

**15 - 19 juni 2008**

9<sup>th</sup> Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT IX)  
 Locatie: Sitges, Spanje  
 Informatie: www.eilat-aeds.com

**9 - 11 juli 2008**

ILAE UK Chapter Annual Scientific Meeting  
 Locatie: Dundee, Verenigd Koninkrijk  
 Informatie: www.ilae-uk.org.uk

**28 juli - 8 augustus 2008**

Venice Epilepsy Summer School, 7<sup>th</sup> International Course: Bridging Basic with clinical epileptology - 3  
 Locatie: San Servolo, Venetië, Italië  
 Informatie: www.epilearn.eu

**15 - 23 augustus 2008**

1<sup>st</sup> Caucasian Regional Summer School on Clinical Epileptology  
 Locatie: Tsaghkadzor, Armenië  
 Informatie: neurogaya@yahoo.com

**31 augustus - 4 September 2008**

2<sup>nd</sup> Baltic Sea Summer School on Epilepsy  
 Locatie: Tune, Denemarken  
 Informatie: www.epilepsy-academy.org

**21 - 25 september 2008**

8<sup>th</sup> European Congress on Epileptology  
 Locatie: Berlijn, Duitsland  
 Informatie: www.epilepsyberlin.org

**3 oktober 2008**

VET nodig! Congres over het ketogeen dieet  
 Locatie: UMC, Utrecht  
 Informatie: jenniskens@epilepsiefonds.nl  
 of epilepsieplus@epilepsievereniging.nl

**15 - 17 oktober 2008**

11<sup>th</sup> European Conference on Epilepsy and Society (IBE)  
 Locatie: Marseille, Frankrijk  
 Informatie: www.epilepsyandsociety.org

**23 - 25 oktober 2008**

Anderman Symposium  
 Locatie: Montreal, Canada  
 Informatie: deborah.rashcovsky@mcgill.ca

**5 - 9 november 2008**

5<sup>th</sup> Latin American Congress on Epilepsy  
 Locatie: Montevideo, Uruguay  
 Informatie: www.epilepsymontevideo2008.org

**18 - 19 november 2008**

Educational course '3<sup>rd</sup> SPIKE: Problem Based Learning in Epilepsy'  
 Locatie: Antalya, Turkije  
 Informatie: Prof. Betül Baykan: baykanb@istanbul.edu.tr

**21 november 2008**

2<sup>e</sup> symposium 'Trends in epilepsy and in sleep; what is new in therapy?'  
 Locatie: SEIN, Zwolle  
 Informatie: lhuisintveld@sein.nl of tgutter@sein.nl

**5 - 9 december 2008**

62<sup>st</sup> Annual Meeting of the American Epilepsy Society  
 Locatie: Seattle, WA, Verenigde Staten  
 Informatie: www.aesnet.org

**2 - 4 april 2009**

Innsbruck Colloquium on Status epilepticus  
 Locatie: Innsbruck, Oostenrijk  
 Informatie: www.innsbruck-se2009.eu

**28 juni - 2 juli 2009**

28<sup>th</sup> International Epilepsy Congress (ILAE & IBE)  
 Locatie: Budapest, Hongarije  
 Informatie: www.ILAE-epilepsy.org

De productie van dit blad is mede mogelijk gemaakt door financiële ondersteuning van:



# Epilepsie

Periodiek voor professionals

## Actueel

- Snelle zorg voor kinderen met verdenking op epilepsie | 3
- De epilepsieconsulent, een nieuwe functie binnen de epilepsiezorg | 4
- Het BURIPIDES project | 5

## Casuïstiek

- Occipitale status epilepticus als debuut van epilepsie | 6

## Wetenschappelijk onderzoek

- Genetica van epilepsie: hoe nu verder? | 8
- Monogene epilepsiesyndromen | 9
- Diagnostiek en behandeling van kinderen met SMEI | 11

## Historische wetenswaardigheden

- Professor Baumes over convulsies bij kinderen | 14

## Proefschriftbesprekingen

- Besluitvorming bij epilepsiechirurgie | 16
- Hormonen en absences | 17

## Verantwoorde epilepsiezorg

- De opleiding tot nurse practitioner in de epilepsiezorg | 18

## Agenda | 20

## Nederlandse Liga tegen Epilepsie

De vereniging van professionals werkzaam in de epilepsiezorg en op aanverwante terreinen



### Inspiratie

De inbreng van de overheid en de medische en maatschappelijke veranderingen in de epilepsiezorg vragen aandacht. U wilt op de hoogte blijven en uw vak goed uitoefenen. Verpleegkundigen, maatschappelijk werkers, medewerkers uit het onderwijs, (kinder)neurologen, kinderartsen, psychologen, neurochirurgen en andere professionals binnen de epilepsiezorg hebben de weg naar de Liga inmiddels gevonden. Eén van de speerpunten van de Liga is het stimuleren van en informeren over wetenschappelijk onderzoek naar epilepsie. De Liga slaat daarbij een brug tussen wetenschap en praktijk. Speciaal voor dit doel is de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek (SWO) opgericht. Als Ligalid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep Multi-

### Netwerk

disciplinaire Psychosociale Hulpverlening inventariseert en evalueert het psychosociale hulpverleningsaanbod. De commissie Epilepsieverpleegkundigen is een platform dat zich richt op de professionalisering van een relatief nieuwe beroepsgroep.

Maar het lidmaatschap biedt meer:

- Het vakblad 'Epilepsie'
- Korting op toegang Nationaal Epilepsie Symposium
- Korting op diverse internationale vakbladen

Bent u beroepsmatig werkzaam in de epilepsiezorg? Dan zult u de Liga als een inspiratiebron ervaren. Als student of assistent in opleiding (AIO) bent u ook welkom. Bel of mail naar [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl), 030 63 440 63.

### Kennis

## Colofon

'Epilepsie' is een uitgave van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Nederlandse afdeling van de International League Against Epilepsy.

### Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur  
Gerrit-Jan de Haan  
Willem Alpherts  
Eleonora Aronica  
Kees van Huffelen

Joke van den Boogaard, secretariaat  
Pauline Withagen, bladmanager

### Redactieraad:

Annemarie Beun, Paul Boon, Paul Bouma, Hans Carpay, Peter Edelbroek, Paul Eling, Marc Hendriks, Govert Hoogland, Geertjan Huiskamp, Loretta van Iterson, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Marian Majoie, Johan van Parys, Theo Rentmeester, Tineke van Rijn, Ton Tempels, Geert Thoonen, Rob Voskuyl.

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Martin Boer, Oebele Brouwer, Petra Callenbach, Cyrille Ferrier, Boudewijn Gunning, Floor Jansen, Frans Leijten, Gilles van Lujtelaar, Marion van Ool, Willy Renier.

### Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

### Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, Utrecht

### Lithografie en drukwerk:

Roto Smeets Grafiservices, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen in Nederland en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 25,- per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 12,50.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand ná verschijning weten aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt beoordeeld door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om deze te weigeren of in te korten.

De redactie is niet verantwoordelijk voor de inhoud van bijdragen die onder auteursnaam zijn opgenomen.

### Secretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie  
Joke van den Boogaard  
Postbus 270, 3990 GB Houten  
Telefoon 030 63 440 63  
E-mail [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl)

U kunt indien u meer informatie wenst rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het secretariaat.

Niets uit deze uitgave mag zonder voorafgaande, schriftelijke toestemming van de uitgever worden overgenomen of vermenigvuldigd.

ISSN 1571 - 0408

## Van de redactie

Begin 2003 verscheen het eerste nummer van 'Epilepsie'. De lezer moest eerst wennen aan de geheel nieuwe formule van het Ligablad en de inhoud was nog in ontwikkeling. We hebben - pas nu - de lezer gevraagd wat ze er van vonden. De reacties zijn positief. Dat wil niet zeggen dat er geen kritische geluiden zijn of voorstellen voor verbetering. Deze zijn er zeker en wij nemen ze serieus. 'Epilepsie' is een blad voor professionals uit zeer uiteenlopende disciplines. Er moet daarom een gulden middenweg worden gevonden bij het informeren over de diverse aspecten van epilepsie. Het lezersonderzoek zal in dit licht worden besproken. In het volgende nummer van 'Epilepsie' wordt het resultaat gepresenteerd, met een voorstel voor een aan de wensen van de lezers aangepaste inhoud van het blad. U ziet, uw mening wordt zeer op prijs gesteld.

Pauly Ossenblok

[OssenblokP@Kempenhaghe.nl](mailto:OssenblokP@Kempenhaghe.nl)

Door: Floor Jansen, kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

# Snelle zorg voor kinderen met verdenking op epilepsie

Dit jaar is de eerste 'first seizure clinic' in Nederland van start te gaan. Dit initiatief beoogt verbetering van de epilepsiezorg en is een stimulans voor wetenschappelijk epilepsie onderzoek.

In Nederland is de prevalentie van epilepsie 4 tot 7 per 1000 inwoners. Gelukkig kunnen bij 80% van de patiënten met epilepsie de aanvallen goed met medicijnen onderdrukt worden. Het stellen van de juiste diagnose is belangrijk voor het vaststellen van de prognose en voor counseling. Uit onderzoek is gebleken dat bij 38% van de kinderen die zich presenteren met epileptische aanvallen, eerdere incidenten door ouders en artsen niet als zodanig herkend werden (Hamiwka et al., 2007). Aan de andere kant geven studies aan dat bij 25% van de onderzochte kinderen ten onrechte de diagnose epilepsie wordt gesteld (Uldall et al., 2006).

Het is verder buitengewoon belangrijk dat (de ouders van de) patiënten met epilepsie goed geïnformeerd zijn over het ziektebeeld epilepsie. Aangetoond werd dat slechts 20% van de patiënten voldoende informatie kreeg over mogelijke bijwerkingen van een voorgestelde behandeling. Ook schoot informatie over beperkingen en risico's en erfelijkheid ernstig te kort (Jain et al., 1993). Het blijkt dat een patiënt die beter geïnformeerd is vaker belangrijke informatie verstrekt en vaker therapietrouw is (Goldstein et al., 1997). In dit kader is het belangrijk dat een patiënt met verdenking op epileptische aanvallen snel verwezen wordt naar een gespecialiseerde kliniek. Zo wordt vertraging in het stellen van de juiste diagnose en overbodige aanvullende onderzoeken (CT hersenen) voorkomen en kan psychosociale begeleiding, waar nodig, snel geboden worden.

### Praktijk

Bovenstaande heeft ertoe geleid dat op 1 januari 2008 een zogenoemde 'first seizure clinic' is gestart door de afdeling kinderneurologie van het Universitair Medisch Centrum (UMC) te Utrecht. Deze kliniek heeft als doel om gestructureerde en snelle zorg te bieden voor patiënten met verdenking op epilepsie. Er wordt gestreefd naar een poliklinisch consult binnen twee weken (zo nodig eerder) na verwijzing. Dezelfde dag zal er ook een EEG verricht worden. De (ouders van) patiënt wordt gevraagd om door middel van een vragenlijst de semiologie van de

aanvallen zo goed mogelijk weer te geven. Ook wordt aan de ouders gevraagd om, indien mogelijk, de aanvallen vast te leggen op video. Na het klinische onderzoek en het EEG vindt een multidisciplinair overleg plaats. Bij dit overleg zijn een arts-assistent kinderneurologie, een kinderneuroloog, een klinisch neurofysioloog, een klinisch geneticus en een epilepsieconsulent aanwezig. Na overleg wordt de diagnose en de prognose met de (ouders van de) patiënt besproken en wordt de patiënt geïnformeerd over behandelingsmogelijkheden en beperkingen hiervan. Als de diagnose epilepsie bij het eerste consult gesteld kan worden, is er vervolgens de mogelijkheid om met de epilepsieconsulent verder te praten over de consequenties van de diagnose voor het dagelijkse leven thuis en op school. In dit kader zal de epilepsieconsulent twee keer per week een eigen spreekuur hebben. Het kan natuurlijk zijn dat er naar aanleiding van anamnese, neurologisch onderzoek en aanvullend onderzoek onduidelijkheid blijft bestaan en er verder aanvullend onderzoek nodig is, bijvoorbeeld in de vorm van een slaapdeprivatie EEG of een MRI van de hersenen. Dit wordt dan op zo kort mogelijke termijn gepland waarna de patiënt opnieuw een consult krijgt op de gespecialiseerde polikliniek.

### Wetenschappelijk onderzoek

Een belangrijke motivatie voor het starten van de 'first seizure clinic' is, naast een verbeterde epilepsiezorg, de stimulans die hiervan uitgaat voor wetenschappelijk onderzoek. Er is bijvoorbeeld zeer recent een onderzoek gestart met als doel om meer kennis te verwerven over verandering van semiologie bij kinderen met lokalisatiegebonden epilepsie. Een tweede belangrijke onderzoekslijn is het onderzoek naar de erfelijke factoren die een rol spelen bij epilepsie en de relatie tussen genotype en resistentie tegen anti-epileptica. En dit is nog maar het begin.

Het concept 'first seizure clinic' is in het buitenland al geruime tijd bekend. Wij verwachten dat deze polikliniek ook in Nederland een belangrijke plaats gaat innemen in de epilepsiezorg.

## Referenties

- Goldstein LH, Minchin L, Stubbs P, Fenwick PB. (1997) Are what people know about their epilepsy and what they want from an epilepsy service related? *Seizure* 6(6):435-42.
- Hamiwka LD, Singh N, Niosi J, Wirrell EC. (2007) Diagnostic inaccuracy in children referred with "first seizure": role for a first seizure clinic. *Epilepsia* 48(6):1062-6.
- Jain P, Patterson VH, Morrow JI. (1993) What people with epilepsy want from a hospital clinic. *Seizure* 2(1):75-8.

Uldall P, Alving J, Hansen LK, Kibaek M, Buchholt J. (1993) The misdiagnosis of epilepsy in children admitted to a tertiary epilepsy centre with paroxysmal events. *Arch Dis Child* 91(3):219-21.



Voor meer informatie kunt u contact op nemen met Mw. Dr. F.E. Jansen, coördinator 'first seizure clinic', per e-mail (F.E.Jansen@umcutrecht.nl) of telefonisch (088 - 7554340).

Door: Martin Boer, voorzitter van de stuurgroep, directeur van het Nationaal Epilepsie Fonds, Houten.

## De epilepsieconsulent, een nieuwe functie binnen de epilepsiezorg

Op 9 april 2008 is het startsein gegeven voor de acht epilepsieconsulenten die aan de slag gaan in verschillende ziekenhuizen. Het project epilepsieconsulent is een initiatief van het Nationaal Epilepsie Fonds, de Epilepsie Vereniging Nederland en de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland. Innovatief aan dit zorgproject is dat vroegtijdig in het behandelingstraject aandacht wordt besteed aan de psychosociale aspecten van epilepsie.

Als in één van de deelnemende ziekenhuizen<sup>1</sup> epilepsie wordt vastgesteld, wordt standaard een gesprek met de epilepsieconsulent aangevraagd tevens is na maximaal een jaar een tweede gesprek. Doel van dit gesprek is om samen met de behandelend arts en patiënt het verloop van de behandeling te bespreken. Na een jaar wordt beoordeeld of de behandeling het gewenste resultaat heeft of dat naar andere mogelijkheden gezocht moet worden. Tussentijds kunnen er, afhankelijk van de vraag van de patiënt, vervolcontacten zijn. Al deze gesprekken maken deel uit van het traject van integrale epilepsiebehandeling.

### Kerntaken van de epilepsieconsulent

De epilepsieconsulent bespreekt in een vroeg stadium de impact die epilepsie heeft. Naast kennis over epilepsie heeft de epilepsieconsulent kennis over het zorgaanbod voor mensen met epilepsie en treedt op als coach. De consulent helpt de betrokkenen om de juiste vragen te stellen over de behandeling.

### Financiering en zorgstudie

Het project loopt over een periode van drie jaar en wordt financieel mogelijk gemaakt door: het Nationaal Epilepsie

Fonds, de Epilepsie Vereniging Nederland, de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, UCB Pharma BV en CZ- zorgverzekeringen. Om het effect van de epilepsieconsulent te kunnen beoordelen wordt een zorgstudie opgestart op alle deelnemende locaties. Dit onderzoek wordt verzorgd door het Nederlands instituut voor onderzoek van de gezondheidszorg (Nivel).



Voor meer informatie kunt u contact op nemen met dhr. M. Boer, voorzitter van de stuurgroep en directeur van het Nationaal Epilepsie Fonds, per e-mail (boer@epilepsiefonds.nl) of telefonisch (030 63 440 63).

<sup>1</sup> In totaal nemen acht ziekenhuizen, waaronder twee academische ziekenhuizen, deel aan dit zorgvernieuwingsproject. De deelnemende ziekenhuizen zijn: Medisch Centrum Alkmaar, Medisch Spectrum Twente, Stichting Oosterscheldeziekenhuizen, Universitair Medisch Centrum Groningen, Nijmeegs Interk confessioneel Ziekenhuis Canisius-Wilhelmina, Jeroen Bosch Ziekenhuis, Alysis Zorggroep Locatie Rijnstate, Wilhelmina Kinderziekenhuis Universitair Medisch Centrum Utrecht.

Door: Rob Voskuyl, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Leiden/Amsterdam Center for Drug Research, Leiden.

## Het EURIPIDES project

In januari van dit jaar werd in Brussel de handtekening gezet onder projectovereenkomst 201380, een nietszeggend getal voor een ambitieus, met negen miljoen Euro gesteund Europees project. De beoogde uitkomst van dit project is om binnen vier jaar te beschikken over nieuwe methoden voor diagnostiek van therapieresistente epilepsie.

Het project heet EURIPIDES, wat staat voor 'EUropean Research initiative to develop Imaging Probes for early In-vivo Diagnosis and Evaluation of response to therapeutic Substances'. Anders gezegd, het doel is nieuwe tracers te ontwikkelen die met behulp van Positron Emission Tomography (PET) of Single Photon Emission Tomography (SPECT) kunnen laten zien of de activiteit van P-glycoproteïne (P-gp) in de hersenen is verhoogd. Waarom is dat van belang voor mensen met epilepsie? P-gp is een transporteiwit dat vreemde stoffen, waaronder anti-epileptica, vanuit de hersenen terug kan transporteren naar de bloedbaan. P-gp is de bekendste van de zogenaamde multidrug transporters en vermoed wordt dat een verhoogde activiteit van deze transporters verantwoordelijk is voor te lage en dus onwerkzame hersenenconcentraties van anti-epileptica bij patiënten met therapieresistente epilepsie<sup>1</sup>. Verhoogde expressie van P-gp is goed aan te tonen in chirurgisch verwijderd hersenweefsel of na overlijden, maar heel moeilijk in het levende brein. Tot nu toe wordt in een dergelijke situatie met PET gemeten of verapamil minder goed opgenomen wordt, maar dit is een methode met veel haken en ogen. Meer expressie betekent minder signaal van verapamil en bovendien bindt verapamil ook aan andere receptoren. Veel eenvoudiger zou het zijn als we zouden kunnen beschikken over een stof die selectief aan P-gp bindt. Hoe meer signaal, hoe meer P-gp en niets anders.

EURIPIDES is een consortium van dertien instituten. Drie instituten zullen radioactief gemerkte stoffen die aan P-gp binden ontwikkelen. De uitdaging is om een hele snelle synthese en zuivering te ontwikkelen. De radioactiviteit verdwijnt binnen een paar uur en de stof moet daarom 'aan het bed' gemaakt worden. Vervolgens wordt in vijf instituten in geïsoleerde cellen en proefdieren onderzocht of de stoffen inderdaad selectief binden aan P-gp en of ze veilig genoeg zijn voor patiënten. Bovendien wordt onderzocht of verhoogde P-gp expressie inderdaad gepaard

gaat met lagere hersenenconcentraties van anti-epileptica en of de tracers onderscheid kunnen maken tussen verschillende niveaus van P-gp expressie. Tenslotte worden de beste tracers uitgekozen en deze moeten dan in nauwkeurig geselecteerde therapieresponsieve en -resistente patiënten worden getest.

Dit is een ambitieus project dat niet door één instituut gedaan zou kunnen worden. Binnen het Europese consortium wordt tegelijkertijd de capaciteit vergroot en het risico verkleind. De kans dat één van de stoffen de eindstreep haalt is natuurlijk veel groter als meerdere groepen er samen aan werken. Het belang van dit project stijgt bovendien uit boven het louter ontwikkelen van een nieuwe tracer. Het project zal leiden tot harmonisatie van methoden tussen Europese PET en SPECT centra, dat de vergelijkbaarheid en uitwisselbaarheid van gegevens ten goede komt. Het biedt ook de kans voor groepen om samen te werken, waar ze anders elkaars concurrenten zouden zijn. Ook gaat het om meer dan alleen epilepsie. Epilepsie vervult in dit project de rol van 'model aandoening' omdat er bij epilepsie al relatief veel bekend is over verhoogde P-gp expressie, maar ook bij veel andere aandoeningen speelt P-gp een rol (o.a. bij de ziekte van Alzheimer, depressie, tumoren). Binnen het EURIPIDES project nemen SEIN, het Vumc en het Leiden/Amsterdam Center for Drug Research een prominente plaats in, iets waar we niet alleen erg blij mee zijn, maar waar we ook trots op zijn. Nederlandse patiënten zullen als eerste kunnen profiteren van de nieuwe kennis.

Voor meer informatie kunt u contact opnemen met de auteur, per e-mail (r.voskuyl@lacdr-leidenuniv.nl) of telefonisch (071-5276813).

<sup>1</sup> Zie voor een uitgebreide bespreking van multidrug transporters de rubriek *Wetenschappelijk onderzoek van het blad 'Epilepsie, periodiek voor professionals'* (2006 4(4): 7-13).

# Occipitale status epilepticus als debuut van epilepsie

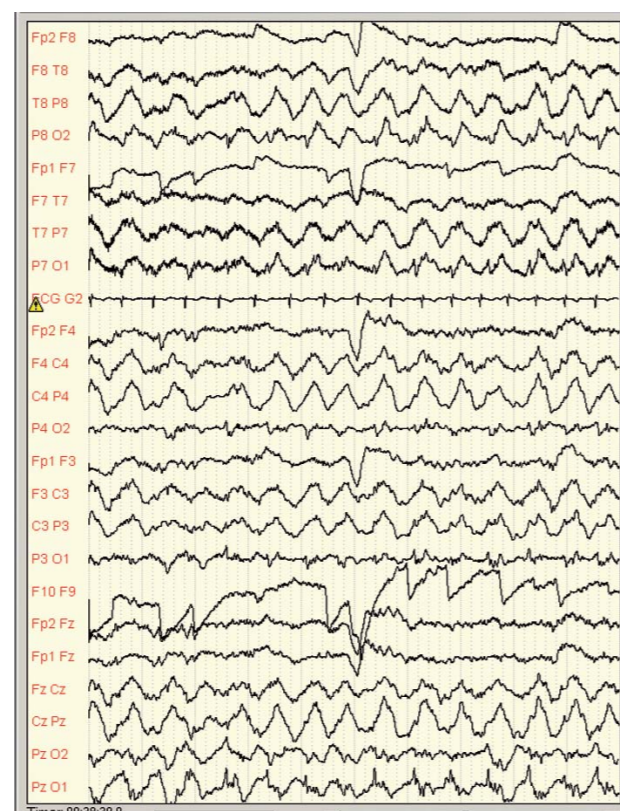
Deze casus betreft een twintigjarige studente bij wie epilepsie debuteerde met een occipitale status epilepticus. Als onderliggende oorzaak werd middels DNA-onderzoek het syndroom van Alpers vastgesteld. De ziekte toonde een fulminant verloop met een refractaire status epilepticus. De patiënt overleed ongeveer tien weken na het debuut van de klachten.

Een scotoom (een zwarte vlek in het gezichtsveld) is een zeldzaam ictaal verschijnsel en wordt daardoor vaak niet herkend als onderdeel van een epileptische aanval. Een aanhoudend scotoom als uiting van een occipitale status epilepticus is een zeer ongewone presentatie bij het debuut van epilepsie. Er moet dan gedacht worden aan een zeldzaam voorkomende oorzaak van deze aandoening.

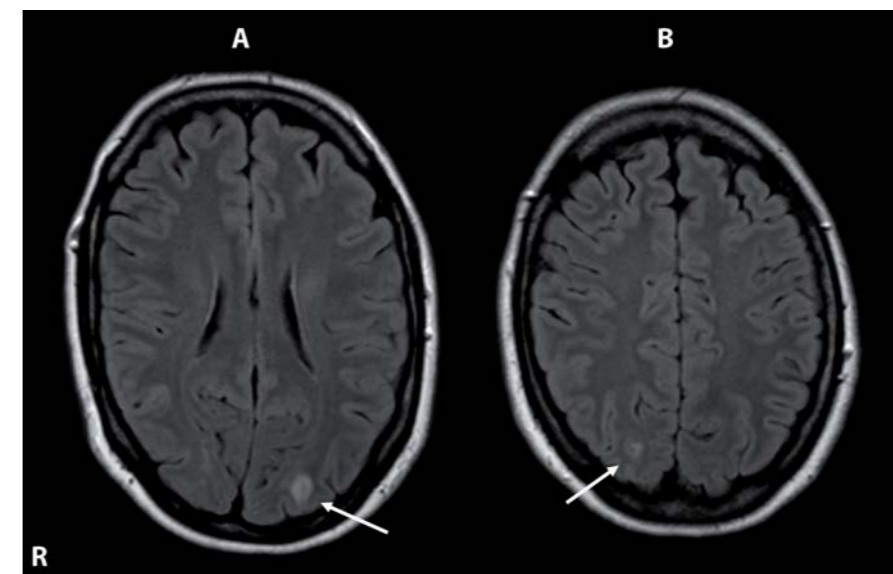
## Casus

De patiënte is een twintigjarige Nederlandse studente zonder bijzonderheden in haar medische voorgeschiedenis. Haar ziektegeschiedenis begint twee weken voor opname vanwege gegeneraliseerde tonisch-clonische insulden. Ze wordt onderzocht op de afdeling Spoedeisende Hulp nadat ze is neergevallen tijdens hardlopen. Omstanders hebben trekkingen van armen en benen gezien. Ze vertelt ze dat ze nog 'zwarte vlekken' ziet voor beide ogen en dat de beelden die ze ziet 'onrustig' zijn. Men denkt aan een vasovagale collaps (flauwvallen) en ze wordt naar huis gestuurd. De hierop volgende dagen blijven de visuele klachten vrijwel voortdurend aanwezig, maar de zwarte vlekken wisselen in grootte en de onrustige beelden variëren in ernst. Desondanks doet ze in deze periode nog een tentamen voor haar studie met een uitstekend resultaat (een negen). Twee weken na het ontstaan van de visuele symptomen krijgt patiënte binnen 24 uur tweemaal een gegeneraliseerd tonisch-clonisch insult. Ze wordt die dag opgenomen op de afdeling neurologie. Bij opname vertelt ze dat de visuele klachten vanaf het moment van ontstaan min of meer voortdurend aanwezig zijn geweest. Het EEG toont een occipitale status epilepticus (figuur 1) met daarbij als klinische verschijnselen melding van een zwarte vlek (ictaal scotoom) iets rechts van het midden in het gezichtsveld, het zien van lichtflitsen 'onrustige beelden' en een nystagmus. De MRI toont kleine hyperintensiteiten in de beide occipitaalkwabben passend bij het corticale oedeem dat optreedt tijdens een status epilepticus (figuur 2).

Ondanks het gebruik van meerdere anti-epileptica (difantoinen, clonazepam en levetiracetam) blijven de ictale visuele verschijnselen bestaan (fluctuerend in hevigheid). Vanwege het refractaire karakter van de focale occipitale aanvallen wordt op advies van de kinderneuroloog DNA-onderzoek gedaan. Er wordt een homozygote pathogene mutatie (A467T) op het POLG-gen passend bij het klinisch beeld van het syndroom van Alpers gevonden. Ondanks polyfarmacie ontstaan ongeveer drie weken na opname wederom gegeneraliseerde insulden en nu ook een focale motorische status epilepticus met rechtzijdige trekkingen van voornamelijk het been. Het EEG toont uit-



Figuur 1 Het EEG toont een status epilepticus in de achterkwadranten met een occipitaal maximum van de epileptische pieken beiderzijds (O1, O2). Er zijn nystagmoïde oogbewegingen met een snelle fase naar rechts (F10-F9).



Figuur 2 De MRI (FLAIR) toont twee corticale hyperintensiteiten occipitaal. Coupe A toont een laesie met een diameter van circa 1 cm. Coupe B toont een laesie met een diameter van circa 1/2 cm. Coupe B ligt ongeveer 1 cm craniaalwaarts ten opzichte van coupe A.

breiding van het epileptische focus in de linkerhemisfeer met het maximum in het achterkwadrant. Een nieuwe MRI toont eveneens toename van de occipitale afwijkingen, vooral links. Er is nu sprake van een refractaire status epilepticus met motorische verschijnselen en secundair gegeneraliseerde aanvallen waarvoor ze wordt opgenomen op de Intensive Care (IC) voor behandeling. Ondanks optimalisatie van de anti-epileptica inclusief behandeling met topiramaat en midazolam (thiopental, propofol en natriumvalproaat zijn gecontra-indiceerd bij het syndroom van Alpers) nemen de EEG-afwijkingen die horen bij (secundair) gegeneraliseerde aanvallen toe. Vanwege het ontbreken van therapeutische behandelmogelijkheden van deze (secundair) gegeneraliseerde status epilepticus wordt een palliatief beleid ingesteld. Kort daarna wordt zij ontslagen van de IC en overgeplaatst naar een hospitaal voor terminale zorg. Eén dag na overplaatsing (circa tien weken na debuut van de epilepsie) is de patiënte overleden.

## Bespreking

Het syndroom van Alpers wordt veroorzaakt door een defect of mutatie (A467T en/of W748S) op het POLG-gen in het mtDNA (Tzoulis et al., 2006). Dit syndroom kan oorzaak zijn van epilepsie en andere neurologische symptomen en/of ziektebeelden zoals progressieve externe ophthalmoplegie (PEO), sensorische atactische neuropathie, dysartrie en ophthalmoparese (SANDO) of parkinsonisme. Meestal debuteert het syndroom van Alpers in de (vroeg) tienerjaren. Tijdens het verloop van de ziekte treedt veelal verlies van cognitieve functies op. De epilepsie kan zich uiten in moeilijk te behandelen focale aanvallen, die vaak hun oorsprong hebben in de centrale of occipitale gebieden (Blume et al., 2005). Dit uit zich in aanvallen met halfzijdige trekkingen of aan-

vallen met visuele symptomen zoals het zien van gekleurde lichten, scotomen, wazig zien of andere gezichtsvelddefecten. Gegeneraliseerde aanvallen en status epilepticus zijn niet ongewoon bij het debuut of tijdens het verloop van de ziekte. Een extra moeilijkheid is dat natriumvalproaat, propofol en thiopental gecontra-indiceerd zijn bij dit syndroom omdat ze ernstig leverfalen kunnen induceren of verergeren. De ernst van de epilepsie is bepalend voor de morbiditeit en mortaliteit en wanneer de insulden refractair blijken te zijn overlijden veel patiënten gedurende de status epilepticus.

## Conclusie

Deze casus toont het dramatische verloop van de ziekte van een patiënt met een refractaire status epilepticus horende bij het syndroom van Alpers, die binnen enkele weken de dood tot gevolg had. Het is aannemelijk dat het neervallen tijdens het hardlopen het eerste gegeneraliseerde insult is geweest en dat er daarna sprake is geweest van een (aanvankelijk niet herkende) occipitale status epilepticus met typische visuele symptomen. Het is mogelijk dat een vroegere herkenning van de occipitale status epilepticus en daarmee het starten van de juiste anti-epileptica de kwaliteit van leven verbeterd zou hebben in de weken voorafgaande aan de ziekenhuisopname. Het is echter onwaarschijnlijk dat dit een significante invloed zou hebben gehad op de uiteindelijke uitkomst van het ziekteverloop.

## Referenties

- Blume WT, Wiebe S and Tapsell LM. (2005) Occipital epilepsy: lateral versus mesial. *Brain* 128: 1209-1225.
- Tzoulis C, Engelsens BA, Telsta W, et al. (2006) The spectrum of clinical disease caused by the A467T and W748S POLG mutations: a study of 26 patients. *Brain* 129: 1685-1692.

# Genetica van epilepsie: hoe nu verder?

Wat heeft genetisch onderzoek van epilepsie de afgelopen twintig jaar opgeleverd en hoe zal dit onderzoek zich verder ontwikkelen? Van een klein aantal zeldzame idiopathische epilepsiesyndromen is het verantwoordelijke gen geïdentificeerd. Dit gebeurde in de meeste gevallen door middel van klassiek 'linkage' onderzoek in grote multigeneratie families. De meeste gevonden genen coderen voor ionkanalen, enkele voor neurotransmitter transporters en moleculen die een rol spelen bij signaaltransductie (Callenbach et al., 2005; Helbig et al., 2008).

De relatie tussen genotype en fenotype is niet constant. Eenzelfde fenotype kan berusten op mutaties in verschillende genen, zoals bij benigne familiale neonatale convulsies (genetische heterogeniteit). Anderzijds kan eenzelfde mutatie in een enkel gen leiden tot verschillende vormen van epilepsie binnen één familie (variabele expressie). Bij gegeneraliseerde epilepsie met koortsconvulsies plus kan een mutatie in het SCN1A gen bij sommige familieleden alleen koortsconvulsies veroorzaken, bij anderen partiële of tonisch-clonische aanvallen of zelfs het syndroom van Dravet. Overigens hoeft niet iedereen met de mutatie daadwerkelijk epilepsie te krijgen (incomplete penetrantie).

Onbekend is hoe abnormaal functionerende ionkanalen leiden tot een paroxysmale aandoening als epilepsie met de daarbij behorende specifieke klinische kenmerken. Zo kunnen mutaties in kaliumkanaalgenen leiden tot epilepsie in de neonatale periode, terwijl deze kaliumkanalen ook in volwassen hersenen tot expressie komen. Nicotine acetylcholine receptoren komen in bijna alle delen van de hersenen voor, terwijl mutaties in verschillende subunits van deze receptoren aanleiding geven tot epilepsie uitgaande van de frontaalkwab.

Ook is nog onduidelijk wat de relatie is tussen de aard van het gendefect en het op grond van hun werkingsmechanisme te verwachten effect van bepaalde anti-epileptica. De afgelopen decennia is gepoogd nieuwe anti-epileptica te ontwikkelen die anticiperen op de door een mutatie veroorzaakte functionele verandering, tot nu toe met weinig succes (Meldrum en Rogawski, 2007).

In welke richting zal het genetisch onderzoek zich verder ontwikkelen en wat kunnen we daarvan verwachten? In tegenstelling tot de eerder genoemde monogene varianten is bij de meeste idiopathische epilepsiesyndromen sprake van een complexe genetische achtergrond waarbij meerdere genen een rol spelen. Associatiestudies kunnen hier

bij uitkomst bieden, waarbij allelfrequenties (frequenties waarin alternatieve DNA volgordes binnen een gen voorkomen) van een kandidaatgen voor een bepaalde vorm van epilepsie vergeleken worden tussen aangedane en niet aangedane individuen. Dergelijke kandidaatgenen worden geselecteerd op basis van hun veronderstelde functie, verwantschap aan genen die bij monogene epilepsiesyndromen een rol spelen of resultaten van eerdere associatiestudies (Hattersley en McCarthy, 2007). Voor verschillende idiopathische epilepsiesyndromen zijn met deze methode inmiddels associaties met een of meerdere genen beschreven (Tan et al., 2004). Deze associaties blijken echter vaak niet reproduceerbaar te zijn, mogelijk omdat de onderzochte populaties te klein of te heterogeen waren (Tan et al., 2004; Pal et al., 2008).

Dankzij recente technologische ontwikkelingen kunnen nu ook associatiestudies uitgevoerd worden waarbij veel voorkomende kleine variaties in het gehele genoom (single nucleotide polymorphisms, SNPs) onderzocht worden met behulp van daarvoor geschikte chips (Helbig et al., 2008). Voor dit type onderzoek zijn zeer grote groepen patiënten nodig. Voor epilepsie zijn nog geen resultaten van dergelijke, het hele genoom omvattende associatiestudies beschreven.

Het leidt geen twijfel dat het verder zoeken naar erfelijke eigenschappen die bij de mens predisponeren tot het ontstaan van epileptische aanvallen van cruciaal belang is voor de toekomstige ontwikkeling van nieuwe behandelmethoden. Enkele voorbeelden van deze zoektocht worden in deze rubriek beschreven.

## Referenties

- Callenbach PMC, van den Maagdenberg AMJM, Frants RR, Brouwer OF. (2005) *Clinical and genetic aspects of idiopathic epilepsies in childhood*. Eur J Paediatr Neurol 9:91-103.
- Hattersley AT, McCarthy MI. (2005) *What makes a good genetic association study?* Lancet 366:1315-1323.

Helbig I, Scheffer IE, Mulley JC, Berkovic SF. (2008) *Navigating the channels and beyond: unravelling the genetics of the epilepsies*. Lancet Neurol 7:231-245.

Meldrum BS, Rogawski MA. (2007) *Molecular targets for anti-epileptic drug development*. Neurotherapeutics 4:18-61.

Pal DK, Strug LJ, Greenberg DA. (2008) *Evaluating candidate genes in common epilepsies and the nature of evidence*. Epilepsia 49:386-392.

Tan NC, Mulley JC, Berkovic SF. (2004) *Genetic association studies in epilepsy: "the truth is out there"*. Epilepsia 45:1429-1442.

Door: Gerrit-Jan de Haan, neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede.

# Monogene epilepsiesyndromen

**Monogene, puur erfelijke epilepsievormen zijn extreem zeldzaam. Heeft het zin om te zoeken naar deze 'witte raven', als de gevolgen voor de behandeling van de patiënt minimaal zijn? In deze bijdrage wordt door middel van casuïstiek aangetoond dat het wel degelijk van waarde kan zijn om de genetische diagnose te stellen.**

De oorzaak van epilepsie is multifactorieel. Een combinatie van erfelijke en omgevingsfactoren kan leiden tot epilepsie. Bij posttraumatische epilepsie spelen overwegend omgevingsfactoren in de etiologie, maar waarschijnlijk bepaalt de genetische predispositie wie gespaard blijft voor epilepsie na een cerebraal trauma. Aan de andere kant van het spectrum staat de visueel gevoelige epilepsie, die vooral lijkt te berusten op een erfelijke predispositie. Maar visueel gevoelige epilepsie is natuurlijk ook een door de omgeving bepaald cultuurverschijnsel: enkele decennia geleden bestond het beeld niet, omdat visuele prikkels van de juiste intensiteit en frequentie nauwelijks voorkwamen.

Bij monogene epilepsievormen is er sprake van een zeldzame uitzondering op deze regel. De epilepsie lijkt het gevolg van afwijkingen in één gen. Mutaties in dat gen zijn voldoende om het hele beeld van epilepsie te veroorzaken. Dit gen erft volgens de wetten van Mendel over naar de volgende generatie. Uitval of verandering in functie van dit gen leidt tot een zodanige verstoring van de neuronale netwerken dat de drempel voor aanvallen sterk is afgenomen bij de drager van de mutatie. Meestal gaat het bij monogene epilepsie om mutaties in een voltage- of een ligand-gated ionkanaal.

Als voorbeeld worden twee monogene epilepsievormen beschreven, waarmee de laatste jaren ervaring is opgedaan.

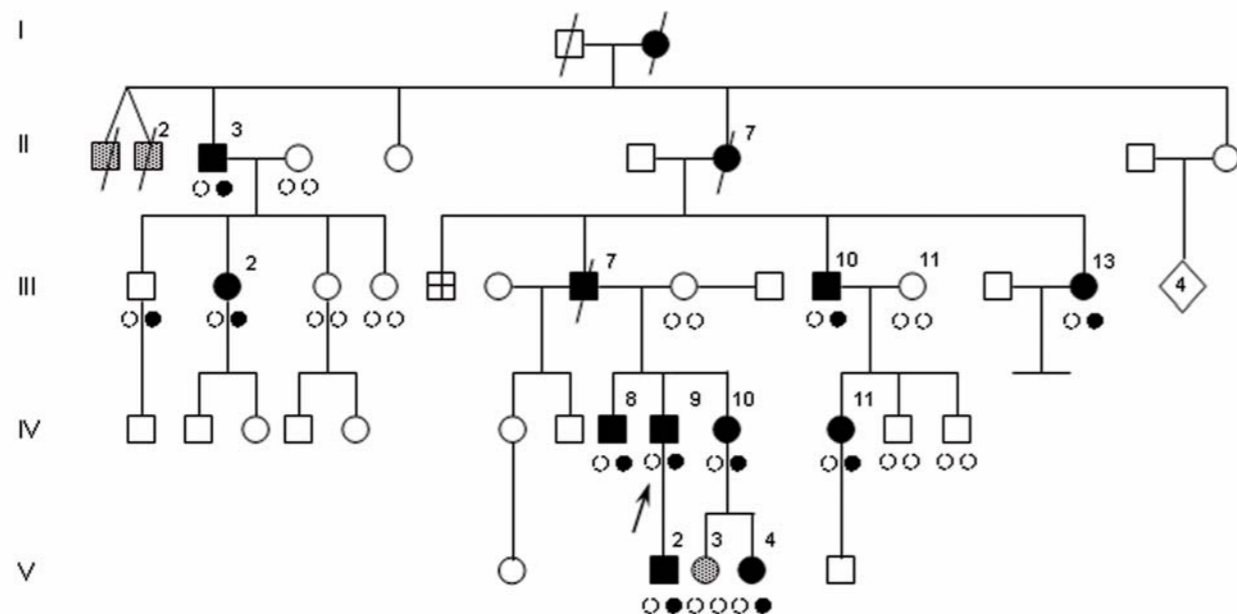
## De beschrijving

De epilepsiecentra en de afdeling Medische Genetica van het Universitair Medisch Centrum te Utrecht hebben families met verschillende epilepsievormen onderzocht.

Van de index cases werd een uitgebreide anamnese afgenomen over de epilepsie en andere aspecten van de medische voorgeschiedenis. Ook de overige aangedane familieleden werden, indien mogelijk onderzocht. Op grond van de informatie van de oudere familieleden werd een stamboom gemaakt, met aandacht voor zowel de maternale als de paternale zijde. De relevante gegevens werden verzameld door middel van onderzoek van het medische dossier, inclusief EEG en beeldvorming. Er werd DNA geïsoleerd uit bloed ten bate van een 'linkage-analyse' en analyse van mutaties van kandidaat-genen.

## Familie 1

Deze familie werd in het verleden beschreven (Carton, 1978). De proband (de patiënt met de betreffende aandoening die het eerst bij de geneticus terecht komt) had neonatale convulsies vanaf de tweede tot de veertiende levensdag. Het ging om asymmetrische tonische en tonisch-clonische aanvallen die niet reageerden op anti-epileptica. De aanvallen verdwenen spontaan, en hij bleef verder aanvalsvrij. In deze familie kwamen bij dertien familieleden neonatale convulsies voor. De convulsies bleken sterk gekoppeld aan markers op chromosoom 20q: alle tien onderzochte aangedane personen droegen dezelfde markers, en slechts één van de negen niet aangedane personen. Het KCNQ2 gen, gelegen in het betrokken chromosoomgebied, bleek een mutatie te bevatten in een van de 'splice sites' (een overgang van het niet-coderende naar het coderende deel van het gen). Als gevolg van deze mutatie werd een getrunceerd (ingekort) KCNQ2 proteïne aangemaakt. Er zijn ongeveer veertig mutaties bekend in het KCNQ2 gen (de Haan et al., 2006), die



Figuur 1 Nederlands/Belgische familie met Benigne Familiäre Neonatale Convulsies. Het met het ziektebeeld geassocieerde haplotype (zwarte stip) is aanwezig in alle onderzochte aangedane personen, en in één niet-aangedane persoon. IV-11 ontwikkelde een late, visueel gevoelige epilepsie. Ook haar moeder (III-11) bleek visueel gevoelig.

leiden tot het beeld van benigne familiäre neonatale convulsies (BFNC). Weergegeven in figuur 1 is de stamboom van deze familie uit de originele publicatie (Carton, 1978) uitgebreid met de vijfde generatie. Interessant voor deze familie is verder dat er bij een ander familielid aanwijzingen waren voor een interactie tussen twee onafhankelijke epilepsiegenen.

### Familie 2

Een man van tweeëntwintig jaar bezoekt de polikliniek. Sinds een jaar heeft hij aanvalsgewijs last van geluiden in het linker oor. Het betreft een brommend, ratelend geluid, nog het best te vergelijken met een overvliegende helikopter. Hij bezocht een KNO-arts, die gaan afwijkingen aan de oren kon vinden en ook bij 'Brainstem Evoked Potential' onderzoek een normale geleiding vond. De reden om de polikliniek voor epilepsie te bezoeken was gelegen in het feit dat een dertigjarige broer van de patiënt vanaf zijn vijftiende jaar epilepsie heeft. Deze broer heeft enkele tonisch-clonische aanvallen gehad, maar is met medicatie tien jaar aanvalsvrij. De broer vertelde dat de insulpen altijd met een auditief aura begonnen: hij hoorde enkele tonen harde, orkestrale muziek, alvorens hij zich onwel voelde worden en een volledige aanval kreeg. Toen hij net met de medicatie (carbamazepine) was begonnen had hij nog wel eens last gehad van een auditief aura dat niet doorzette. Bij doorvraag blijkt er nog een nicht te bestaan, dochter van de zus van vader, die enkele epileptische aanvallen heeft gehad. De vraag van patiënt was of zijn gehoorsverschijnselen op een vorm van epilep-

sie zou kunnen berusten, analoog aan de ziektegeschiedenis van zijn broer. In het EEG wordt een normaal grondpatroon gevonden, met paroxysmaal scherpe activiteit in de temporaalstreken, rechts meer dan links. Een aanval wordt niet vastgelegd.

Dit beeld lijkt sterk op de Autosomaal Dominante 'Partial Epilepsy with Auditory Features' (Ottman et al., 1995), later omgedoopt tot Autosomaal Dominante Laterale Temporaal Kwab Epilepsie (ADLTLE), toen bleek dat auditieve aura's geen obligaat onderdeel van het beeld waren (Winawer et al., 2000). ADLTLE bleek gekoppeld aan chromosoom 10q. Het duurde enkele jaren voordat duidelijk werd dat er sprake was van mutaties in het Leucine Rich Glioma Inactivated-1 gen (LGI1), een gen met mogelijk een tumor suppressor functie (Gu et al., 2002). Sinds kort kan in Nederland het omvangrijke LGI1 gen op mutaties worden onderzocht. Er is een begin gemaakt met de analyse bij deze familie, maar bij schrijven van dit artikel was de uitslag nog niet bekend.

### Discussie

Kennis van de monogene epilepsiesyndromen heeft geleid tot een beter begrip van de aandoeningen. Bijvoorbeeld in geval van BFNC is duidelijk dat de rol van het kaliumkanaal in de eerste levensweken van groot belang is maar daarna snel afneemt (Kanaumi et al., 2007). Het beeld van BFNC is voor de clinicus eenvoudig te herkennen. De diagnose kan ook betekenis hebben op latere leeftijd, omdat de kans op het ontwikkelen van epilepsie verhoogd is tot

15% bij BFNC patiënten (Ronen et al., 1993). Bij 40% van de BFNC families heeft een van de aangedane personen een verstandelijke beperking (Steinlein et al., 2007). Verder lijkt er een toegenomen kans op bewegingsstoornissen, zoals myokymieën te bestaan (Dedek et al., 2001). ADLTLE is een lokalisatiegebonden epilepsiesyndroom. Het gen dat bij ADLTLE is aangedaan hangt echter niet samen met een mutatie in het ionkanaal, zoals meestal in geval van monogene erfelijkheid. De meeste hangen samen met mutaties in ionkanalen. Het is niet bekend op welke wijze mutaties in het LGI1 gen bijdragen aan het ontstaan van epilepsie, maar het is duidelijk dat het een epilepsiegen is. Dit is door meerdere onafhankelijke onderzoekers bevestigd (Berkovic et al., 2003).

Er is onlangs een polikliniek genetica gestart ten behoeve van de residentiële afdelingen van de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, omdat er mogelijk met de nieuwe genetische kennis meer diagnoses gesteld kunnen worden bij mensen met een ernstige epilepsie en een verstandelijke beperking, dan tot nu toe het geval was. Dergelijke diagnoses kunnen consequenties hebben voor de behandeling van de patiënt zelf, en voor voorlichting aan familieleden over de prognose en de kans op herhaling.

### Referenties

Berkovic SF, Izzillo P, McMahon JM, Harkin LA, McIntosh AM, Phillips HA, et al. (2004) *GLI1 mutations in temporal lobe epilepsies. Neurology* 13;62(7):1115-9.

- Carton D. (1978) *Benign familial neonatal convulsions. Neuropadiatrie* 9(2):167-71.
- Dedek K, Kunath B, Kananura C, Reuner U, Jentsch TJ, Steinlein OK. (2001) *Myokymia and neonatal epilepsy caused by a mutation in the voltage sensor of the KCNQ2 K+ channel. Proc Natl Acad Sci U S A* 98(21):12272-7.
- De Haan GJ, Pinto D, Carton D, Bader A, Witte J, Peters E, et al. (2006) *A novel splicing mutation in KCNQ2 in a multigenerational family with BFNC followed for 25 years. Epilepsia* 47(5):851-9.
- Gu W, Brodtkorb E, Steinlein OK. (2002) *LGI1 is mutated in familial temporal lobe epilepsy characterized by aphasic seizures. Ann Neurol* 52(3):364-7.
- Kanaumi T, Takashima S, Iwasaki H, Itoh M, Mitsudome A, Hirose S. (2007) *Developmental changes in KCNQ2 and KCNQ3 expression in human brain: Possible contribution to the age-dependent etiology of benign familial neonatal convulsions. Brain Dev.* 29.
- Ottman R, Risch N, Hauser WA, Pedley TA, Lee JH, Barker-Cummings C, et al. (1995) *Localization of a gene for partial epilepsy to chromosome 10q. Nat Genet* 10(1):56-60.
- Ronen GM, Rosales TO, Connolly M, Anderson VE, Leppert M. (1993) *Seizure characteristics in chromosome 20 benign familial neonatal convulsions. Neurology* 43(7):1355-60.
- Steinlein OK, Conrad C, Weidner B. (2007) *Benign familial neonatal convulsions: always benign? Epilepsy Res* 73(3):245-9.
- Winawer MR, Ottman R, Hauser WA, Pedley TA. (2000) *Autosomal dominant partial epilepsy with auditory features: defining the phenotype. Neurology* 54(11):2173-6.

Door: Boudewijn Gunning, neurologie, Kempenhaeghe, Heeze.

# Diagnostiek en behandeling van kinderen met SMEI

'Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy' is een epileptische encefalopathie met meestal een mutatie van het SCN1A-gen. Hier gaat de aandacht naar de volgende aspecten: de diagnostische criteria, de bijdrage van mutatie-analyse en de relatie tot het fenotype, de rol van vaccinaties, de kans op anatomische afwijkingen, de meest effectieve behandelingen en de discussie rond koortswerende medicatie.

### De diagnose SMEI

'Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy' (SMEI) is een zeldzaam epilepsiesyndroom dat voorkomt bij 1:20.000 tot 1:40.000 kinderen. De diagnose wordt gesteld als aan de volgende criteria is voldaan (ILAE, 1989), 1) debuteert in het eerste levensjaar met langdurige, tot status epilepticus

neigende, meestal door koorts uitgelokte gegeneraliseerde of eenzijdige clonische aanvallen, 2) een tot het debuut van de aanvallen normale ontwikkeling, 3) myoclonische aanvallen, 4) een aanvankelijk normaal EEG (later gegeneraliseerde, focale en multifocale epileptiforme afwijkingen, vaak met fotosensitiviteit), 5) aanvallen die zich

behandelingsresistent tonen en een klinisch verloop met doorgaans binnen twee jaar een ontwikkelingsachterstand en ataxie of piramidale symptomen. Ontbreken myoclonische aanvallen dan is de diagnose borderline SMEI (SMEB) (Fukuma et al., 2004). Enkele auteurs geven bij SMEI/SMEB de voorkeur aan de naam syndroom van Dravet.

### SCN1A-mutatie

SMEI is in de meeste gevallen terug te voeren op een mutatie van het gen dat codeert voor de  $\alpha$ -subunit van het neuronale natriumkanal (SCN1A). Voor patiënten met een idiopathische epilepsie met door koorts opgewekte, in de eerste levensjaren debuterende aanvallen, is de kans op het vinden van een SCN1A-mutatie 5-10% bij patiënten met 'Generalized Epilepsy with Febrile Seizures' plus (GEFS+), circa 78% bij patiënten met SMEI en circa 53% bij patiënten met SMEB (Fukuma et al., 2004). In een cohort van 22 kinderen met SMEI/B waar de auteur bij betrokken is (18 SMEI, 4 SMEB, thans 1-23 jaar oud), hebben 19 een pathogene SCN1A-mutatie en heeft één kind het Wolf-Hirschhorn syndroom. Het Wolf-Hirschhorn syndroom wordt veroorzaakt door een partiële deletie van de korte arm van chromosoom 4 (4p-) en geeft vaak een epilepsiesyndroom sterk gelijkend op SMEI (Battaglia et al., 2003).

Bij kinderen met SMEI is de SCN1A-mutatie bijna altijd de novo. Febrile convulsies en epilepsie zijn in de families van patiënten met SMEI ook niet oververtegenwoordigd (Mancardi et al., 2006). In ons cohort zitten twee kinderen die een ouder hebben met hetzelfde klinisch beeld: één met SMEB en dezelfde deletie van het SCN1A gen, en één met SMEI (zonder de mogelijkheid bij de aangedane ouder het bestaan van een mutatie te kunnen verifiëren). Bij een (monogene) autosomaal dominante aandoening die aanleiding geeft tot een ernstige epileptische encefalopathie is dit een uitzonderlijke situatie. Vaker wordt de situatie beschreven waarin de overdragende ouder mozaïcisme vertoont voor de mutatie en zelf niet is aangedaan of licht (bijvoorbeeld alleen febrile convulsies of een partiële epilepsie) (Battaglia et al., 2003).

In ons cohort lieten bijna alle kinderen binnen twee jaar na het debuut cognitieve achteruitgang zien. Twee kinderen hebben een gemiddelde intelligentie (na respectievelijk vier en zes jaar SMEI) en ontgaan daarmee vooralsnog dat lot zonder dat zij nu duidelijk minder convulsieve aanvallen hebben doorgemaakt. In de literatuur vond één onderzoek een trend richting minder cognitieve achteruitgang en probleemgedrag (autisme, hyperactiviteit) bij een frequentie van convulsieve aanvallen onder de vijf per maand (Wolff et al., 2006). In de relatie tussen het type SCN1A-mutatie en het fenotype zijn vooralsnog in de literatuur en ook in ons cohort geen evidente tendensen te

bespeuren. Dit geldt ook voor de motorische afwijkingen die de kinderen kunnen ontwikkelen.

Een enkele keer lieten kinderen in ons cohort ook aanwijzingen zien voor een niet optimaal functionerend energie-metabolisme zonder dat er sprake was van een mitochondriële aandoening in engere zin die de motorische achteruitgang wellicht had kunnen verklaren.

### Anatomische afwijkingen

Tot voor kort werd aangenomen dat MRI-afwijkingen bij patiënten met SMEI/B wel verworven moesten zijn. Zo zit er in ons cohort een jongen die aanvankelijk een MRI had zonder afwijkingen, maar die na een convulsieve status epilepticus een centrale visusstoorning heeft ontwikkeld met vanaf dat moment op de MRI een postanoxisch beeld parieto-occipitaal. In ons cohort laten de MRI's bij twee kinderen corticale atrofie zien en bij één kind (met SMEI zonder SCN1A-mutatie) een MTS. Het vinden van een MTS is merkwaardig omdat het er vooralsnog niet op lijkt dat langdurige febrile convulsies bij kinderen met SMEI leiden tot MTS (Striano et al., 2007).

### Het effect van behandeling

Bij kinderen met SMEI zijn veel ongecontroleerde studies met medicatie gedaan en slechts twee gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde onderzoeken (met stiripentol) (Kassai et al., 2008). Hoewel stiripentol in deze studies (add-on bij clobazam en valproaat) een 70% aanvalsreductie gaf, wordt het in Nederland doorgaans pas gebruikt (geïmporteerd met artsverklaring) als eerst valproaat, topiramaat en levetiracetam zijn geprobeerd. In ons cohort valt op dat valproaat bij twee kinderen nooit is toegepast (omdat andere medicatie afdoende was) en dat het bij zeven (van de 22 kinderen) is gestopt omdat het geen effect had of leek bij te dragen aan leverfunctiestoornissen. Elf kinderen vonden baat bij topiramaat en 10 bij levetiracetam. Voor zover zonisamide is toegepast bij kinderen met SMEI zijn de resultaten hoopvol. Uit ouder onderzoek valt ook nog te denken aan fenobarbital en bromide (Kassai et al., 2008). Fenytoïne, carbamazepine en lamotrigine geven doorgaans meer en heftiger aanvallen, en dienen om die reden in principe te worden vermeden. Het ketogeen dieet heeft een zodanig goed effect bij kinderen met SMEI (na een jaar behandeling > 75% aanvalsreductie bij 77% van de kinderen) dat wel wordt geadviseerd om na drie adequate pogingen met anti-epileptica te kiezen voor een ketogeen dieet (Caraballo et al., 2005). Wij houden min of meer die koers aan.

### Koortswerende medicatie

Bijna nog belangrijker dan de onderhoudsbehandeling is bij kinderen met SMEI de toediening van een snel werkende en effectieve noodmedicatie om een convulsieve

status epilepticus te voorkomen en beleid gericht op het voorkomen van infecties en koorts. Hyperthermie kan niet alleen met koorts aanvallen geven maar ook met warm weer en met een warm bad. Convulsies treden bij kinderen met SMEI vaak al op zodra het kind ziek begint te worden of al bij minimale verhoging (37.5 °C). Uit onderzoek blijkt dat koortswerende medicatie (paracetamol, ibuprofen) bij kinderen die bekend zijn met febrile convulsies de kans op nieuwe aanvallen niet doet afnemen (El-Radhi et al., 2003). Deze medicatie heeft dan ook alleen zin om het zieke kind comfort te geven wanneer dat nodig is. Bovendien hebben kinderen met SMEI in de afgelopen jaren acute levertoxiciteit laten zien met torenhoge transaminasen op het moment dat zij tijdens behandeling met valproaat en topiramaat voor koorts werden behandeld met paracetamol en een convulsieve status epilepticus ontwikkelden (Nicolai et al., 2008). Een restrictiever gebruik van koortswerende medicatie en gebruik van ibuprofen in plaats van paracetamol valt dan ook sterk te overwegen om levertoxiciteit te voorkomen.

### Conclusie

SMEI openbaart zich als een epileptische encefalopathie die over het algemeen binnen enkele maanden na het debuut is te herkennen. Spoedige bevestiging van de diagnose (diagnostische criteria, SCN1A mutatie-analyse) geeft steun bij het snel doorvoeren van een kansrijke behandeling en het toepassen van een adequaat noodmedicatiebeleid. Het voorkomen van convulsieve status epilepticus voorkomt zeker cerebrale schade. Het is nog niet duidelijk welke invloed het type SCN1A-mutatie en het

bereiken van een redelijke aanvalcontrole hebben op het voorkomen van cognitieve achteruitgang.

### Referenties

- Battaglia D, Zampino G, Zollino M, et al. (2003) Electroclinical patterns and evolution of epilepsy in the 4p- syndrome. *Epilepsia* 44: 1183-1190.
- Caraballo RH, Cersósimo RO, Sakr D, et al. (2005) Ketogenic diet in patients with Dravet Syndrome. *Epilepsia* 46: 1539-1544.
- El-Radhi AS, Barry W. (2003) Do antipyretics prevent febrile convulsions? *Archives of Disease in Childhood* 88: 641-642.
- Fukuma G, Oguni H, Shirasaka Y, et al. (2004) Mutations of neuronal voltage-gated Na<sup>+</sup> channel  $\alpha$ 1 subunit gene SCN1A in core Severe Myoclonic Epilepsy in Infancy and in borderline SMEI. *Epilepsia* 45: 140-148.
- Kassai B, Chiron C, Augier S, et al. (2008) Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 49: 343-348.
- Mancardi MM, Striano P, Gennaro E, et al. (2006) Familial occurrence of febrile seizures and epilepsy in Severe Myoclonic Epilepsy of Infancy. *Epilepsia* 47: 1629-1635.
- Nicolai J, Gunning B, Leroy PL, et al. (2008) Acute hepatic injury in four children with Dravet syndrome: Valproic acid, topiramate or acetaminophen? *Seizure* 17: 92-97.
- Striano P, Mancardi MM, Biancheri R, et al. (2007) Brain MRI findings in Severe Myoclonic Epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 48: 1092-1096.
- Wolff M, Cassé-Perrot C, Dravet C. (2006) Severe Myoclonic Epilepsy of Infants (Dravet Syndrome) : Natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 47 (Suppl 2): 45-48.

## Voorankondiging

### VET nodig! Congres over het ketogeen dieet

Op vrijdag 3 oktober 2008 organiseren de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) en het Nationaal Epilepsie Fonds (NEF) een congres over het ketogeen dieet als behandelingsmethode bij refractaire epilepsie. Deze dag komt tot stand in samenwerking met het Multidisciplinair Samenwerkingsverband Ketogeen Dieet Nederland.

**Voor wie:** (kinder)neurologen, kinderartsen, artsen VG, diëtisten en epilepsieverpleegkundigen.  
Accreditatie is aangevraagd.

**Locatie:** UMC Utrecht.

#### Inlichtingen:

M. Ballieux (023 56 526 27, epilepsieplus@epilepsievereniging.nl);  
D. Jenniskens (030 63 440 63, jenniskens@epilepsiefonds.nl).

Door: Paul Eling, universitair hoofddocent, Biologische Psychologie, Radboud Universiteit, en  
Willy Renier, emeritus hoogleraar Epileptologie, Canisius Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

# Professor Baumes over convulsies bij kinderen

Een van ons vond op een boekenstand tijdens een congresbezoek in Italië per toeval een Frans boekje van Baumes over convulsies bij kinderen uit 1805. Temkin (1994) is de beste bron als het gaat om oude opvattingen over epilepsie, maar zelfs bij hem konden we niets vinden over Baumes. Dit verhaal gaat over de opvattingen van professor Baumes over convulsies.

## Jean Baptiste Timothée Baumes (1756-1828)

In Garrison (1924) wordt slechts een enkele zin aan Baumes gewijd, evenals in Pagel (1915). Iets meer informatie leverde Harms (1965). Baumes moet een intelligent man geweest zijn. Zijn in 1789 verschenen *Oeuvres Médecinales: Recueil de Prix Ramportes et Diverses Academies* bevatte zes essays waarmee hij vanaf 1783 prijzen had gewonnen. In 1790 werd hij hoogleraar aan de medische faculteit van Montpellier. Hij benaderde de pathologie en classificeerde de meeste ziekten als calorisch, oxygenisch, hydrogenisch, of fosforisch. In 1789 heeft hij een 500-pagina tellend werk over convulsies bij kinderen gepubliceerd. Het werk werd onmiddellijk in het Duits en Italiaans vertaald, kreeg een prijs van een Amerikaanse vereniging en werd in 1805 in een uitgebreidere versie herdrukt.

## Over oorzaken en de weefseltheorie.

Het boek bevat 508 pagina's en bestaat uit twee delen: deel 1 gaat over oorzaken van convulsies en bevat acht hoofdstukken; deel 2 gaat over de verschillende soorten convulsies en bevat 11 hoofdstukken. Onder het begrip convulsies valt alles wat met 'krampen' bij kinderen te maken heeft, zoals bijvoorbeeld epileptische aanvallen, koortsstuipen, darmkolieken, trismus, hikken, en het plots scheelkijken door het wegtrekken van de ogen. Vele oorzakelijke factoren passerende de revue: koorts, verkeerde voeding en verkeerde medicijnen, gebrek aan rust en slaap, hydrocefalie, eclampsie, invloed van de puberteit en passies.

Het eerste hoofdstuk behandelt het belang van de constitutie, erfelijke factoren en het feit dat kinderen nu eenmaal een kwetsbare nog onvolgroeide constitutie hebben. Kinderen zijn van nature stuipgevoelig. Daarnaast heeft Baumes ook aandacht voor nadelige invloeden (*des vices*) die juist bij kinderen aanvallen, krampen of spasmen (*accidents spasmodiques*) kunnen oproepen.

Prikkeling van het zenuwstelsel kan op vele manieren plaatsvinden, zoals de tetanus bij verwondingen van de extremiteiten, epileptische aanvallen als gevolg van (pijnlijke) exostosen (botuitsteeksels) van de grote teen, tuberkels die drukken op het verloop van zenuwen, etc. Baumes ziet echter de epileptische aanvallen als het meest indrukwekkende bewijs van de juistheid van zijn weefseltheorie. Hij stelt dat de frequentie van voorkomen van convulsies afneemt met de stevigheid van de weefsels: zo zijn de botten niet gevoelig, de spieren matig en de huid erg gevoelig. De soepelheid en beweeglijkheid van kinderen geven aan dat hun weefsels nog soepel en dus minder sterk zijn, nog veel vocht bevatten. De moleculen in deze jonge weefsels hebben minder cohesie en zijn daardoor vatbaarder voor invloeden van buitenaf. Dezelfde opvattingen gelden voor het zenuwweefsel. Dit verklaart waarom kinderen slachtoffer kunnen worden van de 'cachexie muqueuse', een soort muceuse ontaarding van weefsels bij ernstig verloopende ziekten. Bij kinderen kan een minimale stimulus reeds weefsels prikkelen en aanleiding geven tot contractie.

Hij wijst er terloops op dat de weefsels bij mannen steviger zijn dan bij vrouwen en dat daarom convulsies bij vrouwen tien maal meer voorkomen dan bij mannen. Hierbij moet de lezer bedenken dat alles wat trekt of schokt bij Baumes onder het begrip convulsies valt, ook hysterische of psychogene aanvallen. Er zijn ook geografische verschillen: meer epilepsie in warme zuidelijke landen dan in de koude, meer noordelijk gelegen gebieden; hitte maakt weefsels week en dus gevoeliger. Vanuit zijn theorie waarschuwt Baumes voor een passief of contemplatief leven, waardoor mensen afzakken naar het convulsiegevoelige niveau van vrouwen! Mensen die in de bergen wonen zijn dan ook beter bestand tegen convulsies dan stadsmensen en kunnen zich voedsel veroorloven waar stadsmensen stuipen van krijgen. Daartegenover staat dat bergbewoners geen soepele motoriek hebben, zelfs stijf zijn.

De organisatie en de eenheid van het lichaam worden gevormd door 'substances primitives' waaraan elementen bijdragen die te maken hebben met het vitaliteitsprincipe, de vis vitalis, een soort kracht en energie inherent aan het leven. Baumes onderscheidt twee tegengestelde krachten: de ene bevordert de cohesie, de andere de disgregatie (het uiteenvallen) van de weefsels. De cohesie komt voort uit oxidatie, de disgregatie ontstaat uit verhitte waardoor de 'humeurs' verdunnen en vaste stoffen smelten. Baumes ziet blijkbaar de samenstelling van de weefsels als bestaande uit een gelatineuze substantie. Vandaar dat noch hitte, noch extreme koude goed zijn.

## Over preventie

Die uitwijding over krachten gebruikt Baumes om uit te leggen waarom een lichte koude applicatie, zoals een koude wasbeurt (maar niet in een koud bad dompelen) en frisse lucht, bij kinderen een gunstige uitwerking heeft. Een hele pagina wordt aan het wasritueel gependend.

Ook een goed gedoseerde hoeveelheid lichamelijke activiteit werkt preventief en houdt de 'convulsibilité' tegen, en zou volgens Baumes deze stuipgevoeligheid zelfs volledig teniet kunnen doen. Hij heeft zware kritiek op het strak inluieren (*les comprimer dans des corps*) van pasgeborenen. Niet alleen kan het een directe oorzaak van convulsies zijn door polyaemie (stuwing) en drukpijn en irritatie, maar ook indirect aanleiding geven door het beletten van de spontane bewegingen. Baumes beweert dat vrijwel alle kinderziekten worden veroorzaakt door opstapeling van slijmen. Massage van rug en bovenbuik kan dit verhelpen. Zoniet, dan gaan deze stoffen zich opstapelen, en interne convulsies (krampjes) veroorzaken.

Als laatste preventieve maatregel tegen convulsies wijst Baumes op het belang van een goede voeding. De voeding moet samengesteld zijn uit 'animale en tonische' bestanddelen, zoals melk of vleesbouillon. Baumes adviseert ook oude wijn, vooral bij kinderen met een zwakke constitutie. Uiteraard moeten excessen vermeden worden en zowel

bouillon als wijn moeten sterk verdund worden en gezoet met suiker omdat kinderen dit anders niet lusten. De opbouw moet geleidelijk gebeuren '*avec prudence et un esprit éclairé par l'observation*' zodat de kleinste veranderingen bij het kind die zouden kunnen predisponeren tot convulsies tijdig kunnen worden opgespoord.

## Tot slot

Het is opvallend dat Baumes een heel boek aan een specifiek kindergeneeskundig onderwerp besteedt. Het specialisme kindergeneeskunde bestond nog niet. Pas in de tweede helft van de 19<sup>e</sup> eeuw werden de eerste kinderklinieken ingericht en leerstoelen voor kindergeneeskunde ingesteld. Verder is het ons opgevallen dat hij bij het beschrijven van zijn opvattingen niet naar Tissot verwijst. Tissot's werk was wijd verspreid in Europa en is lang als een soort bijbel over epilepsie beschouwd (Eling, 2003). Baumes leek in het algemeen weinig behoefte te hebben om andere auteurs te citeren. Dat maakt het lastig om hem te plaatsen in een bepaalde traditie of school.

## Referenties

- Baumes M. (1805) *Traité des Convulsions dans L'Enfance, de leurs Causes, et de leur Traitement: Ouvrage dans lequel on trouve le plus grand nombre de préceptes qui constituent l'hygiène et la médecine-pratique des enfants. Seconde édition, revue, corrigée et notablement augmentée.* Chez Méquignon l'aîné, Librairie de l'Ecole et de la Société de Médecine, rue de l'Ecole de Médecine, n° 3, à Paris.
- Eling P. (2003) Samuel Auguste Tissot. *Epilepsie*, 1 (4), 13-14
- Garrison FH. (1924) *An introduction to the history of medicine.* Philadelphia: Saunders & Co.
- Harms E. (1965) A nonpsychiatric pioneer of childhood neuropsychiatry. *American Journal of Psychiatry*.
- Pagel JL. (1915) *Einfuehrung in die Geschichte der Medizin.* Berlin: Karger.
- Temkin O. (1994) *The falling sickness. A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology.* Baltimore: The Johns Hopkins University Press.

# Besluitvorming bij epilepsiechirurgie

Op 31 januari 2008 promoveerde Sabine Uijl aan de Universiteit van Utrecht op haar proefschrift: 'Decision-making in temporal lobe epilepsy surgery'. De beslissing om te opereren komt voort uit een veelheid van onderzoeken. De relatieve bijdrage van de diverse onderzoeken in deze beslissing werd met een multivariaat model getoetst.

Epilepsiechirurgie is een gespecialiseerde behandeling waar veel deskundigen bij betrokken zijn. Er vindt een serie onderzoeken plaats die niet tot de standaarduitrusting behoren, zoals een speciaal MRI-protocol voor epilepsie, aanvalsregistratie met video-EEG, MEG, PET, SPECT, een Wadatest en een onderzoek met diepte-elektroden. Deze onderzoeken zijn samen met psychosociale factoren medebeslissend voor het al dan niet opereren van de patiënt.

## Onderzoek en beslissing

Er is veel bekend over de waarde van al deze vaak kostbare onderzoeken. Die waarde is voor elk afzonderlijk onderzoek hoog. Het ontbreekt echter aan een samenhangende beoordeling van de onderzoeken. Zo kan een PET wel goed voorspellend zijn, maar dat heeft geen meerwaarde wanneer een eerder gemaakte MRI en aanvalsregistratie hetzelfde opleveren. Bovendien gaan bijna alle bestaande studies over geopereerde patiënten: het zijn dus prognostische studies. Maar er worden natuurlijk ook patiënten afgewezen (40%). Dit aspect wordt zelden bekeken in voorspellende studies, omdat men vindt dat je nooit zeker kan weten of een patiënt terecht wordt afgewezen. Je kunt daarentegen wel zeggen dat een patiënt ten onrechte is geopereerd, als de aanvallen blijven. Aan de andere kant geeft een 'normale' MRI geen garantie dat het onderliggend substraat niet ergens een afwijking vertoont. Uiteindelijk wordt een beslissing door een of meer deskundigen genomen. Wanneer het uitgangspunt is dat deze beslissingen rationeel bepaald zijn, dan kan de beslissing tot afwijzen voor epilepsiechirurgie als een legitieme uitkomst worden beschouwd.

## Besliskundige analyse

Dit proefschrift is een besliskundige analyse van de epilepsiechirurgie in Nederland. Medische besliskunde

betekent hier eigenlijk een analyse van het beslisgedrag van een groep deskundigen. De interessante vragen zijn: levert deze analyse op wat dezelfde deskundigen verwachten, namelijk waar zij zelf veel nadruk op leggen? Het antwoord is gedeeltelijk 'nee'. Zo blijkt de analyse van de video's van aanvallen (de aanvalssemiologie) weinig bij te dragen tot de besluitvorming, ook al wordt er vaak lang over gediscussieerd. Daarentegen blijkt de PET een duidelijke meerwaarde te hebben, vooral als de MRI geen duidelijke afwijkingen vertoont. Volgens de besliskundige analyse heeft een dubbelzijdig uitgevoerde Wadatest onder bepaalde omstandigheden meerwaarde, terwijl voor de beslissing om te opereren een enkelzijdig uitgevoerde test voldoende kan zijn.

## Aanvalsvrijheid moeilijk voorspelbaar

Het proefschrift doet ook een prognostische analyse bij de geopereerde patiënten, andermaal in een model waarin de meerwaarde van elk onderzoek in samenhang onderzocht wordt en niet elke test apart. Ook het resultaat hiervan is opmerkelijk, namelijk dat slecht voorspeld kan worden wie er wel en niet aanvalsvrij gaat worden als de beslissing tot operatie eenmaal is genomen. Dit stemt tot bescheidenheid!

Tenslotte wordt een eerste proeve gegeven van vervolgonderzoek dat inmiddels loopt. Dit onderzoek kijkt naar het aantal verwijzingen voor epilepsiechirurgie. Niet onverwachts blijken deze onvoldoende. Er zijn nog veel patiënten bij wie niet aan de mogelijkheid van operatie wordt gedacht.

Voor dit proefschrift is een indrukwekkende hoeveelheid werk verricht. Zo zijn er van 1000 patiënten 300 gegevens gecodeerd, leidend tot een database van 300.000 items! Het uiteindelijke doel is dat deze enorme inspanning leidt tot nieuwe richtlijnen voor prechirurgische evaluatie van temporaalkwab epilepsiechirurgie.

# Hormonen en absences

Op 24 oktober 2007 promoveerde Elena Tolmacheva aan de Radboud Universiteit Nijmegen op haar proefschrift: 'Steroid hormones in the regulation of absence seizures: A putative role of the limbic system'. Naar de relatie tussen stress en absences is vrijwel geen onderzoek gedaan, maar over het algemeen wordt gedacht dat stress alle typen aanvallen versterkt.

Het aantal spontaan optredende absences bij vrouwtjesratten is gelieerd aan de menstruatiecyclus. De toename van die aanvallen komt door veranderingen in de plasmaconcentratie van progesteron. Eerdere farmacologische studies in acute experimenten hebben laten zien dat progesteron aanleiding geeft tot een dosis-afhankelijke toename van het aantal epileptische ontladingen in WAG/Rij ratten (een goed gevalideerd genetisch model voor absence epilepsie). Tijdens de zwangerschap neemt de endogene secretie van steroïde hormonen in het ovarium toe, in het bijzonder van progesteron. Een dergelijke hoge concentratie van plasma progesteron gaat gepaard met een afname van het aantal epileptische ontladingen. Dus de effecten van het veranderde hormonale milieu zijn omgekeerd aan die van acute hormonale veranderingen.

## Stress en aanvallen bij ratten

Het wegnemen van het ovarium, een ingreep die de perifere bron van de steroïde hormonen wegneemt, heeft geen effect op aantal en duur van de aanvallen. Wel vond Tolmacheva dat ratten zonder ovarium een toename vertonen van epileptische activiteit na een herhaaldelijke blootstelling aan stress, veroorzaakt door elektrische pootschokken. Ook als die schokken door de ratten verwacht werden in de periode vóórdat ze werkelijk werden toegediend. De conclusie is dat niet alleen de daadwerkelijke blootstelling aan stress, maar ook de anticipatie op het aanbieden van stressvolle stimuli de epilepsie verergert. Voorts concludeerde de promovenda dat de grotere stressgevoeligheid van dieren met een tekort aan steroïde hormonen wijst op een belangrijke interactie bij de aanvalscntrole tussen de hypothalamus-hypofyse-gonaden en het hypothalamus-hypofyse-bijnier systeem.

## Gevoeligheid van het corticale en limbische systeem

Locale ritmische elektrische stimulatie van de sensorimotorische cortex, het gebied waar bij de rat eerder een corticaal focus aangetoond werd, leidde niet tot een verschil in corticale gevoeligheid tussen epileptische en niet epileptische ratten. Opvallend is echter wel dat WAG/Rij

ratten in vergelijking met andere ratten de laagste drempelwaarde voor de spreiding van de epileptische activiteit naar het limbische systeem laten zien. Bovendien is er een negatieve correlatie tussen de hoogte van de drempelwaarde en de hoeveelheid piekgolf-ontladingen. Daarom werd nagegaan of locale toediening van steroïde hormonen in het limbische systeem effect heeft op het optreden van absences. Hiervoor werd progesteron uitgekozen (een GABA<sub>A</sub> mimeticum), met tiagabine als vergelijking (een GABA-heropname remmer). De toediening in de hippocampus van zowel progesteron, van tiagabine als van het progesteron oplosmiddel cyclodextrine resulteerde in een vermindering van het aantal ontladingen gedurende 60 minuten (voor cyclodextrine) en 90-120 minuten (voor progesteron en tiagabine). Zowel progesteron toediening in de motorische cortex als een saline injectie in de hippocampus leverde geen veranderingen in de hoeveelheid ontladingen op. De gegevens suggereren dan ook dat een activatie van de GABA-erge transmissie in de hippocampus een inhibitorisch effect heeft op de cortico-thalamo-corticale circuits die betrokken zijn bij het genereren van epileptische aanvallen.

## Hersencircuits en het hormonale systeem

In haar proefschrift integreert Tolmacheva het klassieke cortico-thalamo-corticale circuit en het limbische systeem (de hippocampus en het prefrontale cortex ensemble) met het hormonale systeem. Zij concludeert dat het limbische systeem onderdeel moet zijn van een belangrijk circuit dat op afstand controle uitoefent op de oscillaties die gegenereerd worden door het cortico-thalamo-corticale systeem. Het limbische systeem is een belangrijk doelwit voor steroïde hormonen, wat de tegenstrijdige gegevens van acute en chronische effecten van ovariële steroïde hormonen die in dit proefschrift beschreven zijn kan verklaren. Bovendien levert dit onderzoek inzicht in het overgangsproces van typische absence aanvallen naar myoclonie absences en tonisch-clonische aanvallen: een proces dat bij kinderen in de puberteit kan optreden en waar, zo wordt in Nijmegen en Moskou verondersteld, het limbische systeem bij betrokken is.

# De opleiding tot nurse practitioner in de epilepsiezorg

In de gezondheidszorg bestaat behoefte aan verpleegkundigen die kwalitatief hoogwaardige zorg bieden, maar die ook autonoom en zelfstandig kunnen werken op het grensgebied van care en cure. Daarom is er voor verpleegkundigen de mogelijkheid gecreëerd zich hierin te scholen op theoretisch en praktisch vlak.

## De opleiding

De volledig gesubsidieerde HBO Masteropleiding Advanced Nursing Practice (MANP) is een tweejarige deeltijd-masteropleiding voor verpleegkundigen met een afgeronde HBO-opleiding in de gezondheidszorg en minimaal twee jaar werkervaring in hun specialisme. De opleiding is gevalideerd door de Dutch Validation Council en geaccrediteerd door de Nationale Accreditatie Organisatie. Afgestudeerden mogen de titel 'Master of Advanced Nursing Practice' voeren. Voor het gemak wordt in de spreektaal, hoewel taaltechnisch niet geheel juist, meestal de term NP-er gebruikt.

In de huidige gezondheidszorg bestaat behoefte aan verpleegkundigen die kwalitatief hoogwaardige zorg bieden, maar die ook autonoom en zelfstandig kunnen werken op het grensgebied van care en cure. Hoofddoel van de opleiding is verbreding én verdieping van de competenties van de deelnemers binnen de praktijk van 'zorg op maat'. Naast de vakinhoudelijke theorie is de contante verandering van de praktijk de leidraad (Studiegids, 2007). Volgens Jansen et al. (2006) is het doel te komen tot 'best practices', tot de zorg waar de patiënt beter van wordt.

## Competenties

De verpleegkundigen verbreden hun competenties op gebieden die traditioneel niet tot het vakgebied van de verpleegkunde behoren. Afgestudeerden hebben competenties verworven om binnen hun specialisatie - evidence-based - diagnostische en therapeutische besluiten te kunnen nemen en deze uit te voeren. Het specialisme kan zeer divers zijn, zo ook de inzetbaarheid van de NP-er. Daarbij staan gezondheidsproblemen en kennis van pathofysiologie en psychopathologie centraal. Het fundament is een grondige kennis van gezondheidsproblemen en de behandeling daarvan. Van daaruit worden andere onderwerpen behandeld, zoals multidisciplinaire samenwerking, zorgtrajecten en wetenschappelijk onderzoek.

## College Specialisme Verpleegkunde

Op verzoek van het ministerie van Volksgezondheid, Welzijn en Sport stelt het College Specialisme Verpleegkunde (CSV) de algemene eisen op voor de opleiding, registratie en herregistratie van verpleegkundig specialisten en voor de erkenning van hoofdopleiders, praktijkopleiders, opleidingsinstellingen en praktijkinstellingen (zie ook de website [www.verpleegkundigspecialismen.nl](http://www.verpleegkundigspecialismen.nl)).

In het verleden werd op sommige hogescholen de opleiding verpleegkundig specialist aangeboden als post-HBO opleiding. Deze opleiding is veranderd in een masteropleiding: de MANP. De opleiding tot nurse practitioner valt onder deze masteropleiding. De verwachting is dat in de tweede helft van 2008 een start gemaakt wordt met het registreren van de verpleegkundig specialist c.q. nurse practitioner. Het gaat alleen om de registratie van verpleegkundig specialisten in daarvoor door het college ingestelde registers. Nurse practitioners kunnen zich tot hun opleidingsinstelling (MANP-opleiding) wenden voor een verklaring, waarmee zij zich bij de registratiecommissie kunnen laten registreren. Afhankelijk van het jaar waarin de MANP-opleiding is afgerond, zal deze verklaring direct kunnen worden verstrekt, of zal door een EVC-procedure (Erkennen van Verworven Competenties) worden bepaald of iemand nog bijscholing nodig heeft.

Afhankelijk van het deelgebied gaat de titel waarschijnlijk luiden 'verpleegkundig specialist preventieve of acute of intensieve of chronische zorg bij somatische aandoeningen'. De indeling in verpleegkundige specialismen binnen de psychiatrie staat nog ter discussie.

Het deskundigheidsgebied van de NP-er in de epilepsiezorg zal vooral chronisch somatisch zijn. Het competentieprofiel van de 'NP-er chronisch somatisch' omvat de volgende specifieke competenties:

1. De verpleegkundig specialist bezit adequate kennis en de vaardigheden overeenkomstig de stand van kennis

binnen het verpleegkundig specialisme chronische zorg bij somatische aandoeningen.

2. Binnen het verpleegkundig specialisme chronische zorg bij somatische aandoeningen past de verpleegkundig specialist het diagnostisch, therapeutisch en preventief arsenaal waar mogelijk 'evidence based' toe. Hierbij maakt zij gebruik van een combinatie van medische en verpleegkundige methoden. Daarnaast kan zij zelfstandig voorbehouden handelingen indiceren en uitvoeren.

Enkele voorbeelden van competenties die herkenbaar zijn in de epilepsie polikliniek zijn:

de verpleegkundig specialist (her)ontwerpt het zorgproces ('process redesign') op basis van een zorgvraag om een blijvende verbetering te realiseren vertaald in indicatoren als kosten, continuïteit, kwaliteit, service en snelheid.

De verpleegkundig specialist is in staat om:

- gegevens uit probleemomschrijving, anamnese, lichamelijk onderzoek en andere bevindingen en hun onderlinge samenhang te interpreteren en te evalueren;
- te besluiten overleg te plegen met een ter zake kundige beroepsbeoefenaar indien de interpretatie en evaluatie van de gegevens uit de probleemomschrijving kennis en kunde vraagt waarover de verpleegkundig specialist niet beschikt;
- de urgentie van noodzakelijk handelen in te schatten;
- hypothesen op te stellen over oorzaak en gevolg, resulterend in een differentiaal diagnose;
- te besluiten, aan de hand van inzicht in eigen mogelijkheden en beperkingen, zelf de problemen verder aan te pakken dan wel te weten via welke andere weg deze benaderd kan worden.

## De praktijk

In Kempenhaeghe wordt de NP-er onder andere ingezet in het programma 'epilepsie en het schoolgaande kind' om onder supervisie van de neuroloog een geïntegreerde, zowel medische als verpleegkundige, anamnese af te nemen. Dit wordt verwerkt in het medisch informatie systeem (MIS). Het gesprek gebeurt niet volledig zelfstandig, omdat hiervoor specifieke medische kennis en ervaring is vereist die de NP-er onvoldoende bezit. Echter het oefenen van de anamnese en het doen van lichamelijk en neurologisch onderzoek is zinvol om de theoretische kennis in praktijk te brengen. Deze kennis en ervaring

geven de NP-er een bredere kijk op het klinisch redeneren en de klinische besluitvorming. Het hierop volgend multidisciplinair overleg draagt hier eveneens toe bij. In dit overleg brengt de NP-er haar verpleegkundige expertise in, naast de psychosociale benadering van de zorgvraag met betrekking tot de epilepsie, leer-, gedrags- en concentratieproblematiek. In vervolcontacten wordt ondersteuning geboden in 'coping', compliance, leefregels, risicomanagement en preventie door het bevorderen van een goede balans tussen draagkracht en draaglast en het stimuleren van zelfmanagement. Het voorschrijven van medicatie onder supervisie van de behandelende arts is een item dat op ministerieel niveau onder bepaalde condities zal worden toegestaan. Omdat de NP-er zich op maatschappelijk en gedragswetenschappelijk grensgebied begeeft wordt de functie uitgebreid met een coördinerende rol in complexe multidisciplinaire zorgsituaties. Ook het doen van verpleegkundig onderzoek en het participeren in de multidisciplinaire kerngroep ter verbreding van de visie om het zorgtraject waar nodig te optimaliseren behoort tot de mogelijkheden van de NP-er. Verder wordt de expertise uitgebreid en vervolgens ingezet om een deel van de taken van de arts over te nemen.

## De toekomst

De waarde van een specialistische epilepsieverpleegkundige, die werkt bij de polikliniek voor epilepsie heeft zich al diverse jaren bewezen. Hoe de rol van de nurse practitioner binnen het programma 'epilepsie en het schoolgaande kind' er in de toekomst precies zal uit gaan zien is nu nog de vraag. Door observatie en overleg over de huidige multidisciplinaire zorgverlening kunnen extra mogelijkheden worden gecreëerd voor de NP-er om op het snijvlak van de verpleegkundige en medische zorg taken te verrichten die de chronische patiëntenzorg in efficiëntie en effectiviteit bevorderen. De eerste ervaringen in het multidisciplinaire team worden positief gewaardeerd.

## Referenties

- Jansen M, de Kuiper M, Ettema R, van de Sande R. (2007). *De expert-verpleegkundige. Basisprincipes voor advanced nursing practice*. Bohn Stafleu van Loghum, Utrecht.
- Studiegids 2007-2009, Masteropleiding Advanced Nursing Practice. Fontys Hogeschool Verpleegkunde, Eindhoven.