minst én komorbid tilstand. Hos 55 % av barna forelå en medisinsk tilstand, hos 43 % en nevropsykiatrisk tilstand og hos 41 % en nevrologisk tilstand i tillegg til epilepsien. Forekomsten var høyest blant barna med alvorlig epilepsi, men den var betydelig også hos dem med såkalt ukomplisert epilepsi (2). En skotsk studie viste at rundt 70 % av voksne personer med epilepsi hadde minst én komorbid tilstand, mot rundt 47 % blant dem uten epilepsi (3).

Det er innlysende at epilepsi er assosiert med diverse cerebrale strukturelle og funksjonelle tilstander, men at pasientgruppen også har økt forekomst av sykdommer i for eksempel hjerte, lunger og mage og tarm sammenlignet med den generelle befolkningen, er mer overraskende (4). Blant annet er kroniske sykdommer som ulcerøs kolitt og Crohns sykdom 2–3,3 ganger mer prevalent (5). Personer med diabetes type 1 har tre ganger økt risiko for å utvikle epilepsi sammenlignet med dem uten (6), og omvendt er forekomsten av diabetes type 1 dobbelt så høy i epilepsipopulasjonen sammenlignet med den generelle befolkningen (7).

Personer med epilepsi har også en betydelig økt forekomst av psykiske lidelser. Sammenlignet med den øvrige befolkningen er forekomsten av angst, depresjon og psykose rundt dobbelt så høy (5, 8). Det er også holdepunkter for at det mellom epilepsi og depresjon eksisterer en bidireksjonalitet, dvs. at epilepsi disponerer for depresjon – og vice versa (9).

Økt risiko for prematur død

Personer med epilepsi har økt risiko for prematur død (10). Plutselig, uventet død (SUDEP, *sudden unexpected death in epilepsy*) og status epilepticus er viktige årsaker til anfallsrelaterte dødsfall, men disse utgjør færre enn 5 % av det totale antall dødsfall. Majoriteten dør av somatiske tilstander som ikke-cerebrale neoplasmer og kardiovaskulær og cerebrovaskulær sykdom (11).

Høy frekvens av nattlige tonisk-kloniske anfall er en risikofaktor for plutselig, uventet død (12), men risikoen for slik død forblir forøket selv om personen blir anfallsfri. En engelsk studie av 695 personer med epilepsi viste etter 25 års oppfølging at gruppen hadde 49–72 % økt risiko for tidlig død sammenlignet med kontrollgruppene, og det gjaldt også dem som bare hadde hatt ett anfall (13).

Hva kan forklaringen være?

Det er flere mulige forklaringer på den økte mortaliteten og den omfattende komorbiditeten i denne pasientgruppen. Det kan tenkes å skyldes tilfeldige sammentreff, felles årsaksmekanismer, felles risikofaktorer, eller at det er et sekundærphenomen, dvs. en konsekvens av epilepsien. Av systemiske forklaringer kan man tenke seg genetiske, epigenetiske, biokjemiske og mitokondrielle årsaker (14).

GENETISK PREDISPOSISJON

Blant voksne med epilepsi har rundt 30 % generaliserte epilepsier. Disse epilepsiformene har lenge vært antatt å ha genetiske årsaker, noe som reflekteres i et ferskt forslag om å erstatte begrepet *idiopatisk generalisert epilepsi* med *genetisk generalisert epilepsi* (15).

Tradisjonelt har disse epilepsiformene vært sett på som relativt «snille», ettersom de aller fleste pasientene raskt får anfallskontroll med relevant behandling. Imidlertid har mange barn med absensepilepsi økt forekomst av kognitive vansker (16), og mange ungdommer med juvenil myoklon epilepsi har indikasjoner på en frontal dysfunksjon, med derav følgende økt forekomst av psykososiale problemer (17).

De resterende 70 % har fokale epilepsiformer. Med økende bruk av ulike genpanel har det de siste årene vist seg at det også bak fokale epilepsier er en sannsynlig genetisk årsak hos 16–29 % (18). Disse genetiske avvikene kan forårsake høyst varierende patologi, fra store strukturelle lesjoner i hjernen, for eksempel fokale kortikale dysplasier, til subtile endringer i nevronenes ionekanaler. Det kliniske korrelat er tilsvarende varierende og ytrer seg bare sjelden som epileptiske anfall alene. Ofte ses utviklingsmessige, nevrologiske, kognitive eller nevropsykiatriske forstyrrelser i tillegg.

Den mest kjente genetisk betingede fokale epilepsiformen er Rolandisk epilepsi, tidligere kalt benign barneepilepsi med sentrotemporale spikes. Denne epilepsiformen har vært ansett som benign ettersom anfallstendensen forsvinner når barna kommer i tenårene. Nå er det tatt til orde for å fjerne begrepet *benign* fordi det de siste årene er vist at disse barna har økt forekomst av kognitive vansker (19).

Årsaken til de tragiske, plutselige og uventede dødsfallene i denne pasientgruppen er ikke klarlagt. Sannsynligvis er det ikke bare én årsak. Det diskuteres om de kan skyldes en postiktal hjernestammedysfunksjon som gir hjerte- og respirasjonsstans. Man har også spekulert på om noen kan ha en ikke-erkjent genetisk betinget ionekanalopati som ikke bare øker den nevronale eksitabiliteten i hjernen, og dermed tendensen til epileptiske anfall, men som også påvirker hjertets ledningssystem og gir økt risiko for fatale kardiale arytmier (12, 20).

KRONISK SYSTEMISK INFLAMMASJON OG AUTOIMMUNITET

Kronisk systemisk inflammasjon som følge av økt frigjøring av proinflammatoriske cytokiner fra immunrelaterte celler er forbundet med økt mortalitet (21). C-reaktivt protein i serum (CRP) er brukt som biomarkør for systemisk inflammasjon, og forhøyet CRP er vist å være assosiert med økt stress og depresjoner. Det har vært spekulert på om systemisk inflammasjon er involvert i epileptogenesen. Etter et cerebralt insult, for eksempel et infarkt eller et traume, ses en cerebral inflammasjon der astrocytter og mikroglia er involvert, og som ved å påvirke transmittorer som glutamat og GABA kan bidra til epilepsiutvikling.

At pasientgruppen har økt forekomst av sykdommer i for eksempel hjerte, lunger og mage og tarm sammenlignet med den generelle befolkningen, er overraskende

Autoimmune mekanismer spiller også en rolle ved flere epilepsiformer. Det er økt epilepsiforekomst ved noen autoimmune sykdommer, for eksempel lupus erythematosus, multippel sklerose, cøliaki, Crohns sykdom og Hashimotos tyreoiditt, og det er også holdepunkter for at slike mekanismer gjør seg gjeldende ved kjente epilepsiformer som Wests syndrom, Landau-Kleffners syndrom, Rasmussens syndrom og epilepsi ved limbisk encefalitt (22).

OKSIDATIVT STRESS

Akkumulering av reaktive oksygenforbindelser fører til oksidativt stress, noe som er knyttet til utvikling av en rekke sykdommer. Hjernen er med sitt høye oksygenforbruk særlig sårbar for oksidativt stress, som muligens er involvert i patogenesen ved nevrodegenerative sykdommer som for eksempel Parkinsons sykdom, Alzheimers sykdom og amyotrofisk lateralsklerose (ALS) (23).

Oksidativt stress kan være direkte involvert i epileptogenesen, eventuelt kan det bidra ved å forstyrre den intracellulære kalsiumhomøostasen, noe som kan gi økt nevronal eksitabilitet og dermed økt anfallstendens, og i verste fall celledød. Mitokondriell dysfunksjon er tett knyttet til oksidativt stress (24).

METYLERINGSKAPASITET

Metylering er en biokjemisk prosess som er viktig for en rekke av kroppens funksjoner. Blant annet er DNA-metylering hovedmekanismen ved epigenetiske endringer. Metyleringskapasiteten kan vurderes ved å måle forskjellige molekyler, blant annet homocystein. Svekket metyleringskapasitet, bedømt ved økte homocysteinverdier, er sett ved en rekke sykdommer, blant annet nevralkrøstdefekt, kardiovaskulær sykdom og hjerneslag (25).

Nivået av homocystein i serum er forøket ved flere nevrologiske sykdommer, inkludert epilepsi (26). Det har vært spekulert på om homocystein bidrar til iktogenesen (anfallsutvikling) via forskjellige mekanismer, blant annet ved å hemme GABA.

MITOKONDRIELL DYSFUNKSJON

Sviktende mitokondrier har vært antatt å spille en rolle ikke bare for aldring, men også for en rekke sykdommer. Fordi det hos pasienter med temporolimbisk epilepsi er funnet dysfunksjonelle mitokondrier i CA₃-regionen i hippocampus, har man lurt på om defekte mitokondrier kan bidra til den økte nevronale eksitabiliteten i det epileptiske cellenettverket (27).

Mot en ny forståelse av sykdommen

Fordi langt de fleste mennesker med epilepsi har helsemessige problemer ut over selve anfallene, kan det reises spørsmål om hvorvidt det er riktig å opprettholde begrepet *ren epilepsi* («epilepsy only»). I behandling av denne pasientgruppen blir det derfor viktig å rette oppmerksomheten mot mer enn anfallene. Dersom man anser epilepsi for å være summen av anfall og diverse komorbiditeter, er det nærliggende å anta at det bak sykdommen ligger både cerebrale og systemiske funksjonsforstyrrelser.

LITTERATUR:

1. Novy J, Bell GS, Peacock JL et al. Epilepsy as a systemic condition: Link with somatic comorbidities. *Acta Neurol Scand* 2017; 136: 352–9. [PubMed][CrossRef]
2. Aaberg KM, Bakken IJ, Lossius MI et al. Comorbidity and childhood epilepsy: A nationwide registry study. *Pediatrics* 2016; 138: e20160921. [PubMed][CrossRef]
3. Weatherburn CJ, Heath CA, Mercer SW et al. Physical and mental health comorbidities of epilepsy:

- Population-based cross-sectional analysis of 1.5 million people in Scotland. *Seizure* 2017; 45: 125–31. [PubMed][CrossRef]
4. Gaitatzis A, Carroll K, Majeed A et al. The epidemiology of the comorbidity of epilepsy in the general population. *Epilepsia* 2004; 45: 1613–22. [PubMed][CrossRef]
 5. Téllez-Zenteno JF, Matijevic S, Wiebe S. Somatic comorbidity of epilepsy in the general population in Canada. *Epilepsia* 2005; 46: 1955–62. [PubMed][CrossRef]
 6. Dafoulas GE, Toulis KA, Mccorrey D et al. Type 1 diabetes mellitus and risk of incident epilepsy: a population-based, open-cohort study. *Diabetologia* 2017; 60: 258–61. [PubMed][CrossRef]
 7. Keezer MR, Novy J, Sander JW. Type 1 diabetes mellitus in people with pharmaco-resistant epilepsy: Prevalence and clinical characteristics. *Epilepsy Res* 2015; 115: 55–7. [PubMed][CrossRef]
 8. Ottman R, Lipton RB, Ettinger AB et al. Comorbidities of epilepsy: results from the Epilepsy Comorbidities and Health (EPIC) survey. *Epilepsia* 2011; 52: 308–15. [PubMed]
 9. Kanner AM, Ribot R, Mazarati A. Bidirectional relations among common psychiatric and neurologic comorbidities and epilepsy: Do they have an impact on the course of the seizure disorder? *Epilepsia Open* 2018; 3 (suppl 2): 210–9. [PubMed][CrossRef]
 10. Thurman DJ, Logroscino G, Beghi E et al. The burden of premature mortality of epilepsy in high-income countries: A systematic review from the Mortality Task Force of the International League Against Epilepsy. *Epilepsia* 2017; 58: 17–26. [PubMed][CrossRef]
 11. Keezer MR, Bell GS, Neligan A et al. Cause of death and predictors of mortality in a community-based cohort of people with epilepsy. *Neurology* 2016; 86: 704–12. [PubMed][CrossRef]
 12. Ryvlin P, Rheims S, Lhatoo SD. Risks and predictive biomarkers of sudden unexpected death in epilepsy patient. *Curr Opin Neurol* 2019; 32: 205–12. [PubMed][CrossRef]
 13. Bell GS, Neligan A, Giavasi C et al. Outcome of seizures in the general population after 25 years: a prospective follow-up, observational cohort study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87: 843–50. [PubMed][CrossRef]
 14. Yuen AWC, Keezer MR, Sander JW. Epilepsy is a neurological and a systemic disorder. *Epilepsy Behav* 2018; 78: 57–61. [PubMed][CrossRef]
 15. Scheffer IE, Berkovic S, Capovilla G et al. ILAE classification of the epilepsies: Position paper of the ILAE Commission for Classification and Terminology. *Epilepsia* 2017; 58: 512–21. [PubMed][CrossRef]
 16. Verrotti A, Matricardi S, Rinaldi VE et al. Neuropsychological impairment in childhood absence epilepsy: Review of the literature. *J Neurol Sci* 2015; 359: 59–66. [PubMed][CrossRef]
 17. Syvertsen M, Selmer K, Enger U et al. Psychosocial complications in juvenile myoclonic epilepsy. *Epilepsy Behav* 2019; 90: 122–8. [PubMed][CrossRef]
 18. Perucca P. Genetics of focal epilepsies: what do we know, and where are we heading? *Epilepsy Curr* 2018; 18: 356–62. [PubMed][CrossRef]
 19. Currie NK, Lew AR, Palmer TM et al. Reading comprehension difficulties in children with rolandic epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2018; 60: 275–82. [PubMed][CrossRef]
 20. González A, Aurlien D, Haugaa KH et al. Epilepsy in patients with long QT syndrome type 1: A Norwegian family. *Epilepsy Behav Case Rep* 2018; 10: 118–21. [PubMed][CrossRef]
 21. Ahmadi-Abhari S, Luben RN, Wareham NJ et al. Seventeen year risk of all-cause and cause-specific mortality associated with C-reactive protein, fibrinogen and leukocyte count in men and women: the EPIC-Norfolk study. *Eur J Epidemiol* 2013; 28: 541–50. [PubMed][CrossRef]
 22. Britton J. Autoimmune epilepsy. *Handb Clin Neurol* 2016; 133: 219–45. [PubMed][CrossRef]
 23. Migliore L, Fontana I, Colognato R et al. Searching for the role and the most suitable biomarkers of oxidative stress in Alzheimer's disease and in other neurodegenerative diseases. *Neurobiol Aging* 2005; 26: 587–95. [PubMed][CrossRef]
 24. Chang SJ, Yu BC. Mitochondrial matters of the brain: mitochondrial dysfunction and oxidative status in epilepsy. *J Bioenerg Biomembr* 2010; 42: 457–9. [PubMed][CrossRef]
 25. Blom HJ, Smulders Y. Overview of homocysteine and folate metabolism. With special references to

- cardiovascular disease and neural tube defects. *J Inher Metab Dis* 2011; 34: 75–81. [PubMed][CrossRef]
26. Ansari R, Mahta A, Mallack E et al. Hyperhomocysteinemia and neurologic disorders: a review. *J Clin Neurol* 2014; 10: 281–8. [PubMed][CrossRef]
27. Kunz WS, Kudin AP, Vielhaber S et al. Mitochondrial complex I deficiency in the epileptic focus of patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 48: 766–73. [PubMed][CrossRef]
-

Publisert: 9. september 2019. Tidsskr Nor Legeforen. DOI: 10.4045/tidsskr.19.0149

Mottatt 17.2.2019, første revisjon innsendt 9.4.2019, godkjent 12.4.2019.

© Tidsskrift for Den norske legeforening 2020. Lastet ned fra tidsskriftet.no