



GÖTEBORGS
UNIVERSITET



Gillbergcentrum
Sahlgrenska Akademien

Febrile seizures and associated neurodevelopmental disorders

Sahlgrenska akademien
Institutionen för neurovetenskap och fysiologi

Gill Nilsson
BNPS utbildningsdagar 2020-03-10

Handledare: Professor Christopher Gillberg
Professor Elisabeth Fernell,
Docent Ingrid Olsson

Avhandlingens 4 delarbeten

- I. Nilsson, G., Fernell, E., Arvidsson, T., Neville, B., Olsson, I. & Gillberg, C. 2016. Prevalence of Febrile Seizures, Epilepsy, and Other Paroxysmal Attacks in a Swedish Cohort of 4-Year-Old Children. *Neuropediatrics*, 47, 368-73.
- II. Nilsson, G., Westerlund, J., Fernell, E., Billstedt, E., Miniscalco, C., Arvidsson, T., Olsson, I. & Gillberg, C. 2019. Neurodevelopmental problems should be considered in children with febrile seizures. *Acta Paediatrica*, 108, 1507-14.
- III. Billstedt, E., Nilsson, G., Leffler, L., Carlsson, L., Olsson, I., Fernell, E. & Gillberg C. 2019. Cognitive functioning in a representative cohort of preschool children with febrile seizures. *Acta Paediatrica* [Epub ahead of print].
- IV. Nilsson, G., Lundström, S., Olsson, I., Fernell, E. & Gillberg, C. Febrile seizures from preschool to school; a prospective longitudinal community-based study. In manuscript

Feberkrämper

- Inträffar mellan 6 mån och 5 års ålder
- Drabbar 2-6 % av alla barn
- Epileptiska anfall som utlöses av feber $> 38.4/38.5$
- Indelas i enkla och komplexa feberkrämper
- Enkel feberkramp:

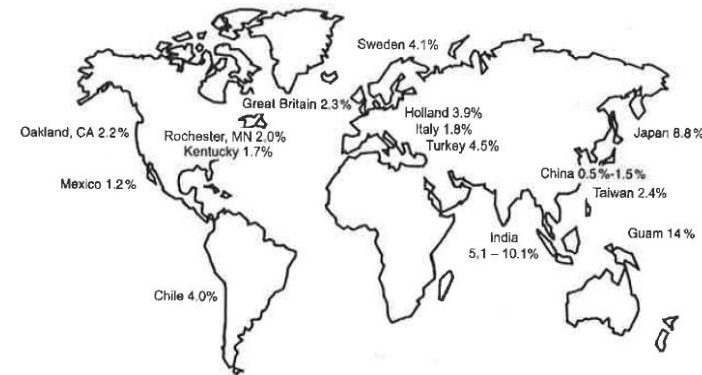
Oftast duration 1-2 minuter, ej längre än 15 minuter

Toniskt-kloniskt anfall

- Komplex feberkramp:

Längre duration

Fokalt anfall



Hauser 1994

Epilepsi

- Oprovocerade epileptiska anfall, minst två
- Enstaka anfall då risken för ytterligare anfall bedöms vara stor (60%)
(ILAE 2017)
- Förekomsten hos barn 0.5%
- Förekomsten hos personer som haft feberkramper 3-7%
(Berg et al 1996, Forsgren et al 1997)

ESSENCE

- ESSENCE (Early Symptomatic Syndromes Eliciting Neurodevelopmental Clinical Examinations) är ett ”paraplybegrepp” som belyser den stora överlappning som finns mellan olika utvecklingsneurologiska – ofta tidigt debuterande – symtom och problem (Gillberg 2010)
- Det gäller motoriska avvikelser, generell utvecklingsförsening, intellektuell funktionsnedsättning, tal- och språkstörning, sociala interaktionssvårigheter, beteendeproblem, hyperaktivitet, bristande uppmärksamhet, sömn och ätproblem

Syften

1. Studera prevalens av feberkramper, epilepsi och andra typer av anfall hos förskolebarn
2. Undersöka förekomsten av ESSENCE hos barn som haft feberkramper
3. Analysera kognitiva funktioner hos barn som haft feberkramper
4. Kombinera den kliniska bedömningen i förskoleåldern med resultat från föräldraintervju i skolåldern och uppskatta den totala förekomsten av ESSENCE hos barn som haft feberkramper

Studie I Metod

- Samarbetsprojekt med Barnhälsovården (BVC)
 - Information till barnhälsovården om studien vid nätverksmöten
 - Föreläsningar om feberkramper och epilepsi till barnhälsovården
 - Kontakt med samtliga BVC inför och under studien
- Populationsbaserad studie av barn födda 1 juli 2008 - 30 juni 2009
- Barn bosatta i Göteborg, n=6463
- 2/49 BVC deltog inte i studien (387 barn)
- Studiepopulation n=6076
- Frågeformulär till föräldrar i samband med 4-års-hälsokontrollen på BVC avseende feberkramper, epilepsi och andra anfall

Studie I Metod

- Frågeformuläret innehöll frågor till föräldrar om barnet haft feberkramper, epilepsi eller andra typer av anfall och var översatt till arabiska, engelska och somaliska
- Formuläret testades i en pilotstudie på en BVC
- Frågeformuläret delades ut till föräldrar av sjuksköterskan på BVC i samband med barnets 4-årskontroll under 2012 och 2013
- Föräldrarna besvarade formuläret under besöket, vid behov med hjälp av sjuksköterskan, som sedan samlade in formulären



Frågor till föräldrar i samband med hälsoundersökning vid 4 år

Vi vill med dessa frågor undersöka hur vanligt det är med feberkramper, epilepsi och medvetslöshet av andra orsaker hos barn i Göteborg.

	<u>Ja</u>	<u>Nej</u>	<i>Kommentar:</i>
1. Har ditt barn någonsin haft			
a) feberkramper?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
b) andra kramper?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
c) attacker av frånvaro eller liknande?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
2. Har ditt barn behandling för epilepsi?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____
3. Har ditt barn någonsin varit medvetslöst?.....	<input type="checkbox"/>	<input type="checkbox"/>	_____

Barnets
namn: _____

Födelsedatum: _____

Adress: _____

Telefon: _____

Kön: Flicka Pojke

Aktuell

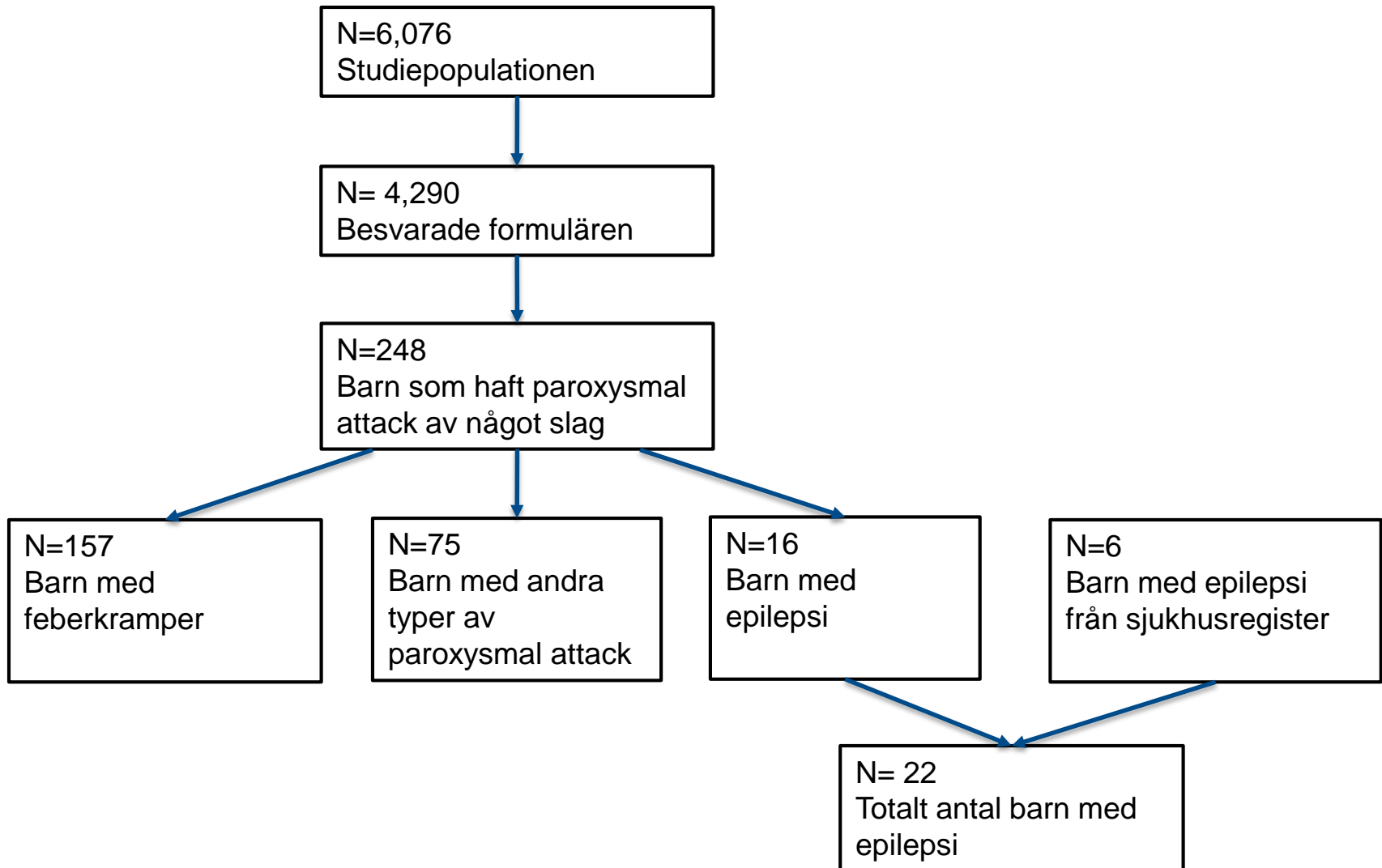
BVC: _____

Datum:-

Studie I Resultat

- 4290/6076 formulär lämnades in (71%)
- 248/4290 svarade att någon typ av anfall förekommit (5.8%)
- Feberkramper rapporterades hos 157 (93 pojkar och 64 flickor) (3.7%)
- Epilepsi rapporterades hos totalt 22 barn (12 pojkar och 10 flickor) (0.5%)
- Paroxysmala attacker (vanligast affektanfall) rapporterades hos 75 barn (33 pojkar och 42 flickor) (1.7%)

Studie I Resultat



Studie I Resultat

Feberkramper

- 77/157 barn med feberkramper deltog i den kliniska studien som inkluderade en noggrannare anamnes om typ av feberkramp
- 55/77 (71%) enkla feberkramper
- 21/77 (27%) komplexa feberkramper
- 1/77 (1%) inte klassificerbar

Studie I Resultat

Epilepsi

- 16 barn i BVC-screeningen hade epilepsi (4 av dessa hade också haft feberkramper)
- Ytterligare 6 barn som ej deltagit i screeningen tillkom vid granskning av diagnosregister och journalgenomgång
- Sammanlagt **22 barn** med epilepsi (0.5%)
- 13/22 generaliserad epilepsi
- 8/22 fokal epilepsi
- 1/22 oklassificerbara anfall
- 8/22 påvisad etiologi

Studie I Konklusion

- Någon typ av paroxysmala anfall hade förekommit hos nästan 6% av förskolebarn
- Prevalensen av feberkrampor och epilepsi stämde med tidigare svenska studier i aktuell åldersgrupp (Forsgren et al 1990)

Studie II Metod

- Samtliga föräldrar som svarat att barnet haft feberkramper/epilepsi kontaktades per telefon och inbjöds att delta i studien tillsammans med barnet
- Undersökning av läkare och psykolog
- Strukturerad föräldraintervju, inkl. detaljerad anfallsanamnes och screening av barnens emotionella, beteendemässiga och kognitiva profil med föräldrafrågeformulären FTF (Fem-Till- Femton) och SDQ (Strengths and Difficulties Questionnaire)
- Motorisk bedömning med Movement ABC-2
- Neuropsykologisk utredning med Wechslerskalan för förskolebarn (WPPSI-III)



Studie II Resultat

- **Movement ABC-2:**

3/69 (4%) fick ett resultat under 15:e percentilen, motsvarande en signifikant motorisk funktionsnedsättning

- **Kognitiv nivå:**

4/73 (5.5%) hade en IK < 70

9/73 (12%) hade en IK i området 70-84, motsvarande en svag begåvning

- **Språk:**

8/73 (11%) hade en ICD-10 verifierad diagnos inom språkområdet

Studie II Resultat

Frågeformuläret 5-15

- Åtta domäner (funktionsområden): motorik, exekutiva funktioner (inklusive uppmärksamhet), perception, minnesfunktion, språk, inlärning (används inte på förskolebarn), social kompetens, psykiska problem
- Signifikant fler barn i gruppen med feberkramper hade ett resultat ovan 90:e percentilen inom domänen minnesfunktion, motsvarande ett definitivt problem

Studie II Resultat

Frågeformuläret SDQ

- Innehåller fem domäner: Emotionella symtom, Uppförandeproblem, Hyperaktivitet, Kamratproblem och Prosocialt beteende
- 56 av barnen med feberkramper (36 pojkar, 20 flickor) som var 4 år jämfördes med 356 barn i samma ålder (192 pojkar, 164 flickor) i en svensk normeringsgrupp (Ghaderi et al 2014)
- Pojkar och flickor i gruppen med feberkramper hade signifikant lägre score på domänen uppförandeproblem
- Flickor i gruppen med feberkramper hade signifikant högre score på domänen emotionella problem

Studie II Resultat

Övergripande ESSENCE bedömning

- 21/73 (29%) uppfyllde kriterier för minst en utvecklingsneurologisk diagnos inom ESSENCE: ADHD, intellektuell funktionsnedsättning, autism, motorisk koordinationsstörning (DCD), språkstörning

- 4/73 (5%) hade tydliga ADHD symtom

Studie II Konklusion

- 29% av barnen som haft feberkramper hade en utvecklingsrelaterad funktionsnedsättning
- Ingen skillnad vad gäller förekomst av funktionsnedsättningar mellan olika typer av feberkramper

Studie III Metod

- Wechsler Preschool and Primary Scale of Intelligence-3rd ed.
(Wechsler 2005)
- Visuella minnestestet ur Leiter International Performance Scale - Revised
(Roid and Miller 1997)
- Verbala minnestest och uppmärksamhetstest ur NEPSY
(Korkman et al 2001)

Studie III Metod

WPPSI-III

- Ett test för bedömning av förskolebarns kognitiva förmågor

NEPSY

- Neuropsykologisk undersökningsmetod som ger en bild av ett barns kognitiva fungerande inom fem olika domäner
- Fyra deltest, som mäter minne, inlärningsfunktioner, uppmärksamhet och andra exekutiva funktioner användes

Leiter-R

- Icke-verbalt begåvningsstest
- Två deltest användes som mäter omedelbar igenkänning och fördröjd igenkänning

Studie III Material och metod

73 barn (41 pojkar, 32 flickor) som testats jämfördes med normgrupper samt med en mindre köns- och åldersmatchad jämförelsegrupp, bestående av 20 barn (11 pojkar och 9 flickor), som inte haft feberkramper och som rekryterats vid samma 4-års hälsokontroll på BVC

Studie III Resultat

- 2 barn med intellektuell funktionsnedsättning (en med lindrig och en med medelsvår) hade före studien testats med WPPSI-III
- 2 barn fick diagnos lindrig intellektuell funktionsnedsättning i studien
- 4/73 (5,5%) barn med feberkramper hade intellektuell funktionsnedsättning
- Ingen skillnad avseende Total IK, Verbal IK eller Snabbhetsindex (processhastighet) mellan studiegruppen och barn i normgruppen eller mellan studiegruppen och jämförelsegruppen

Studie III Resultat

- 12/73 barn hade haft sin första feberkramp under första levnadsåret
- Dessa 12 hade lägre resultat på verbal IK och kognitiv processhastighet, jämfört med de barn som haft en senare debut av feberkramper
- 9/12 barn med tidiga feberkramper hade återkommande anfall
- 6/12 hade utvecklingsneurologiska diagnoser/problem

Studie III Konklusion

- Barn med tidigt debuterade feberkramper och speciellt de med återkommande anfall hade lägre resultat på verbal IK och kognitiv processhastighet.
- Dessa fynd indikerar att viktiga språkliga och exekutiva kognitiva förmågor kan vara nedsatta redan i förskoleåldern

Studie IV Metod

- **A-TAC**-formuläret (Autism-Tics, ADHD och andra komorbiditeter), utarbetat för att användas vid telefonintervju, användes
- Det kan användas av professionella intervjuare
- A-TAC ger bra indikatorer för flera diagnostiska kategorier inom ESSENCE (inklusive autism, ADHD, DCD och inlärningssvårigheter)
- Flera kliniska valideringsstudier finns, bland dessa originalpublikationen (Hansson et al 2005) och en valideringsstudie baserad på "The Child and Adolescent Twin Study in Sweden" (Larson et al 2013)

Studie IV Metod

- 54/73 föräldrar till barn med feberkramper (74%) deltog i den uppföljande telefonintervjun (A-TAC) när barnen var i 9-10 år gamla
- Resultaten från föräldraintervjun jämfördes med en tidigare valideringsstudie av A-TAC där utfall relaterats till diagnoser i Nationella Patientregistret (Mårland et al 2017)
- Resultaten från den kliniska studien när de 73 barnen med feberkramper var i 4-5 års åldern och resultaten vid den uppföljande föräldraintervjun när de 54 barnen var i 9-10 års åldern jämfördes

Studie IV Resultat A-TAC

- 13/54 (24%) hade symtom inom A-TAC modulerna ADHD, autism, motorisk koordinationsstörning eller inlärningssvårigheter, dvs antingen symtom under tröskelvärdet för diagnos eller symtom motsvarande kriterier för diagnos
- Resultatet skilde sig inte från jämförelsegruppen (Mårland et al 2017)
- Medelvärdet inom modulen ADHD var 2.8 i feberkrampsgruppen och 2.0 i jämförelsegruppen (tvillingstudien, Mårland et al 2017), skillnaden var dock inte signifikant ($p=0.067$)

Studie IV Resultat

- Av de 19 barn, vars föräldrar inte deltog i A-TAC intervjun, hade 10 barn diagnoser inom ESSENCE vid den tidigare kliniska studien när barnen var i 4-5 års åldern och 8 av dessa 10 barn hade två eller fler diagnoser inom ESSENCE
- 26/73 (36%) hade vid något av eller båda de två tillfällena (vid 4-5 års ålder och/eller vid 9-10 års ålder) en utvecklingsneurologisk diagnos (ESSENCE) (ADHD, intellektuell funktionsnedsättning, autism, motorisk koordinationsstörning/DCD, språkstörning)

Studie IV Konklusion

- 24% hade symtom inom A-TAC modulerna ADHD, autism, motorisk koordinationsstörning eller inlärningssvårigheter, vilket inte skilde sig från jämförelsegruppen
- Vid sammanslagning av resultaten från både studien i förskoleåldern och i skolålder framkom att en mycket högre andel än förväntat (41%) uppfyllde kriterier för en utvecklingsneurologisk diagnos (36%) eller hade tydliga utvecklingsneurologiska symtom (5%)

Sammanfattning

- Nästan 6% av barn i 4-5 årsåldern har haft någon typ av paroxysmala anfall
- 3,7% hade haft feberkramper
- Barn som haft feberkramper hade en påtagligt ökad förekomst av utvecklingsrelaterade funktionsnedsättningar vid uppföljning i 4-5 års åldern
- Barn med feberkramper under första levnadsåret och särskilt de med återkommande feberkramper hade lägre resultat avseende verbal IK och kognitiv processhastighet
- Vid sammanslagning av resultaten från studien i förskoleåldern och skolåldern framkom att 41% av barnen som haft feberkramper uppfyllde kriterierna för en utvecklingsneurologisk diagnos eller hade tydliga sådana symtom
- Det mesta talar för att feberkramper i sig inte ger upphov till funktionsnedsättning, men kan ses som en markör för ESSENCE
- Resultaten kan vara av betydelse för handläggning och uppföljning av feberkramper inom barnhälsovård och barnsjukvård

Tack!

