



FILADELFIA



FILADELFIA
FORSKNING 2024

Forord

Epilepsihospitalet Filadelfia er et af de bedste forskningsmiljøer inden for epilepsi.

Vores forskere indgår stærke samarbejder med eksterne partnere på tværs af sektorer og landegrænser. Det giver mulighed for at implementere nye behandlingsformer og undervisning i sundhedsvæsenet. Vores ambition er at formidle forskningen på en tilgængelig måde, så resultaterne kommer så bredt ud.

Vi udgiver hvert år en forskningsrapport på engelsk til fagfæller. Vi er stolte over at kunne udgive denne mere tilgængelige rapport på dansk og håber, at den vil inspirere til yderligere videndeling til gavn for mennesker med epilepsi verden over.

Vores forskere er tilknyttet Københavns Universitet, Syddansk Universitet og Aarhus Universitet. De besidder tillidsposter i nationale og internationale videnskabelige selskaber og fungerer som centrale aktører i adskillige internationale forskningsnetværk om epilepsi.

Tak til alle samarbejdspartnere i for deres indsats og store resultater i 2024.

Lisbeth Nielsen
Administrerende direktør

Mads Ravnberg
Sundhedsfaglig direktør

Sommerskole i EEG

Juli 2024 afholdt Filadelfia den 6. internationale skole i avanceret EEG og epilepsi (ILAE) – DSSEE6. Siden 2012 har vi holdt sommerkurser i Dianalund med deltagere fra hele verden.

I otte dage deltog 38 læger fra 18 forskellige lande på tværs af fire kontinenter fysisk, mens yderligere 130 læger deltog online. Denne imponerende tilslutning viser, hvordan Filadelfia med succes kombinerer traditionel undervisning med digitale løsninger.

Deltagerne, som kommer fra blandt andet Australien og Colombia, blev undervist i at anvende EEG i klinisk praksis samt i den mest avancerede viden inden for epilepsi. Sommerskolen bød på undervisning fra prominente eksperter, herunder professor Sándor Beniczky fra Filadelfia samt undervisere fra USA, Holland, Storbritannien, Tyskland, Østrig og Litauen. Der var også være repræsentanter fra Rigshospitalet i København og Epilepsihospitalet.

DICE – international konference om epilepsi

Mere end 170 deltagere fra hele verden, herunder USA, Australien og Chile, deltog den sjette internationale konference DICE, maj 2024.

Temaet var “Overlappende kliniske fænotyper ved monogene epilepsier – fælles molekulære mekanismer?”

Der var oplæg og drøftelser om de fænotypiske udtryk, overlappende karakteristika og genotype-fænotype-korrelationer i forskellige epileptiske lidelser og epileptiske encefalopatier.

Målet var at identificere mulige fælles underliggende patofysiologiske mekanismer og molekulære strukturer – med henblik på at fremme opdagelsen og udviklingen af målrettede og effektive behandlinger.

Indholdsfortegnelse

| | | | |
|---|---|---|----|
| Forord..... | 2 | Forskning i GRIA-sygdomme | 6 |
| Sommerskole i EEG..... | 3 | “Natural history” studier | 7 |
| DICE - international konference om epilepsi | 3 | EEG som redskab til at forstå epilepsi | 7 |
| Kunstig intelligens i diagnosen af epilepsi | 4 | Tværfaglig forskning | 9 |
| Uddannelsesforskning | 4 | Kognitiv adfærdsterapi | 9 |
| Epilepsikirurgi..... | 4 | Få styr på angsten | 9 |
| Bærbare udstyr til epilepsi | 5 | Evaluerings af psykocociale forløb | 9 |
| Genetisk forskning..... | 5 | Ph.d.-projekter igangværende og afsluttede | 11 |
| Fra forskning til behandling..... | 6 | Skematisk oversigt over forskning på Filadelfia ... | 12 |

Forsidefoto: Elena Gardella, der blev udnævnt som professor december 2024



Filadelfia afholder en international konference om epilepsi hvert andet år. I 2024 deltog 170 forskere fra hele verden.

Kunstig intelligens og store data-mængder i diagnosticering af epilepsi

Kunstig intelligens (AI) ser ud til at kunne ændre måden, vi laver medicinske undersøgelser på – også når det gælder epilepsi. For at kunne træne AI-systemer har man brug for store mængder data af høj kvalitet, som er ensartet og korrekt mærket.

I samarbejde med internationale epilepsiekspertter og det europæiske netværk EpiCARE har vi hjulpet med at skabe samarbejde på tværs af lande og udviklet en online platform, hvor man kan teste og forbedre AI-systemer til at opdage epileptiske anfald.

Vi har blandt andet udviklet og testet en AI-model, der automatisk kan analysere EEG-optagelser (hjernebølger) – den slags test, som læger bruger til at finde tegn på epilepsi. Denne AI-model præsterede lige så godt som eksperterne.

Vi har også arbejdet med AI, der kan analysere videooptagelser for at opdage anfald, og de første resultater ser lovende ud. Derudover har vi brugt en stor EEG-database til at undersøge, hvordan bestemte metoder i EEG-undersøgelser giver ekstra information i forhold til diagnosen.

Denne forskning kan føre til hurtigere og mere præcise diagnoser, hvilket betyder, at patienter kan få den rette behandling tidligere og mere effektivt – især i områder, hvor der mangler specialister.

Uddannelsesforskning

Forskning i hvordan man bedst underviser læger inden for epilepsi og hjernens elektriske aktivitet, er vigtig for at gøre efteruddannelsen så god som muligt. Vi har udviklet undervisningsmateriale – fx online videoer og kurser – og undersøgt, hvor godt de virker. Derudover har vi lavet en undersøgelse af, hvordan børnelæger bliver uddannet i at læse EEG (en test af hjernens aktivitet).

Denne forskning sikrer, at læger bliver bedre til at stille præcise diagnoser og vælge den rette behandling, hvilket i sidste ende giver epilepsipatienter en bedre og mere tryk behandling.



Professor Sándor Beniczky er cheflæge på Neurofysiologisk Klinik på Epilepsihospitalet, Filadelfia

Epilepsikirurgi

Et af vores vigtigste mål på Epilepsihospitalet har været at hjælpe patienter med at blive anfaldsfrie efter epilepsikirurgi.

Som en del af det europæiske samarbejde EpiCARE har vi udviklet et system, der kan vurdere, hvor sikre lægerne kan være på, hvor i hjernen anfaldene starter.

Vi har også testet værktøjer, der kan forudsige resultatet af epilepsikirurgi og vist, hvordan de kan hjælpe med at udvælge de rette patienter til operation.

Denne forskning gør det lettere at finde de patienter, som vil have mest gavn af en operation – og øger chancen for at de kan blive helt fri for anfald.

Bærbart udstyr til epilepsi

Der er brug for bærbart udstyr, som automatisk kan opdage epileptiske anfald. I 2024 fortsatte vi vores arbejde, som vi har været i gang med i over 10 år, for at nå dette mål. Vi talte med patienter og pårørende for bedre at forstå deres behov, og hvordan teknologien skal fungere i virkeligheden.

Vi har udviklet og testet en ny metode til at opdage toniske anfald (en type epileptisk anfald). Derudover har vi arbejdet med et billigt, bærbart EEG-apparat og testet, om det kan fungere i praksis. Vi har også færdiggjort en test af en metode, der opdager anfald ved at måle ændringer i pulsen. Og vi har vist, at man med lyd (sonificering) kan bruge data fra bærbare EEG-enheder til præcist at opdage absence anfald (fraværsanfald).

Denne forskning kan føre til små og brugervenlige udstyr, som hjælper patienter og deres familier med hurtigt og pålideligt at opdage anfald – og dermed øge sikkerheden og trygheden i hverdagen.

Genetisk forskning

Vores vision i Afdeling for Epilepsigenetik og Personlig Medicin, Filadelfia er, at udredning, diagnosticering, rådgivning, forskning, og vidensdeling kan medvirke til en bedre livskvalitet, samt mere målrettet behandling af personer med sjældne, arvelige former for epilepsi.

Vi ønsker at blive klogere på disse sygdomme – både hvordan de viser sig i hjernen samt i resten af kroppen, hvad der sker genetisk, hvordan de kan behandles, og hvad der ligger bag sygdommene. Vi arbejder på at kortlægge, hvordan disse sjældne epilepsiformer typisk udvikler sig over tid, så det bliver lettere at stille diagnoser og forudse sygdomsforløbet.

Derudover stiler vi mod at styrke samarbejdet med forskere, medicinalfirmaer og patientforeninger, samt mod at udvikle fælles internationale standarder, så vi bedre kan gøre klar til at teste nye behandlinger og finde mere målrettede løsninger for hver enkelt patient.



Med 6.000 ambulante patienter og 1.350 indlæggelser årligt har Filadelfias forskning et særligt grundlag for at udvikle og forske. I Neurofysiologisk Klinik analyserer de anfald via EEG og videomonitorering.

Fra forskning til behandling

Fra sygdomsfremkaldende genvarianter til målrettet behandling af epilepsier forårsaget af ændringer (mutationer) i GABA-A-receptoren

Udviklings- og epileptiske encefalopatier er alvorlige sygdomme, der opstår tidligt i livet, og som ofte fører til svært behandelbar epilepsi, forsinket udvikling, intellektuelle handicap, bevægelsesproblemer og autisme.

Mange af disse sygdomme skyldes ændringer (mutationer) i gener, der koder for vigtige proteiner i hjernen, fx GA-BA-A-receptoren, som hjælper med at dæmpe aktiviteten i hjernen og dermed forhindre overaktivitet. Tidlige troede man, at disse mutationer gjorde receptorerne svagere (såkaldt "loss-of-function" eller LOF), og at det var derfor, hjernen blev for overaktiv og fik anfald.

Men ny forskning viser, at billedet er mere kompliceret: Nogle mutationer gør faktisk receptorerne mere aktive ("gain-of-function" eller GOF), og det kan også føre til anfald. Det betyder, at ikke alle patienters mutationer fører til samme ændringer i hjernens aktivitet, og derfor virker de samme epilepsibehandlinger ikke på alle.

I dette projekt, som vi udfører i samarbejde med forskere fra Københavns Universitet, samt fra Sydney og Melbourne i Australien stiler vi mod at:

- finde måder til at afgøre, om en patient har en LOF- eller GOF-mutation
- forstå, hvordan de overaktive (GOF) receptorer fører til anfald og finde nye behandlinger
- udvikle en online platform med den nyeste viden om GABAA-receptor relaterede sygdomme, som kan hjælpe læger, forskere og familier over hele verden.

Forskning i GRIA-sygdomme åbner for bedre behandling

Epilepsi er en af de mest udbredte hjernesygdomme blandt børn. Men det er ikke kun anfald, der rammer. Mange børn med epilepsi kæmper også med indlærings- og adfærdsproblemer, som gør hverdagen svær. Ofte skyldes det små fejl i deres gener, der får hjernen til at fungere anderledes. Forskere på Epilepsihospitalet, Filadelfia har kastet sig over en gruppe af særlige gener - GRIA1-4 - som styrer en vigtig type signal i hjernen via små saltkanaler på hjernecellernes overflade. Fejl i disse gener kan få hjernen til at sende for mange eller for få signaler, hvilket kan føre til epilepsi og andre alvorlige symptomer.

Men hvorfor er det vigtigt? Jo, for selvom denne forskning handler om en sjælden form for epilepsi, giver den os ny indsigt i, hvordan epilepsi opstår – også hos dem, hvor årsagen er ukendt.

For patienter med GRIA-sygdom giver forskningen håb. Den hjælper os med at forstå præcist, hvordan deres epilepsi opstår – om det skyldes, at hjernecellerne er for aktive eller for lidt aktive. Det giver mulighed for at finde mere målrettet behandling, som virker bedre og har færre bivirkninger. For Filadelfia og vores fagfolk betyder forskningen, at vi er med til at forme fremtidens epilepsibehandling. Vi bliver klogere på, hvordan forskellige typer epilepsi hænger sammen, og hvordan vi kan skræddersy behandlingen – ikke kun ud fra symptomer, men også ud fra, hvad der sker helt ned på celleniveau.

Mange tror, at epilepsi bare er anfald, men virkeligheden er mere kompleks. Ved at studere de sjældne og ekstreme tilfælde lærer vi mere om, hvordan hjernen fungerer, og hvorfor anfald opstår – viden, der i sidste ende kan hjælpe alle med epilepsi. For almindelige mennesker med epilepsi, uden en kendt genetisk årsag, er denne forskning et skridt mod bedre og mere præcis behandling. Mange oplever, at deres medicin ikke virker optimalt, eller at bivirkningerne er svære at leve med. Ved at forstå hvordan forskellige ubalancer i hjernesignaler fører til epilepsi, kan vi udvikle nye behandlinger, der passer bedre til den enkelte.

Forskningen er vigtig, fordi den giver os en dybere forståelse af epilepsi, som i sidste ende kan føre til bedre behandlinger og mere håb for alle med epilepsi.

"Natural History" studier ved sjældne, genetiske former for epilepsi

For at forstå sjældne sygdomme såsom genetisk betinget epilepsi er det vigtigt at vide, hvordan sygdommen udvikler sig over tid. Sådanne såkaldte "natural history"-studier giver os vigtig viden om, hvilke symptomer der opstår, hvis man har en specifik genetisk sygdom, hvordan de forværres eller ændrer sig over tid, og hvordan sygdommen påvirker hjernen og resten af kroppen.

Vi kigger ikke kun på selve epilepsien, men også på andre udfordringer som indlæringsvanskeligheder, adfærdsproblemer, motoriske udfordringer og sociale forhold.

Når man skal afprøve nye lægemidler, er det vigtigt at vide, hvordan sygdommen normalt udvikler sig. Det hjælper lægerne, forskerne og medicinalfirmaerne med at vælge de rette deltagere til forsøgene og finde ud af, hvad man skal måle på, samt planlægge behandlingen bedst muligt.

Et sådan studie viser også, hvornår det er mest oplagt at sætte ind med en behandling, og hvad det betyder mest for patienternes livskvalitet.

Vi samarbejder tæt med læger, patienter/pårørende samt medicinalfirmaer i hele verden for at blive klar til at teste nye behandlinger rettet mod bestemte genetiske epilepsiformer (fx SCN8A og STXBP1 relaterede sygdomme).

For disse sjældne genetiske epilepsiformer er det vigtigt at have et klart billede af sygdomsforløbet, så vi bedre kan vurdere effekten af nye, målrettede behandlinger – fx dem, der retter sig direkte mod det defekte gen.

EEG som redskab til at forstå og følge genetisk betinget epilepsi

Når man har en sjælden, genetisk form for epilepsi, har man ofte bestemte typer anfald og forskellige udviklings- og adfærdsmæssige problemstillinger. Her spiller EEG (en undersøgelse, der måler hjernens elektriske aktivitet) en vigtig rolle.

EEG kan vise mønstre i hjerneaktiviteten, som fortæller os, hvordan sygdommen udvikler sig over tid, og hvordan den reagerer på behandling. Derfor er EEG en nyttig metode til at følge sygdomsforløbet i vores forskningsstudier. Ofte hænger bestemte EEG-forandringer sammen med specifikke genfejl. Det kan hjælpe læger og forskere med at stille en mere præcis diagnose og finde nye mål for behandling.

EEG bruges også til at måle, om nye behandlinger virker.

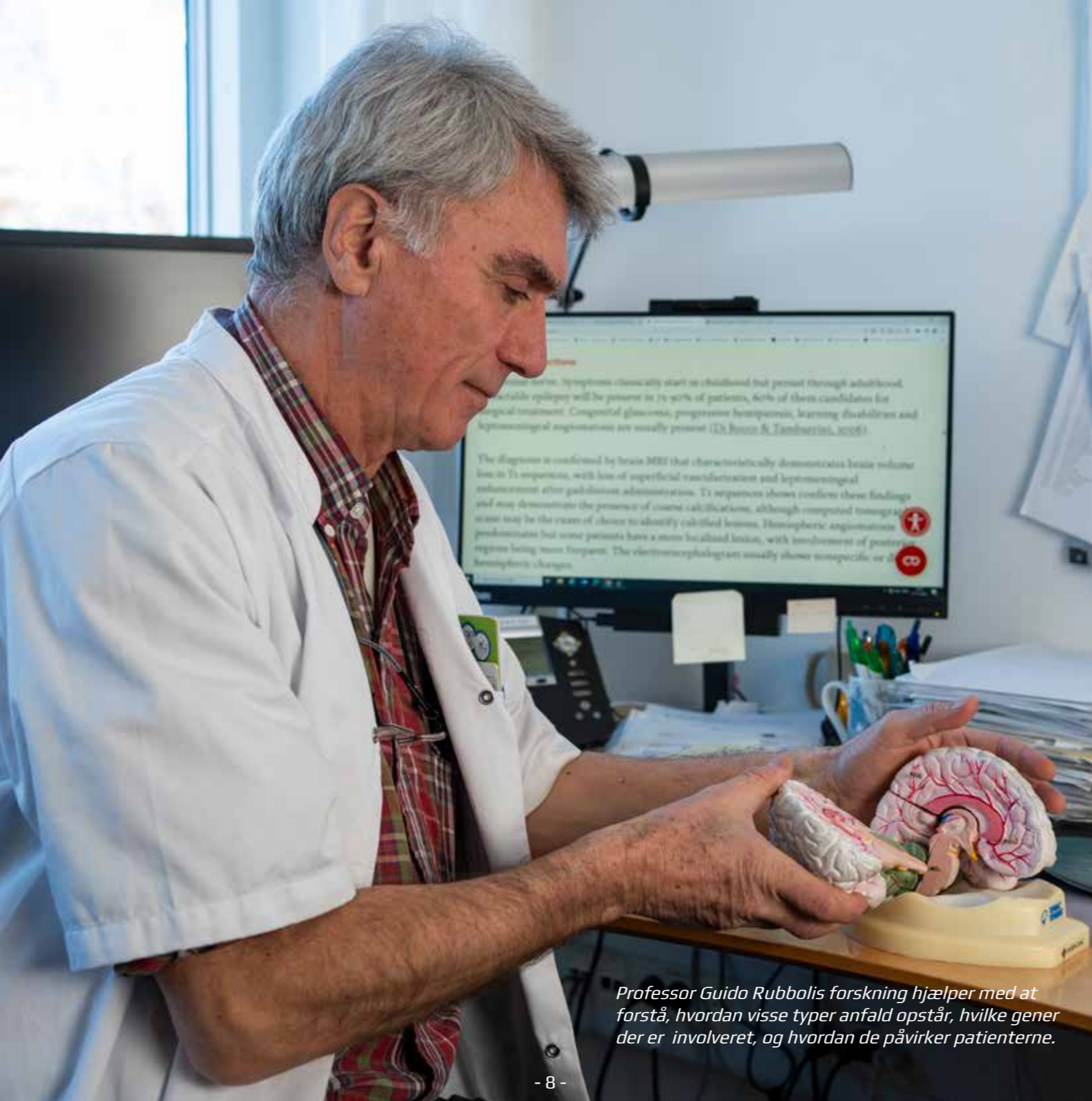
Det giver os et objektivt og målbart billede af, hvor godt man kan kontrollere anfald, og hvilke forandringer der sker i hjernen som følge af en given behandling. Vi har for nyligt foreslået at bruge en særlig type EEG-analyse – kaldet kvantitativ EEG – som en slags biomarkør ved sygdomme relateret til fx STXBP1-genet.

Det kan hjælpe med at opdele sygdommen i forskellige undergrupper og måle behandlingseffekten mere præcist, både i forsøg med og uden ny medicin. Denne metode kan også bruges til andre former for genetisk epilepsi og kan på sigt gøre det muligt at skræddersy behandling og opfølgning til den enkelte person.



**EN EPILEPSIDIAGNOSE ER IKKE EN AFSLUTNING PÅ REJSEN.
DET ER BEGYNDELSEN TIL EN BEDRE BEHANDLING AF
PATIENTERNE.**

Elena Gardella
Professor, Filadelfia



Professor Guido Rubbolis forskning hjælper med at forstå, hvordan visse typer anfald opstår, hvilke gener der er involveret, og hvordan de påvirker patienterne.

Tværfaglig forskning

Her udvikler og driver vi forskningsprojekter med fokus på det patientnære, på familier og det levede liv udenfor hospitalets rammer. Samtidig understøtter enheden implementering af ny viden i klinikken.

Markant bedring efter fire ugers indlæggelse med kognitiv adfærdsterapi

Nyt studie viser, at mange patienter får det meget bedre efter fire ugers behandling med kognitiv adfærdsterapi.

I undersøgelsen indgik 122 patienter med PNES, som havde været igennem et fire-ugers behandling på Epilepsihospitalet, Filadelfia i perioden 2018-2023. Deltagerne var hovedsagelig yngre kvinder, 67 % havde samtidig psykiske sygdomme som angst eller depression. 40 % var enten studerende eller i arbejde. Patienterne fik kognitiv adfærdsterapi tre-fem gange om dagen og havde pauser til refleksion og hvile. De besvarede spørgeskemaer rettet mod depression, angst, stress og livskvalitet før og efter behandlingsforløbet. Besvarelserne viste klar forbedring for alle temaer. Det gjorde ingen forskel om patienterne alene havde PNES, eller om de havde PNES og epilepsi. Analysen blev foretaget af neurolog Sigge Weisdorf og sundhedsfaglig direktør Mads Ravnborg, Filadelfia.

Få styr på angsten

'Få styr på angsten - når dit barn har epilepsi' er et familieinterventionsprogram, som er baseret på kognitiv adfærdsterapi og er henvendt til børn i alderen 6-12 år.

I 2024 har forsker og neuropsykolog Anne Vagner Jakobsen undersøgt om programmet kan hjælpe børn med både epilepsi, angst og andre tilstødende problemstillinger. 17 familier deltog i forløbet.

Størstedelen af familierne så en bedring af deres børns angstsymptomer, uafhængigt af hvilke øvrige problemstillinger barnet havde. Mødrene rapporterede, at de efter forløbet følte sig i bedre kontrol i hverdagen, og deres trivsel var også blevet bedre. Kvalitative interviews med forældre efter forløbet har givet indsigt i, hvilke tilpasninger der skulle til, for at programmet kunne fungere for målgruppen. Det danner basis for en videreudvikling af programmet over de kommende år.

Evaluering af psykosociale forløb

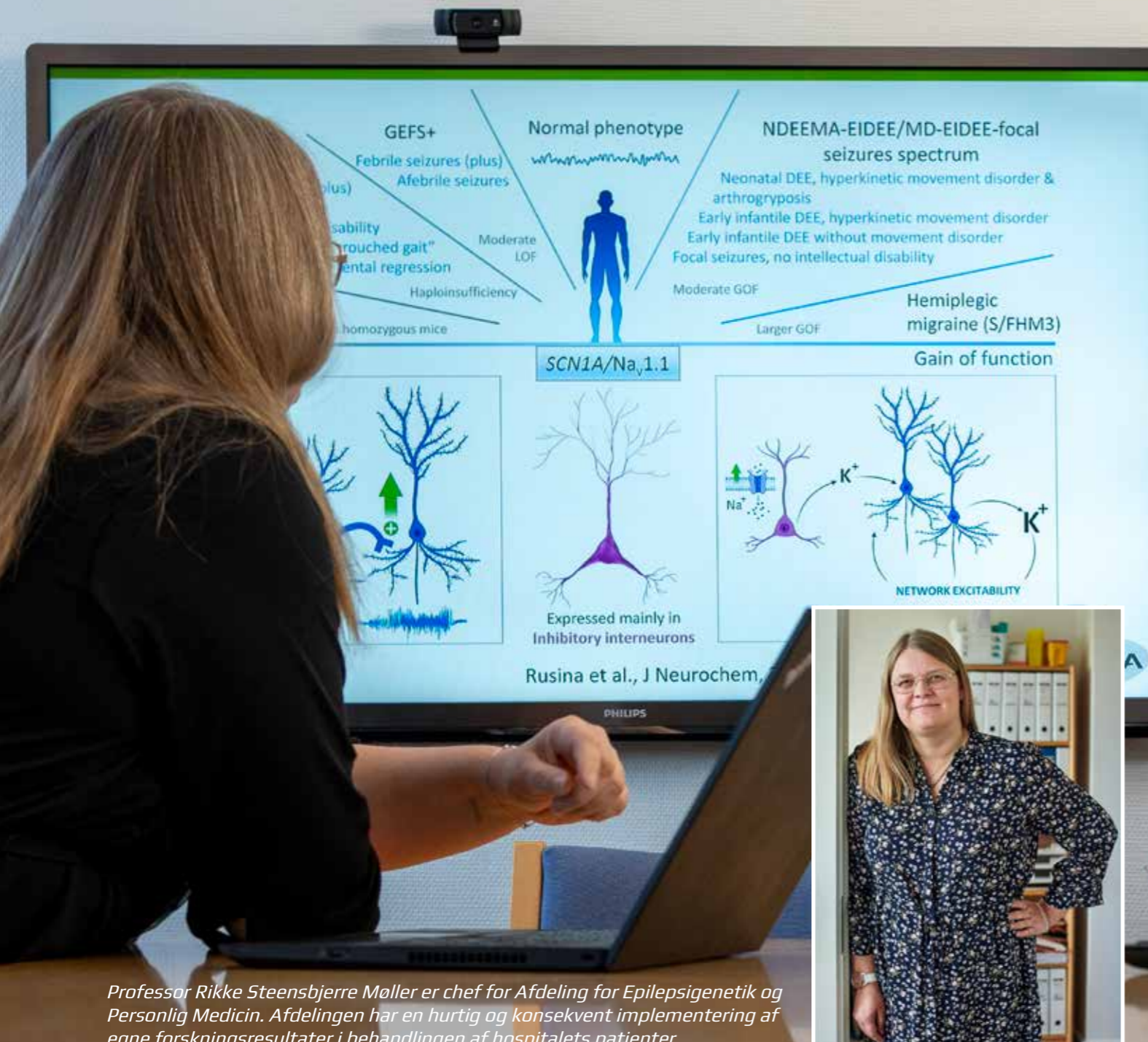
I årene 2023-2025 gennemfører Filadelfia en evaluering samt tilpasning af de psykosociale forløb på Epilepsihospitalet. Det handler først og fremmest om forløbene har den tilsigtede effekt for vores patienter og deres familie, og dernæst at patientforløbene fortsat afspejler patienternes behov.

I 2024 udkom evalueringsrapport del 1 omhandlende brugernes perspektiv. Den viser, at vi overordnet set har patientforløb, der medvirker til, at patienterne får den støtte, de har behov for i hjemligt regi efter forløbet og opnår en bedre mestring og forståelse for egen eller eget barns situation.

Evalueringsrapporten har også peget på nogle udviklingsområder, så forløbene følger med tiden, og på flere punkter lever op til de nye anbefalinger på epilepsiområdet. Udviklingsarbejdet begyndte i 2025, og vi forventer nye patientforløb primo 2026.



Anne Vagner Jakobsen, specialist i neuropsykologi for børn og unge står bag projektet 'Få styr på angsten' samt evalueringen af psykosociale forløb.



Professor Rikke Steensbjerre Møller er chef for Afdeling for Epilepsigenetik og Personlig Medicin. Afdelingen har en hurtig og konsekvent implementering af egne forskningsresultater i behandlingen af hospitalets patienter.



Ph.d.-projekter i 2024

- Maria Vlachou: Evaluering af elektro-kliniske fund ved hjælp af standardiseret feature-ekstraktion og maskinlæring. Aarhus Universitet. Vejleder Sándor Beniczky
- Sidsel Armand Larsen: Digital teknologi og epilepsi. Aarhus Universitet. Vejleder Sándor Beniczky
- Levente Hadady: Evaluering af elektroniske applikationer og bærbare enheders kliniske betydning for behandlingen af patienter med epilepsi. University of Szeged, Ungarn. Vejleder Sándor Beniczky
- Francesca Furia: Dybtgående fænotyping af monogene epilepsier med henblik på identifikation af målrettede behandlinger. Syddansk Universitet. Vejleder: Elena Gardella.
- Sebastian Ortiz: Dybtgående fænotyping og funktionel karakterisering af GABAA-receptorrelaterede lidelser: At oversætte genetisk diagnostik til personlig behandling. Vejleder Rikke Steensbjerre Møller. Bivejleder Elena Gardella og Guido Rubboli.
- Frederik Nørby Friis Sørensen: Undersøgelse af neuronal mangfoldighed og udvikling af epilepsi i fokal cortical dysplasi. Københavns Universitet. Vejleder Konstantin Khodosevich. Bivejleder Rikke Steensbjerre Møller
- Marie Amanda Bust Levy: Genetiske og funktionelle mekanismer i neurodevelopmentale lidelser og epilepsi. Københavns Universitet. Vejleder Zeynep Türmer. Bivejleder Rikke Steensbjerre Møller
- Conny Hjelm: "...syge må plejes med kærlighed": Den medmenneskelige Samtale i et tværfagligt samarbejde mellem sygepleje og diakoni indenfor en hospitals-kontekst. Senter for diakoni og profesjonelle praksis (SPD), VID, Vitenskapelig Høgskole, Oslo, Norge. Vejleder Anne Austad Bivejleder Marianne R. Nygaard
- Trine Moos: 'I krydsfeltet mellem hospital og kommune' – en kvalitativ undersøgelse af svært behandlelige voksne med epilepsi og deres pårørendes oplevelser af livet efter udskrivelse fra et psykosocialt udredningsforløb med opfølgning i kommunal kontekst. Vejleder Annelise Norlyk. Bivejledere Cecilie Nørby Lyhne, Kathleen Galvin
- Tanya Ramdal Techlo: Udnyttelse af polygeniske tilgange til genetisk diagnostik af idiopatisk svær epilepsi og hemiplegisk migræne. Københavns Universitet. Vejleder Thomas Folkmann Hansen. Bivejleder Rikke Steensbjerre Møller
- Catrine Gjerulfson: Nye behandlinger og eksperimentelle lægemidler til svær, behandlingsresistent epilepsi og epileptiske encefalopatis hos udviklingshæmmede. Syddansk Universitet. Vejleder Rikke Steensbjerre Møller. Bivejleder Guido Rubboli
- Cristina Cioclu: Fokal cortical dysplasi – patogenetiske mekanismer. University of Modena, Italien. Vejleder Stefano Meletti. Bivejleder Guido Rubboli.
- Reekka Dahl: Afkodning af GABAA-receptorvarianter: At skille kliniske fænotyper ad ved hjælp af computerbaserede metoder. Syddansk Universitet. Vejleder Rikke Steensbjerre Møller. Bivejleder Dennis Lal
- Sopia Gverdsiteli: Genotype-fænotype-associationer i hjernens natriumkanalopatier: Fællestræk, forskelle og implikationer for prognose og behandling. Syddansk Universitet. Vejleder Rikke Steensbjerre Møller. Bivejleder Elena Gardella og Thomas Folkmann.

Afsluttet

- Amir Baroumand: Automatiseret EEG-kildebilled-dannelse. Ghent University, Belgien. Vejleder Pieter van Mierlo. Bivejleder Sándor Beniczky
- Nazanin Azarinejad Mohammadi: Klinisk og funktionel karakterisering af GABAA-receptorrelaterede lidelser: Oversættelse af genetisk diagnostik til personlig behandling. Syddansk Universitet. Vejleder Rikke Steensbjerre Møller. Bivejleder Guido Rubboli og Philip Ahring.

FILADELFIA med fokus på forskningen

4
professorer



2
lektorer



2
postdocs



14
ph.d. studerende



72
forskningsartikler



136
mundtlige oplæg

