

7 - 16 februari 2008

LASSE II: Increasing knowledge and decreasing the treatment gap
 Locatie: São Paulo
 Informatie: www.lasse.med.br

10 - 12 februari 2008

International Symposium on Learning, Memory and Cognitive Function
 Locatie: Valencia, Spanje
 Informatie: www.fundacioncac.es/catedrasg

7 - 8 maart 2008

Danish Epilepsy Society Spring Meeting on Pharmacoresistance: mechanisms and treatment
 Locatie: Kolding, Denemarken
 Informatie: www.epilepsi.suite.dk

14 - 19 maart 2008

EEG Intensivseminar
 Locatie: Erlangen, Duitsland
 Informatie: saefel@eumecom.de

18 - 23 maart 2008

European Project on Development of Epilepsy Surgery Program (EPODES)
 Locatie: Brno, Tsjechië
 Informatie: cigdemoz@istanbul.edu.tr

14 mei 2008

Educational course: 'Seeing clearly, understanding deeply and acting appropriately. From benign syndromes to catastrophic epilepsy'
 Locatie: Warschau, Polen
 Informatie: www.neuroped2008.pl

15 - 18 mei 2008

7th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
 Locatie: Xiamen, China
 Informatie: www.epilepsyxiamen2008.org

30 mei 2008

Nationaal Epilepsie Symposium
 Locatie: het Spant, Bussum
 Informatie: vdboogaard@epilepsiefonds.nl

15 - 19 juni 2008

Ninth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT IX)
 Locatie: Sitges, Spanje
 Informatie: www.eilat-aeds.com

27 juli - 8 augustus 2008

Venice Epilepsy Summer School, 7th International Course: Bridging Basic with clinical epileptology - 3
 Locatie: San Servolo, Venetië, Italië
 Informatie: www.univiu.org

15 - 23 augustus 2008

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

September 2008

2nd Baltic Sea Summer School on Epilepsy
 Locatie: Denemarken
 Informatie: www.epilepsy-academy.org

21 - 25 september 2008

8th European Congress on Epileptology
 Locatie: Berlin, Germany
 Informatie: www.epilepsyberlin2008.org

15 - 17 oktober

11th European Conference on Epilepsy & Society (IBE)
 Locatie: Marseille, Frankrijk
 Informatie: www.ilae.org

5 - 9 november 2008

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

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



Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

Benigne rolandische epilepsie met een zeldzaam verloop | 3

Wetenschappelijk onderzoek

Immunologische aspecten van epilepsie | 5

Antilichamen tegen calcium- en kaliumkanalen bij epilepsie | 6

Nervus vagus stimulatie en neuro-immuunmodulatie | 7

Ontstekingsprocessen in experimentele en humane epilepsie | 10

Historische wetenswaardigheden

Paul Samt over de 'psychisch equivalente' aanval, een vergeten term | 13

Verantwoorde epilepsiezorg

De hellingshoek van het vergeten | 15

Proefschriftbesprekingen

Nieuw gebruik van kwantitatieve MRI bij epilepsie | 17

Celtherapie voor temporaalkwab epilepsie | 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, 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, Peter Edelbroek, Paul Eling, Theo Heisen, Marc Hendriks, Govert Hoogland, Geert-Jan Huiskamp, Loretta van Iterson, Quinten Leyten, Marian Majoie, Marion van Ool, Johan van Parys, Theo Rentmeester, Tineke van Rijn, Geert Thoonen, Rob Voskuyl.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Walter Backes, Mark de Beats, Willem Berfelo, Judith Broekhuis, Jan Gorter, Jacques Hulsman, Joost Nicolai, Willy Renier, Kim Rijkers, Kristl Vonck

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

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

ISSN 1571 - 0408

Van de redactie

Is er een relatie tussen ontstekingsprocessen in de hersenen en epilepsie? Bij het Landau Kleffner syndroom wordt gedacht dat een stoornis van het afweersysteem, of een ontstekingsproces in de hersenen, hieraan ten grondslag ligt. Uit onderzoek blijkt dat een abnormale ontstekingsreactie optreedt in hersengebieden waar epileptische activiteit wordt gegenereerd. Er zijn echter nog veel vragen onbeantwoord. Zijn de abnormale reacties specifiek voor bepaalde patiënten, en spelen deze een rol in het ontstaan van de epilepsie of zijn deze het gevolg van het ziekteproces? Als deze vragen al zijn te beantwoorden, wat zijn dan de mogelijkheden voor behandeling? In dit nummer van 'Epilepsie': onderdrukt stimulatie van de nervus vagus de abnormale immunologische reactie, en bieden farmacotherapeutische strategieën soelaas voor remming van de ontstekingsprocessen? De redactie wenst u veel leesplezier.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@Kempenhaeghe.nl

Door: Joost Nicolai, kinderneuroloog, neurologie, academisch ziekenhuis Maastricht.

Benigne rolandische epilepsie met een zeldzaam verloop

In deze casus wordt een jongen beschreven met, in eerste instantie, het beeld van een benigne rolandische epilepsie. Geleidelijk aan ontwikkelt hij echter episoden met aanvallen van steeds verschillende origine die gepaard gaan met een ernstige cognitieve achteruitgang.

Benigne rolandische epilepsie of benigne epilepsie met centro-temporale pieken (BECTS) is de meest voorkomende partiële vorm van epilepsie bij kinderen. De klinische verschijnselen die tot dit epilepsiesyndroom gerekend worden, zijn de afgelopen jaren steeds verder uitgebreid en omvatten zowel atypische klinische verschijnselen als atypische EEG-fenomenen. De classificatie van Lundberg en Eeg-Olofsson (2003) deelt deze verschijnselen in in een voor de klinische praktijk hanteerbare vorm. Zij onderscheiden; I: BECTS 'puur' zoals in de oorspronkelijke beschrijvingen; II: BECTS 'plus', BECTS met speciale kenmerken zoals spraak dyspraxie of BECTS met afwijkende EEG-kenmerken; III: aan BECTS verwante epilepsie-syndromen zoals 'atypical benign focal epilepsy of childhood' en het Landau-Kleffner syndroom, en IV: symptomatische aanvallen als gevolg van structurele hersenafwijkingen met klinische verschijnselen van BECTS. Bij minder dan 1% van de kinderen met BECTS ontwikkelt zich een ernstig gecompliceerd beeld. Op grond van de klinische verschijnselen is er echter in een vroeg stadium geen onderscheid te maken tussen de kinderen met een normaal, goedaardig verloop en de kleine groep van kinderen met een gecompliceerd verloop van de ziekte.

Casus

Drie jaar geleden, zomer 2004, werd een jongen van op dat moment 6 jaar en 8 maanden op de spoedeisende hulp van het academisch ziekenhuis Maastricht aangemeld. Hij had 's nachts een aanval gehad met trekkingen van de linker gelaatshelft en van de linkerarm. De aanval had ongeveer vijf minuten geduurd, en was spontaan geëindigd. De patiënt kon zich de aanval niet herinneren. Als diagnose werd een eerste partieel-complexe aanval meest passend bij een benigne rolandische epilepsie gesteld. Voorafgaand aan het eerste EEG had hij nog twee nachtelijke aanvallen, beide keren met secundaire generalisatie. Het EEG toonde pieken en piekgolf-complexen met een links centro-temporaal maximum, wat past bij een benigne rolandische epilepsie. Vanwege het feit dat er drie

aanvallen in korte tijd optraden werd gestart met natrium-valproaat, waarvan de hoeveelheid werd opgebouwd tot 15 mg/kg/dag. Nachtelijke partiële aanvallen met trekkingen van de linker mondhoek en intact bewustzijn bleven echter met dezelfde frequentie optreden zodat de natrium-valproaat verder werd opgehoogd tot 20 mg/kg/dag. Hierna bleef het drie maanden rustig. Vervolgens traden er dagelijks gedurende een paar minuten aanvallen op van wazig zien, passend bij een benigne epilepsie met occipitale paroxysmen type Gastaut ('late-onset' BEOP). In het EEG trad frequent epileptiforme activiteit op met een maximum beiderzijds occipitaal; natrium-valproaat werd verder opgehoogd en er werd clobazam voor de nacht toegevoegd. Vanwege de ernstige twijfel aan de oorspronkelijke diagnose BECTS werd een MRI verricht; deze toonde geen afwijkingen. De diagnose werd gewijzigd in 'atypical benign focal epilepsy of childhood'. Ook hierna bleef het weer enkele maanden rustig. Vervolgens traden er overdag aanvallen op, waarbij het drinken niet lukte en hij een paar keer knoeide. Nachtelijke aanvallen bleven uit, wel had hij in de nacht enkele malen last van speekselvloed. Vervolgens deed zich een korte periode voor waarbij hij overdag een aantal malen stotterde. Daarna ging het wat betreft de epileptische aanvallen drie maanden weer goed. Wel heeft hij in deze periode veel hoofdpijn en aanvallen die voldoen aan de criteria van migraine met misselijkheid, fotofobie en fonofobie passend bij Panayiotopoulos syndroom ('early-onset' BEOP). Deze hoofdpijnaanvallen leiden tot een aanzienlijk schoolverzuim.

Anderhalf jaar na de eerste aanval treden er twee anderzortige aanvallen op: aanvallen waarbij een tonusverlies van één ledemaat of van het hoofd optreedt en perioden waarbij hij kortdurend afwezig is. Daarnaast valt het op dat hij motorisch onhandiger wordt. Ophogen van de hoeveelheid natrium-valproaat lijkt geen optie; de laatste ophoging heeft al tot veel problemen in het gedrag geleid. Naast de natrium-valproaat 20 mg/kg en clobazam

0.5 mg/kg wordt nu ethosuximide toegevoegd. Maar de ethosuximide en in tweede instantie lamotrigine leiden tot veel gastro-intestinale bijwerkingen, zodat wordt gekozen voor sulthiame. Sulthiame (Ospolot®) is een koolzuuranhydrase-remmer, slechts in een beperkt aantal landen geregistreerd, maar in Duitsland eerste keus bij de behandeling van rolandische epilepsie. Omdat sulthiame slechts een beperkt effect heeft, wordt carbamazepine toegevoegd. Dit heeft binnen enkele dagen een bijna continu optreden van absences en negatieve myocloniën tot gevolg. Een langdurige opname in Kempenhaeghe volgt, alwaar hij wordt behandeld met prednison, met zeer goed resultaat. Neuropsychologisch onderzoek toont een globale achteruitgang van de cognitieve functies. Van een bovengemiddelde leerling was hij geworden tot een jongen die veel vragen bij het neuropsychologisch onderzoek niet kon beantwoorden en dit ook beseft. Bij het afbouwen van de steroïden komen de aanvallen terug. Alhoewel in de literatuur nauwelijks iets bekend is over de keuze van behandeling bij recidief aanvallen na afbouwen van steroïden, werd gekozen voor behandeling met immunoglobulines. Over behandeling met immunoglobulines van het syndroom van Landau Kleffner, dat wordt beschouwd als een ernstige variant van het benigne rolandische epilepsie syndroom, is veel bekend.

Achtergrond

'Atypical benign focal epilepsy of childhood' werd voor het eerst beschreven door Aicardi en Chevrie (1982). De grootste serie is beschreven door Hahn et al. (2001). Aanvallen beginnen veelal tussen het tweede en zesde à zevende levensjaar. Hierbij treden enkele, vaak nachtelijke aanvallen op. Na gemiddeld anderhalf jaar is er een verandering in aanvalsemologie; bij alle kinderen treden na deze periode kortdurende gegeneraliseerde aanvallen (atone aanvallen, astatische aanvallen, atypische absences en zeldzamer, myoclonie aanvallen) op. Maar ook partiële of partieel-complexe aanvallen en secundair gegeneraliseerde aanvallen komen bij veel kinderen voor. Interessant is dat de aanvallen in episoden optreden van één tot drie maanden, gevolgd door aanvalsvrije perioden van 3 tot 18 maanden (Hahn et al., 2001). Het EEG toont bij aanvang van het epilepsiesyndroom, maar ook in de perioden van luvte, een focus dat past bij rolandische epilepsie, maar kan zelfs normaal zijn, ook tijdens slaap. Tijdens de episoden met frequent optreden de gegeneraliseerde aanvallen worden multifocale scherpe golven gezien, met een sterke toename van activiteit in slaap. Bij meer dan de helft van de kinderen voldoet dit

laatste aan de criteria voor een elektrische status epilepticus in slaap (ESES) (Hahn et al., 2001). Over de behandeling van 'atypical benign focal epilepsy of childhood' is nauwelijks literatuur voorhanden. Gross-Selbeck (1995) beschreef dat van de acht door hem behandelde patiënten er vijf aanvalsvrij werden na behandeling met sulthiame, één na behandeling met carbamazepine, één na ACTH. Eén van de kinderen werd spontaan aanvalsvrij na 3,5 jaar onsuccesvolle behandeling met verschillende anti-epileptica. Ook in deze studie had carbamazepine bij twee van de acht kinderen een ernstige toename van aanvallen tot gevolg, net als bij onze patiënt. De aanvallen van alle kinderen, die werden beschreven door Hahn et al., waren veelal therapieresistent; 22 van de 43 kinderen die werden geïnccludeerd werden uiteindelijk behandeld met steroïden. Net als bij BECTS verdwijnen de aanvallen op het moment dat de kinderen het vijftiende of zestiende levensjaar bereiken. Dit geldt voor alle kinderen. De prognose qua ontwikkeling is echter niet zo goed. In de studie van Hahn et al. was 26% van de kinderen bij aanvang van de aanvallen geretardeerd, na remissie van de aanvallen is dit percentage opgelopen tot 56%.

Conclusie

Benigne rolandische epilepsie heeft in minder dan 1% van de kinderen met deze vorm van epilepsie een ernstig gecompliceerd verloop. 'Atypical benign focal epilepsy of childhood' is een weinig bekende vorm hiervan, in tegenstelling tot het Landau-Kleffner syndroom dat veel bekender is. Van groot belang is te beseffen dat de aanvallen van deze kinderen vaak therapieresistent zijn, in 50% van de gevallen een cognitieve achteruitgang tot gevolg hebben, en ernstig kunnen verslechteren na gebruik van carbamazepine.

Referenties

- Aicardi J, Chevrie JJ. (1982) Atypical benign partial epilepsy of childhood. *Dev Med Child Neurol* 24:281-92.
- Gross-Selbeck G. (1995) Treatment of 'benign' partial epilepsies of childhood, including atypical forms. *Neuropediatrics* 26:45-50.
- Hahn A, Pistohl J, Neubauer BA, Stephani U. (2001) Atypical 'benign' partial epilepsy or pseudo-Lennox syndrome. Part I: symptomatology and long-term prognosis. *Neuropediatrics* 32:1-8.
- Lundberg S, Eeg-Olofsson O. (2003) Rolandic epilepsy: a challenge in terminology and classification. *Eur J Paediatr Neurol* 7:239-41.

Door: Marian Majoie, neuroloog, Kempenhaeghe en onderzoeksinstituut Hersenen en Gedrag, Universiteit Maastricht.

Immunologische aspecten van epilepsie

Het immuunsysteem beoogt het organisme te beschermen tegen externe schadelijke invloeden, zoals tegen toxische stoffen en infecties. Het speelt een belangrijke rol in de handhaving van het antigene evenwicht door cellen te elimineren die zijn veranderd en daardoor als vreemd worden gezien (Antel et al., 2005). Het immuunsysteem bestaat uit een niet-specifiek of aangeboren systeem en een zogenaamd adaptief systeem. Het niet-specifieke systeem is het oudst met cellen als monocyt en macrofagen, en dendritische cellen, natural killer cellen en g/d T-cellen. Dit systeem reageert snel (binnen een paar uren). Als deze eerste reactie ontoereikend is kan het systeem het adaptieve systeem activeren. Het adaptieve systeem reageert op specifieke antigenen. Het moet de antigenen dus eerst herkennen en moet vervolgens reageren met het aanmaken van cellen die als enige taak hebben de indringer te elimineren. Deze immunoreactie is daarom trager en komt pas na dagen tot stand. Hierbij spelen T- en B cellen maar ook verschillende cytokinen en chemokinen een rol. Cytokinen en chemokinen zijn de boodschapperstoffen van het immuunsysteem. Zij kunnen het immuunsysteem activeren of remmen. Bij de communicatie tussen immunoreacties in het lichaam en in de hersenen is een belangrijke rol weggelegd voor de 'tiende hersenzenuw', de nervus vagus. Het idee dat het immuunsysteem kan bijdragen tot de pathogenese van epilepsie is niet nieuw. De laatste decennia is veel nieuwe informatie beschikbaar gekomen over autoantilichamen en andere immunostoffen en de klinische verschijnselen die hiermee gepaard gaan.

Vijf tot zeven procent van de bevolking lijdt aan een auto-immuunziekte (Song en Leonard, 2000). De hersenen zijn normaliter door de bloedschermbarrière (BHB) beschermd tegen circulerende antilichamen. Onder pathologische omstandigheden (bijvoorbeeld tijdens een status epilepticus) kan de BHB doorlaatbaar worden voor geactiveerde antilichamen. Maar ook onder normale omstandigheden is bescherming door de BHB niet absoluut. Geactiveerde T- en B-lymfocyten en kleine hoe-

veelheden antilichamen kunnen de hersenen infiltreren ook als de BHB in tact is (Lang et al., 2003; Vincent et al., 2003). Er bestaat indirect bewijs dat autoimmunititeit kan bijdragen aan het ontstaan van epilepsie. Sommige epilepsie-syndromen reageren positief op immunomodulerende therapieën (van Engelen et al., 1995). Er bestaat bovendien een relatie tussen epilepsie en aandoeningen als systemische lupus erythematosus (SLE), antiphospholipid syndroom, het stiff man syndroom, en de ziekte van Hashimoto (McKnight et al., 2005). Van verschillende antilichamen wordt beschreven dat zij geassocieerd zijn met epilepsie.

Dat het immuunsysteem een rol kan spelen in de pathofysiologie van epilepsie is duidelijk. Onderzoek naar wat nu feitelijk mis is met het immuunsysteem bij patiënten met tot nu toe onbehandelbare epilepsie is hard nodig. Het is denkbaar dat de resultaten uit dit onderzoek kunnen leiden tot nieuwe – immunomodulerende – therapieën voor patiënten met therapieresistente epilepsie.

Referenties

- Antel J, Birnbaum G, et al. (2005). *Clinical neuroimmunology*. Oxford, Oxford University.
- Lang B, Dale RC, Vincent A. (2003). *New autoantibody mediated disorders of the central nervous system*. *Curr Opin Neurol* 16(3): 351-7.
- McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, Shoefeld Y, Vincent A, Palace J, Lang B. (2005). *Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders*. *Neurology* 65(11): 1730-6.
- Song C, Leonard BE. (2000) *Fundamentals of psychoneuroimmunology*. Chichester, John Wiley & Son.
- van Engelen BG, Weemaes CM, Renier WO, Bakkeren JA, Borm GF, Strengers PF. (1995) *A dysbalanced immune system in cryptogenic Lennox-Gastaut syndrome*. *Scand J Immunol* 41(2):209-13.
- Vincent A, Dalton P, Clover L, Palace J, Lang B (2003). *Antibodies to neuronal targets in neurological and psychiatric diseases*. *Ann N Y Acad Sci* 992: 48-55.

Door: Marian Majoie, Kempenhaeghe, Heeze, en Mark de Baets, Instituut Hersenen en gedrag, Universiteit Maastricht en Willy Renier, neurologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen.

Antilichamen tegen calcium- en kaliumkanalen bij epilepsie

Recent onderzoek steunt het idee dat immuunprocessen een rol spelen bij functiestoornissen in de hersenen. De opvatting dat de hersenen hiertegen beschermd zouden zijn door de bloedschermbarrière verliest terrein. Dat sommige vormen van epilepsie veroorzaakt worden door een immunologische reactie gericht tegen de lichaamseigen calcium- en kaliumkanalen wordt niet langer uitgesloten.

De bloedsrummonsters van 106 vrouwen die lijden aan farmacotherapieresistente epilepsie werden onderzocht op antilichamen tegen calcium- en kaliumkanalen. Aanvullend werden de antilichamen tegen glutaminezuur decarboxylase (GAD) onderzocht. Uit de resultaten blijkt dat antilichamen tegen kaliumkanalen mogelijk een rol spelen bij sommige vormen van langer bestaande en therapieresistente epilepsie. In deze bijdrage wordt kort ingegaan op enkele bijzondere aspecten van de studie, waarvan de resultaten werden gepubliceerd door Majoie et al. (2006).

De studie

De vrouwen waren tussen de 14 en 45 jaar oud en hadden een al jaren bestaande doorgaans therapieresistente epilepsie. Ze gebruikten meerdere anti-epileptica. Gegevens over de leeftijd, de medicatie, het debuut en de duur van de epilepsie, het epilepsie syndroom, de aanvalsclassificatie, de aanvalsfrequentie, de oorzaak, en allergische reacties of autoimmuun aandoening werden verzameld aan de hand van dossier onderzoek.

De resultaten

Bij zeven van de 106 patiënten werd een positieve uitslag gevonden. Antilichamen tegen kaliumkanalen waren verhoogd (>100 pM) bij zes patiënten, en antilichamen tegen calciumkanalen (>45 pM) bij één patiënt. Bij de patiënt met de hoogste antilichaamtiter (antilichaam tegen kaliumkanalen 1406 pM) werden ook antilichamen tegen GAD aangetoond (1 U/ml). Dit was een 33-jarige vrouw die als kind al partieel-complexe, gegeneraliseerd tonisch-clonische en atone aanvallen toonde.

Discussie

Bij 6,7% van de volwassen vrouwen met langdurige epilepsie werden antilichamen tegen calcium- en kaliumkanalen en tegen GAD gevonden. Uitgaande van de gegevens in de literatuur verwachten we dat bij

9 tot 12,5% een autoimmuunaandoening van welke aard dan ook kan voorkomen. Antilichamen tegen calcium- en kaliumkanalen komen slechts sporadisch voor bij gezonden of bij mensen met een andere neurologische aandoening (McKnight et al., 2005). Verhoogde GAD antilichaamtiter zijn beschreven bij therapieresistente temporaalkwab epilepsie (Peltola et al., 2000). Wij vonden slechts bij één patiënt een verhoogde GAD antilichaamtiter. Bij deze patiënt werden ook antilichamen tegen kaliumkanalen gevonden. Verhoogde titers tegen calciumkanalen werden slechts bij één patiënt gevonden waardoor het moeilijk is hieruit conclusies te trekken. Antilichamen tegen kaliumkanalen werden bij zes patiënten gevonden. Antilichamen tegen kaliumkanalen werden voor het eerst beschreven bij het Isaac syndroom (Hart et al., 2002). Dit is een niet-aangeboren aandoening die zich uit in overprikkelbaarheid of hyperexcitabiliteit van perifere motorische axonen en zenuwuiteinden. Deze patiënten kunnen de volgende symptomen hebben: myokymia, ernstige insomnia, hypersalivatie en hyperhidrosis. Antilichamen tegen kaliumkanalen worden ook beschreven bij patiënten met limbische encephalitis. Dit is een ontstekingsreactie in het centrale zenuwstelsel waarbij de mesiotemporale gebieden zijn aangedaan. Het beeld wordt gekarakteriseerd door geheugenverlies, verwardheid, desoriëntatie, karakterveranderingen en epileptische aanvallen (Vincent et al., 2004). Limbische encephalitis is beschreven als autoimmuun-reactie bij een bestaande maligniteit (kleincellig longcarcinoom, thymoom, en testis carcinoom) maar kan ook voorkomen als non-paraneoplastische aandoening (Vincent et al., 2004). De meeste patiënten laten geen neuromusculaire hyperexcitabiliteit zien (Thieben et al., 2004; Vincent et al., 2004), en ook bij onze patiënten was geen sprake van hyperexcitabiliteit. Subklinische hyperexcitabiliteit kan echter gemist zijn. Er heeft immers geen elektromyografisch (EMG) onderzoek plaatsgevonden. Hypersalivatie werd maar bij één patiënt gezien, en werd geweten aan de

eveneens bestaande mentale retardatie en de gebruikte medicatie. De meeste patiënten met antilichamen tegen kaliumkanalen hebben een van kinds af bestaande epilepsie en verschillen daardoor van de door Vincent et al. (2004) beschreven patiënten met antilichamen tegen kaliumkanalen. Deze hadden een subacuut beeld van een limbische encephalitis op volwassen leeftijd met kaliumkanaal antilichaamtiter groter dan 400 pM. Bij 80% van deze patiënten was sprake van hyponatriëmie en bestonden MRI afwijkingen in de mesiotemporale gebieden. In onze studie zijn drie van de zes patiënten met verhoogde antilichaamtiter tegen kaliumkanalen mentaal geretardeerd en hebben gedragsproblemen. Bij de andere drie was dit niet het geval. Onze patiënten zijn gelet op de opzet van de studie niet neuropsychologisch getest. Geen van onze patiënten heeft een op de MRI zichtbare hyperintense mesiotemporale laesie. Onze patiënten zijn echter pas drie jaar na het ontstaan van de epilepsie onderzocht. Aangezien kaliumkanaal antilichaamtiter na verloop van maanden spontaan kunnen dalen (Buckley et al., 2001), bestaat de kans dat deze titers bij het debuut van de epilepsie hoger zijn geweest.

Conclusie

Antilichamen tegen kaliumkanalen spelen mogelijk een rol bij sommige vormen van langer bestaande en therapieresistente epilepsie. Of deze antilichamen een rol spelen in het ontstaan van de epilepsie of gevolg zijn van het ziekteproces is nog onzeker en dient verder te worden onderzocht. Prospectieve studies waarbij antilichaambepalingen vanaf het debuut van de epilepsie worden gevolgd door opeenvolgende bepalingen zijn nodig om een goed beeld te krijgen van de rol van door anti-

lichamen tegen kaliumkanalen bij epilepsie. Immers, als de kaliumkanaal antilichamen daadwerkelijk een rol blijken te spelen dan kan in die gevallen de ontwikkeling naar een therapieresistente epilepsie door vroegtijdige detectie en immunotherapie voorkomen worden.

Referenties

- Buckley C, Oger J, Clover L, Tüzün E, Carpenter K, Jackson M, Vincent A. (2001). Potassium channel antibodies in two patients with reversible limbic encephalitis. *Ann Neurol* 50(1): 73-8.
- Hart IK, Maddison P, Newsom-Davis J, Vincent A, Mills KR. (2002). Phenotypic variants of autoimmune peripheral nerve hyperexcitability. *Brain* 125(Pt 8): 1887-95.
- Majoie HJ, de Baets M, Renier W, Lang B, Vincent A. (2006). Antibodies to voltage-gated potassium and calcium channels in epilepsy. *Epilepsy Res* 71(2-3): 135-41.
- McKnight K, Jiang Y, Hart Y, Cavey A, Wroe S, Blank M, Shoefeld Y, Vincent A, Palace J, Lang B. (2005). Serum antibodies in epilepsy and seizure-associated disorders. *Neurology* 65(11): 1730-6.
- Peltola J, Kulmala P, Isojärvi J, Saiz A, Latvala K, Palmio J, Savola K, Knip M, Keränen T, Graus F. (2000). Autoantibodies to glutamic acid decarboxylase in patients with therapy-resistant epilepsy. *Neurology* 55(1): 46-50.
- Thieben MJ, Lennon VA, Boeve BF, Aksamit AJ, Keegan M, Vernino S. (2004). Potentially reversible autoimmune limbic encephalitis with neuronal potassium channel antibody. *Neurology* 62(7): 1177-82.
- Vincent A, Buckley C, Schott JM, Baker I, Dewar BK, Detert N, Clover L, Parkinson A, Bien CG, Omer S, Lang B, Rossor MN, Palace J. (2004). Potassium channel antibody-associated encephalopathy: a potentially immunotherapy-responsive form of limbic encephalitis. *Brain* 127(Pt 3): 701-12.

Door: Kim Rijkers, Willem Berfelo, Jacques Hulsman en Marian Majoie, neurochirurgie, en onderzoeksinstituut Hersenen en Gedrag, Universiteit Maastricht, Kempenhaeghe, Heeze.

Nervus vagus stimulatie en neuro-immuunmodulatie

Nervus vagus stimulatie wordt toegepast als therapie voor patiënten met refractaire epilepsie. Het werkingsmechanisme berust mogelijk op een neuro-immuunmodulerend effect. Bij patiënten met epilepsie zijn de pro-inflammatoire cytokines verhoogd. De hypothese is dat deze cytokines onder invloed van stimulatie van de nervus vagus normaliseren, en tevens dat neuroprotectieve metaboliëten van serotonine toenemen en neurotoxische metaboliëten afnemen.

De nervus vagus is één van de twaalf hersenzenuwen en vormt een verbinding tussen hersenen en organen in borst- en buikholte. Via de nervus vagus sturen de hersenen deze organen aan (via efferente vezelbanen), en worden signalen vanuit deze organen naar de hersenen verstuurd (afferente vezelbanen). Elektrische stimulatie van de nervus vagus (NVS) wordt toegepast als therapie voor patiënten met refractaire epilepsie. Hoewel NVS inmiddels een erkende behandeling is voor refractaire epilepsie, is het anticonvulsieve werkingsmechanisme hiervan niet volledig opgehelderd. Uit humane studies is gebleken dat NVS leidt tot neurotransmitterveranderingen, en tot veranderingen op immunologisch niveau.

Cytokines zijn chemische boodschappers van het immuunsysteem. Een verhoogde productie van inflammatoire cytokines wordt door de hersenen gedetecteerd op twee manieren: de snelle neuronale route waarbij uiteinden van (afferente) zenuwvezels van de nervus vagus de verhoogde productie in het lichaam detecteren en doorgeven aan de hersenen, en de langzame route waarbij verhoogde concentraties pro-inflammatoire (ontstekingsuitlokkende) cytokines de hersenen bereiken via het bloed. De nervus vagus vormt dus een immunologische verbinding tussen de hersenen en de rest van het lichaam.

Als reactie op een verhoogde pro-inflammatoire status treden verschillende gedragsmatige en hormonale veranderingen op. Ook zorgt activering van (efferente) vezels in de nervus vagus voor remming van productie van pro-inflammatoire cytokines door macrofagen. Deze remming wordt ook wel de cholinerge anti-inflammatoire reflex genoemd (Tracey, 2002).

De immunomodulerende eigenschappen van de nervus vagus spelen mogelijk ook een rol bij het anticonvulsieve effect van NVS. Het is bekend dat epileptische aanvallen leiden tot een verhoogde productie van pro-inflammatoire

cytokines (Vezzani et al., 2002). Pro-inflammatoire cytokines beïnvloeden ondermeer het serotonine metabolisme, hetgeen leidt tot toename van de glutamaterge neurotransmissie via NMDA receptoren, waardoor epileptische aanvallen verergeren: een vicieuze cirkel (Heyes et al., 1992). Uit proefdieronderzoek is gebleken dat stimulatie van de nervus vagus leidt tot immunologische veranderingen, die meestal bestaan uit een vermindering van de hoeveelheid pro-inflammatoire cytokines (Tracey, 2002; Vezzani et al., 2002; Hosoi et al., 2000; Heyes et al., 1992). Verder leidt NVS tot activering van de hypothalamus-hypofyse-bijnier as (HPA-as) (Hosoi et al., 2000), hetgeen ook resulteert in een anti-inflammatoire respons, via ACTH en cortisol.

Om meer inzicht te krijgen in cytokinereacties en daarmee samenhangend in het serotoninemetabolisme na NVS werd een pilotstudie uitgevoerd. De effectiviteit van NVS werd eveneens gemeten, en werd gerelateerd aan veranderingen in het serotoninemetabolisme en in pro- en anti-inflammatoire cytokines. De hypothese is dat refractaire epilepsie samenhangt met een verhoogde pro-inflammatoire status, en dat de effectiviteit van NVS het gevolg is van een anti-inflammatoire reactie, waardoor uiteindelijk normalisatie optreedt van het serotoninemetabolisme.

De studie

Elf patiënten met farmacotherapieresistente epilepsie, die niet in aanmerking kwamen voor epilepsiechirurgie, en elf gezonde proefpersonen van overeenkomstige leeftijd en geslacht werden in deze studie geëvalueerd. De aanvalsfrequentie na zes maanden NVS werd vergeleken met de aanvalsfrequentie voor NVS. Daarnaast werd een aantal stoffen in het bloed gemeten voorafgaand aan, en zes maanden na NVS.

Resultaten

NVS leidde tot een gemiddelde afname in aanvalsfre-

	IL 6 Pg/ml	TNF α Pg/ml	IL 10 Pg/ml
Controle	0,69 n = 8	1,0 n = 4	1,68 n = 7
Patiënten voor aanvang studie	0,5 n = 7	1,03 n = 6	2,45 n = 8
Patiënten na NVS	0,61 n = 6	1,0 n = 2	2,13 n = 10

Tabel 1 Cytokinebepalingen in plasma. Weergegeven zijn de mediane waarden van de concentraties van interleukine 6 (IL-6) en van de tumor necrosis factor alpha (TNF- α) in picogram per milliliter (pg/ml), en van interleukine 10 (IL-10) in nanogram per milliliter (ng/ml).

	Cortisol nmol/ml	3-OH-KYN ng/ml	Kynurenine zuur ng/ml	Kynurenine ng/ml	Tryptophaan ug/ml	5 HIAA ng/ml
Controle	326 n = 11	9,2 n = 11	6,6 n = 11	503,5 n = 11	11,3 n = 11	7,8 n = 11
Patiënten voor aanvang studie	346 n = 11	9,1 n = 11	4,8 n = 8	399,5 n = 11	10,8 n = 11	3,6 n = 11
Patiënten na NVS	286 n = 11	9,8 n = 11	6,4 n = 9	352,8 n = 11	9,8 n = 11	6,0 n = 11

Tabel 2 Weergegeven zijn de mediane waarden van de concentraties van cortisol (kolom 2) en serotoninemetabolieten (kolom 3-7) in plasma.

tie van 50%, van gemiddeld vijftien aanvallen per week bij aanvang van de studie tot acht aanvallen per week na zes maanden NVS. Bij vier patiënten werd een reductie van meer dan 50% bereikt: zij werden beschouwd als 'responders'. Bij vijf patiënten werd een verbetering van stemming gerapporteerd, en bij drie patiënten werd geen enkel effect van de behandeling vastgesteld.

Wat was het effect van NVS op de neuro-immunologische parameters? Cytokines konden niet in alle gevallen bepaald worden, omdat de concentraties onder de detectielimiet vielen. In tabel 1 worden de resultaten van de analyse van de cytokineconcentraties weergegeven. Hieruit blijkt dat NVS resulteerde in een toename van interleukine 6 (IL-6), en in een afname van interleukine 10 (IL-10). Deze stijging van IL-6 en daling van IL-10 leidde er toe dat na NVS de concentraties van beide cytokines dicht bij de concentraties in de controlegroep lagen. De tumor necrosis factor alpha (TNF- α) concentraties waren gelijk in alle groepen. Epilepsiepatiënten hadden gemiddeld een hogere cortisolspiegel dan gezonde proefpersonen. Na NVS daalde deze waarde tot onder de waarde van de controlegroep. Drie van de vier responders hadden een significant lagere cortisolspiegel na NVS (tabel 2). Ook waren de concentraties van serotoninemetabolieten gemiddeld lager bij epilepsiepatiënten dan in controles.

De effectiviteit van gemiddeld 50% reductie in de gehele groep en een responderpercentage van 36% (4/11) komen overeen met resultaten van andere studies. Ook de positieve effecten op stemming zijn in andere NVS-studies gerapporteerd.

Aangezien een aantal cytokinebepalingen onder de detectielimiet vallen zijn de uiteindelijk geëvalueerde groepen kleiner geworden, waardoor de resultaten met voorzichtigheid moeten worden geïnterpreteerd. Wanneer de

patiëntengroep als geheel wordt geëvalueerd, zijn de verschillen klein, hoewel er een trend lijkt te bestaan tot normalisatie van cytokineconcentraties, met een stijging van het pro-inflammatoire IL-6 en een daling van het anti-inflammatoire IL-10.

Discussie

De resultaten van deze studie bieden geen ondersteuning voor de hypothese dat epilepsiepatiënten lijden aan een verhoogde pro-inflammatoire status. Ook is er geen bewijs gevonden voor de hypothese dat NVS leidt tot een anti-inflammatoire reactie. De resultaten van de huidige studie wijzen eerder in de richting van een pro-inflammatoire reactie als gevolg van NVS. Dit effect is eerder beschreven in een groep van 10 depressieve patiënten die behandeld werd met NVS (Corcoran et al., 2005). Een significante toename van pro-inflammatoire cytokines kan met de huidige inzichten een anticonvulsief effect niet verklaren. Echter, wanneer de responders als subgroep worden geanalyseerd wordt wel een anti-inflammatoire reactie gezien als gevolg van NVS: afname van beide pro-inflammatoire cytokines (IL-6 en TNF- α) en toename van het anti-inflammatoire IL-10.

Naast het feit dat de groepen te klein zijn voor statistisch betrouwbare analyse, moet ook rekening gehouden worden met het feit dat cytokines korte halfwaardetijden hebben en dat plasmaspiegels snel kunnen veranderen. Cytokineconcentraties in het perifere bloed worden beïnvloed door een groot aantal netwerken, zowel centrale als perifere. Het is niet duidelijk in hoeverre veranderingen in de cerebrale cytokinehuishouding gereflecteerd worden in perifere cytokineconcentraties.

De verhoogde cortisolconcentratie in de patiëntengroep, en de verlaging na NVS komen overeen met resultaten uit eerder onderzoek. Drie van de vier responders hadden na NVS een significant lagere cortisolspiegel; de patiënt

waarbij de cortisolspiegel na NVS niet daalde had al een lage cortisolspiegel bij aanvang van de studie. Hypercortisolemie of disfunctie van de HPA-as is geassocieerd met cognitieve veranderingen, depressie en epilepsie. Verlaging van de cortisolspiegel na NVS ondersteunt dan ook de anti-inflammatoire hypothese van het anticonvulsieve werkingsmechanisme van NVS.

Conclusie

Het resultaat van deze pilotstudie suggereert dat NVS in responders leidt tot normalisatie van zowel immunologische parameters als van het serotoninemetabolisme. Uitbreiding van de patiëntengroep is echter noodzakelijk om de betrouwbaarheid van de uitkomsten te vergroten.

Referenties

Corcoran C, Connor TJ, O’Keane V, Garland MR. (2005) The effects of vagus nerve stimulation on pro- and anti-inflammatory cytokines in humans: a preliminary report. *Neuroimmunomodulation* 12(5): p. 307-9.

Heyes MP, Saito K, Crowley JS, Davis LE, Demitrack MA, Der M, Dilling LA, Elia J, Kruesi MJ, Lackner A, et al. (1992) Quinolinic acid and kynurenine pathway metabolism in inflammatory and non-inflammatory neurological disease. *Brain* 115 (Pt 5): p. 1249-73.

Hosoi T, Okuma Y, Nomura Y. (2000) Electrical stimulation of afferent vagus nerve induces IL-1beta expression in the brain and activates HPA axis. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol* 279(1): p. R141-7.

Tracey KJ. (2002) The inflammatory reflex. *Nature* 420(6917): p. 853-9.

Vezzani A, Moneta D, Richichi C, Perego C, De Simoni MG. (2002) Functional role of inflammatory cytokines and antiinflammatory molecules in seizures and epileptogenesis. *Epilepsia* 43 Suppl 5: p. 30-5.

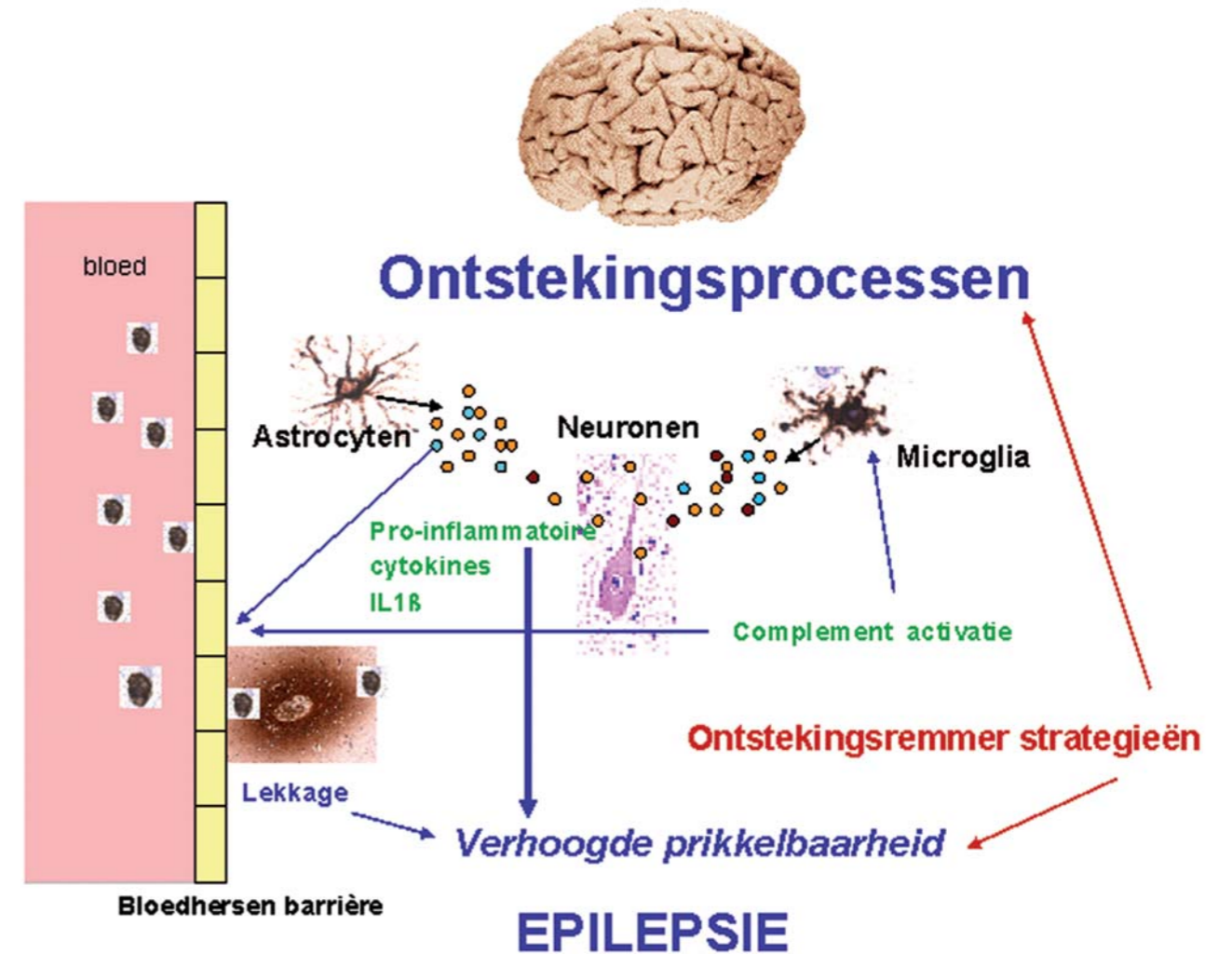
Door: Jan Gorter, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Center for Neuroscience en Eleonora Aronica, (neuro)pathologie, Academisch Medisch Centrum, Universiteit van Amsterdam.

Ontstekingsprocessen in experimentele en humane epilepsie

Het proces van de epileptogenese en de mechanismen die daaraan ten grondslag liggen zijn nog onvoldoende bekend. Er zijn echter aanwijzingen vanuit zowel experimenteel als klinisch onderzoek dat ontstekingsprocessen in het brein een rol kunnen spelen. Een gedetailleerde karakteristiek van deze ontstekingsprocessen tijdens de epileptogenese en de identificatie van specifieke ‘schadelijke’ ontstekingsroutes kunnen mogelijk leiden tot het ontwikkelen van nieuwe therapeutische strategieën die de epileptogenese kunnen beïnvloeden en de progressie van epilepsie kunnen afremmen.

Om de gastheer te beschermen tegen het ongewenst binnendringen van ziekteverwekkers (pathogenen), gebruikt het immuunsysteem twee verschillende verdedigingsmechanismen: het aangeboren (‘innate’) immuunsysteem en het adaptieve immuunsysteem. Het aangeboren systeem verzorgt de snelle niet specifieke respons tegen ziekteverwekkers en bestaat uit een cellulaire component (o.a. monocyt, macrofagen, granulocyten) en een component in de bloedcirculatie (complement systeem). Het adaptieve immuunsysteem is meer gespecialiseerd en betrokken bij het produceren van anti-

lichamen en de herkenning via specifieke antigen receptoren. De T- en B-lymfocyten vormen de cellulaire vertegenwoordigers van deze adaptieve respons. Hoewel het centraal zenuwstelsel (CZS) wordt gezien als een orgaan dat door middel van de bloedschermbarrière (BHB) afgeschermd wordt van het normale immuunsysteem (‘immune privileged site’) kunnen er bij verschillende ziektes van het CZS toch ontstekingsreacties voorkomen. Microgliale cellen vormen de macrofagen van het CZS. Astrocyten spelen echter ook een belangrijke rol bij aangeboren immuniteit. De verschillende componenten kunnen met



Figuur 1 Schematische weergave van een hypothetische cascade van ontstekingsprocessen die een rol kunnen spelen bij het ontstaan van epilepsie.

elkaar samenwerken door middel van cel-cel contact of in het bloed circulerende factoren zoals cytokines en complement.

Dierexperimentele modellen

Uit onderzoek van diermodellen van temporaalkwab epilepsie komt naar voren dat ontstekingsprocessen een belangrijke component van de epileptogenese vormen. Na een zware kunstmatig opgewekte epileptische aanval of status epilepticus treedt met name in specifieke hersengebieden waar epileptische activiteit gegenereerd wordt, een snelle activering op van zowel microgliale cellen als astrocyten. Deze glia-activering treedt ook op wanneer de dieren uiteindelijk chronisch epileptisch zijn. Met behulp van moleculaire studies hebben we aangetoond dat na een kunstmatig opgewekte status epilepticus de immuun- en ontstekingsrespons de meest prominente respons is, niet alleen vlak na de status maar ook nog drie tot vijf maanden later in de chronisch epileptische fase (Gorter et al., 2006). Binnen de immuunrespons zijn vooral de prostaglandine synthese en de complement activering sterk vertegenwoordigd. Activering van de

complement kettingreactie was met name aanwezig in microgliale cellen en neuronnen (zie ook figuur 1). Het eindproduct van deze kettingreactie is het zogenaamde ‘membran attack complex’ (MAC, C5-9), een verzameling van complementeiwitten die een gat maakt in de celmembran waardoor de cel afsterft. Componenten van deze kettingreactie zijn ook betrokken bij ontstekingsprocessen doordat ze de doorlaatbaarheid van de BHB kunnen vergroten, de afgifte van chemokines en celadhesie moleculen kunnen opwekken en immuuncellen kunnen rekruteren waardoor gliacellen weer geactiveerd worden. Deze kunnen op hun beurt cytokines produceren die een rol spelen bij de ontsteking zoals interleukin-1β (IL-1β). De continue verhoogde activering van de complementrespons kan op deze wijze bijdragen aan een voortdurende ontstekingsreactie en kan daardoor de neuronale netwerken destabiliseren (Aronica et al., 2007). De productie van pro-inflammatoire cytokines en daaraan gekoppelde processen zijn ook aangetoond in diverse diermodellen (Aronica en Gorter, 2007). Bijvoorbeeld IL-1β wordt tijdens epileptische aanvallen snel door microgliale cellen en astrocyten gesynthetiseerd (Vezzani et al., 2007). Onderzoek waarin de

functie van IL-1 β getest is, laat zien dat dit interleukine een schadelijke proconvulsieve werking heeft en kan bijdragen aan de zenuwceldood (Vezzani et al., 2007). Dit suggereert dat deze specifieke ontstekingsroute betrokken is bij de epileptogenese, het proces waarbij het normale brein zich ontwikkelt tot een epileptisch brein. Er zijn geen duidelijke aanwijzingen dat het adaptieve immuunsysteem een belangrijke rol speelt bij temporaal-kwab epilepsie (zoals bij multiple sclerose wel het geval is). In slechts een paar studies wordt melding gemaakt van de aanwezigheid van enkele B- en T-cellen in epileptisch hersenweefsel (Ravizza et al., 2007).

Humane epilepsie

Het dierexperimentele onderzoek heeft de aanzet gegeven tot het onderzoek naar de aanwezigheid van ontstekingsprocessen in de hersenen van epileptische patiënten. Zowel in chirurgisch verwijderd weefsel als in autopsie materiaal van farmacoresistente epilepsiepatiënten heeft men gevonden dat de immuunrespons en ontstekingsprocessen geactiveerd zijn. Een prominente activering van microgliale cellen en astrocyten is veelal aanwezig in de hippocampus van patiënten met hippocampale sclerose en in hersenmateriaal van patiënten met een afwijking in de hersenschorsontwikkeling, die veelal gepaard gaat met farmacoresistente epilepsie (zoals focale corticale dysplasie, hemimegalencephalie, glioneuronale tumoren en tubereuze sclerose) (Vezzani et al., 2007). Recent moleculair onderzoek toont aan dat de immuun- en ontstekingsrespons ook de meest opvallende geactiveerde processen zijn in glioneuronale tumoren (ganglioglioma). Zowel de aangeboren als de adaptieve immuunrespons zijn in glioneuronale tumoren en tubereuze sclerose (zoals corticale tubers) geactiveerd. Zo worden binnen de beschadigingen T-lymfocyten aangetroffen, die geïnfiltreerd zijn rond de bloedvaten. Zoals al eerder vermeld worden T-lymfocyten zelden gezien in weefsel van patiënten met hippocampale sclerose. Complement activering en IL-1 β vinden we ook weer terug in het weefsel van patiënten met hippocampale sclerose en in weefsel van farmacoresistente epilepsie-

patiënten met een hersenschorsontwikkelingsstoornis (Ravizza et al., 2005).

Conclusie

Zowel dierexperimentele als klinische studies laten zien dat de immuun- en ontstekingsrespons prominent aanwezig zijn in het epileptische brein. Het is van groot belang om alle componenten binnen deze processen te identificeren. Op die manier kunnen er wellicht gerichte therapieën ontwikkeld worden met anti-epileptogene eigenschappen. Hoewel er meer processen betrokken zijn bij de ontwikkeling van epilepsie, kunnen therapieën die gericht zijn op het onderdrukken van een specifieke immuunrespons of ontstekingsroute in de toekomst wellicht een belangrijke bijdrage leveren om de progressie van epilepsie of van de epileptogenese af te remmen.

Referenties

- Aronica E, Boer K, van Vliet EA, Baayen JC, Redeker S, Spliet WGM, Lopes da Silva FH, Wadman WJ, Troost D, Gorter JA. (2007) Complement activation in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of Disease* 26: 497-511
- Aronica E, Gorter J. (2007) Gene Expression Profile in Temporal Lobe Epilepsy. *Neuroscientist* 13: 1-9
- Gorter JA, Van Vliet E, Aronica E, Rauwerda H, Breit T, Lopes da Silva FH, Wadman WJ. (2006) Potential New Antiepileptogenic Targets Indicated by Microarray Analysis in a Rat Model for Temporal Lobe Epilepsy. *Journal of Neuroscience* 26: 11083-110
- Ravizza T, Redeker S, Spliet WGM, van Rijen PC, Troost D, Vezzani A, Aronica E. (2005) Expression and cellular distribution of interleukin-1 beta and the interleukin-1 receptor type 1 in focal cortical dysplasia and glioneuronal tumors. *Epilepsia* 46: 274; 3.003.
- Ravizza T, Gagliardi B, Noè F, Boer K, Aronica E, Vezzani A. (2007) Innate and adaptive immunity during epileptogenesis and spontaneous seizures. evidence from experimental models and human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* in press.
- Vezzani A, Ravizza T, Balosso S, Aronica E. (2007) Glia as a source of cytokines: implications for neuronal excitability and survival. *Epilepsia* in press.

Door: Paul Eling, universitair hoofddocent, Biologische Psychologie, Radboud Universiteit, en Willy Renier, emeritus hoogleraar Epileptologie, Canisius-Wilhelmina Ziekenhuis, Nijmegen¹.

Paul Samt over de ‘psychisch equivalente’ aanval, een vergeten term

Waar ligt de grens tussen neurologie en psychiatrie? Hoe moeilijk die vraag is blijkt ook op het terrein van de epilepsie. Epilepsie kan gepaard gaan met psychiatrische verschijnselen, maar er kan ook sprake zijn van gedragsafwijkingen die zelf de epileptische aanval zijn. Dat betoogde Paul Samt in 1875.

Epilepsie en Psychiatrie

Een epileptische aanval is voor een niet-ingewijde meestal een zeer imponerende ervaring. Dat zal in het verleden ook gegolden hebben, en in versterkte mate toen de kennis nog grotendeels ontbrak. Het is dan ook niet vreemd dat epilepsie vaak geassocieerd werd met ‘krankzinnigheid’ en zoals we nu zouden zeggen met psychiatrische stoornissen (Masia en Devinsky, 2000; Temkin, 1994).

De 19^e eeuw

Berrios (1984) geeft een zeer verhelderende analyse over de veranderende opvattingen over epilepsie in de 19^e eeuw. Hij laat zien dat in de eerste helft van de 19^e eeuw epilepsie gerekend werd tot wat toen nerveuze stoornissen of ‘névroses’ (niet bij pathologisch onderzoek zichtbare pathologie van het zenuwstelsel) werden genoemd. Zowel convulsies als bewustzijnsstoornissen werden als definiërende kenmerken van epilepsie beschouwd. Esquirol (1838) hanteerde een classificatie voor vormen van epilepsie, gebaseerd op het (klassieke) beeld van de sympathische epilepsie waarbij de aanval ‘getriggerd’ werd vanuit andere delen van het lichaam dan de hersenen. Hij beweerde dat 80% van de mensen met epilepsie ook (andere) psychiatrische verschijnselen vertoonden. Misschien klinkt dit minder vreemd als we bedenken dat in de regel mensen met epilepsie ook in inrichtingen voor ‘zenuw- en zielsziekten’ werden opgenomen. Pas aan het eind van de 19^e eeuw ontstonden aparte instellingen voor de behandeling van epilepsie.

Hoewel in de tweede helft van de 19^e eeuw epilepsie steeds meer als een autonoom neurofysiologisch beeld werd beschouwd, had men toch ook oog voor het optreden van epileptische aanvallen in samenhang met psychotische verschijnselen. In Frankrijk speelden Morel (1809-1873) en Falret (1794-1870) een belangrijke rol op dit gebied. Falret wees op de mogelijkheid van een ziektebeeld dat aanvalsgewijs optreedt maar waarbij er geen sprake is van bewustzijnsverlies en schokken. Hij stelde dit als een equivalent

van epilepsie en introduceerde de term ‘psychisch equivalent’. Schmitz en Trimble (2005) wijzen op de fijne, klinische beschrijvingen van Wilhelm Griesinger over de zogenaamde ‘epileptoïde toestanden’. Daarmee werd de bestudering mogelijk van epileptische verschijnselen anders dan alleen de grote motorische aanval. Verschillende anderen volgden het door Griesinger aangewezen pad, maar ze slaagden daarin niet allemaal even goed, stellen Schmitz en Trimble. Zij noemen dan Paul Samt, een leerling van Griesinger aan de Charité in Berlijn, die in zijn overdreven academische ijver een op psychopathologie gebaseerd classificatiesysteem voor epilepsieën opstelde, inclusief een sterk discriminerende beschrijving van de epileptische persoonlijkheid gekenmerkt door ‘criminele en andere amorele gedragsneigingen’. Wie was die Paul Samt en wat meende hij bij te kunnen dragen aan het inzicht in de epilepsie?

Biografie

Er is van Paul Samt slechts een korte biografie bekend (Saur, 2002). Hij is geboren op 3 november 1844 te Rogasen (Poznan, Pruisen). Hij was de zoon van een kleermaker. In 1864 rondde hij zijn studie geneeskunde in Berlijn af met zijn dissertatie ‘Der Electrotonus am Menschen’. Daarna werd hij medisch verzorger (attendant) van een geesteszieke persoon waarmee hij reizen maakte naar Zwitserland en Zuid-Frankrijk. Hij nam deel aan de Frans-Duitse oorlog van 1870-1871. In 1871 werd hij aangesteld als arts-assistent in het gesticht Stephansfeld (Elzas). In 1872 werd hij arts-assistent in het Charité-Hospitaal in Berlijn op de afdeling voor geesteszieke patiënten. In 1874 publiceerde hij ‘Die naturwissenschaftliche Methode in der Psychiatrie’, een bundeling van voordrachten gehouden voor de Berliner Medizinisch-Psychologischen Gesellschaft. Zijn bekendste werk was ‘Epileptische Irreseinsformen’, een artikel van 167 pagina’s in twee delen in het *Archiv für Psychiatrie und Nervenkrankheiten* (Samt, 1875; Samt, 1876). Hij stierf op 6 december 1875 op 31-jarige leeftijd in Berlijn aan de gevol-

gen van een infectie die hij had opgelopen bij een lijk-schouwing.

Samt sloot aan op de visie van Falret dat epileptische krankzinnigheid bestaat, en daarmee een autonoom psychiatrisch beeld is. Samt stelde echter een tweedeling voor, namelijk *postepileptische krankzinnigheid* en *psychisch equivalent*. De eerste komt overeen met een klassieke epileptische aanval, bij de tweede vormen de psychische symptomen zelf de aanval. De diagnose berust alleen op het observeren van de klinische verschijnselen, zoals stupor, extreem geweld, delier met extreme angstverschijnselen, en geheugenstoornissen voor de aanval. Als voorbeeld van een dergelijke psychisch equivalente aanval geven we hier een samenvatting van patiëntbeschrijving 27 door Samt.

Casus

Een dertigjarige man wordt opgenomen in het ziekenhuis. Wanneer Samt 's avonds nog even zaalvisite loopt, komt de man naar hem toe, gaat in militaire houding staan en zegt: 'Dokter, ik kom mij melden voor de gevangenis!' Als reden geeft hij aan dat hij een kontneuker is en zijne Majesteit hem hierheen gezonden heeft om opgesneden en onderzocht te worden. Eenzelfde verhaal had hij ook bij opname aan de dienstdoende arts verteld. Behalve het delier worden er bij onderzoek geen andere afwijkingen gevonden. 's Avonds wordt hij zo onrustig dat hem vier gram chloral wordt toegediend, maar als hij ook nog agressief wordt, wordt hij overgebracht naar de isoleercel. Hij slaapt anderhalve dag uit. De dag daarna mag hij terug naar de zaal en wordt de anamnese verder uitgediept. Behalve dat zijn vader een stevige drinker was, zijn er geen erfelijke aandoeningen. Twee en half jaar eerder kreeg hij tijdens een reis naar Frankrijk een eerste epileptische 'kramp' aanval, vijf maanden later gevolgd door een tweede en zes maanden later door een derde. Voordien was hij volledig gezond. In totaal zou hij tot op heden vijf aanvallen hebben gehad, allemaal zonder voorafgaand aura. Enkele weken voor de opname voelde hij zich mat, had een slechte eetlust en slaap, en voelde zich zo beroerd dat hij zich afmeldde op zijn werk. Ongeveer een week voor de opname kreeg hij het idee dat hij een kontneuker was, wat terug te voeren zou zijn op een episode in het leger waarin hij een rekrut verkracht zou hebben. Twee dagen voor opname zou hij weer een aanval gehad hebben. De avond voor opname was hij onrustig, zag voortdurend panoramische beelden als in wolken gehuld aan hem voorbij trekken. Twee dagen na zijn opname is patiënt weer helemaal helder. Samt merkt op dat patiënt zijn anamnese duidelijk verwoordt en samenhangend met hem praat. Patiënt herinnert zich zijn twee uur durende onrust van de eerste avond van zijn opname niet meer. Geconfronteerd met

zijn uitspraken kan hij zich niet voorstellen dat gezegd te hebben. Samt had echter al de militaire gegevens van patiënt gecontroleerd en wist dat het verhaal van hem niet klopte en de seksuele misdragingen niet konden hebben plaatsgehad.

In een daaropvolgende bespreking geeft Samt gedetailleerd en aan de hand van de klinische verschijnselen aan waarom de diagnose van de assistent, namelijk melancholie, onmogelijk is, en dat er ook geen sprake is van een alcoholisch delier (de patiënt mist o.a. de tremor). De uiteindelijke diagnose moet een delier van epileptische origine zijn. Een belangrijk punt vindt hij het paroxysmale karakter van het delier, met een verloop zoals bekend bij een klassieke epileptische aanval. Ook postepileptische verwarring sluit hij uit op basis van de anamnese over het begin van de verwardheid, namelijk al vóór de aanval. Als een echte docent besluit Samt: 'Omdat tijdens een delier het bewustzijn enigszins vernauwd is, komen alleen die beelden door met de grootste emotionele intensiteit'. Daarmee heeft hij dan ook de seksuele inhoud van het delier verklaard.

Deze casus, die slechts één van de aanvalscategorieën van Samt illustreert, is een prachtig staaltje van een klinische demonstratie uit een periode waarin geen aanvullend technisch onderzoek bestond, maar alle gegevens uit een zeer gedetailleerde anamnese en observatie met een rigoureuze logica werden geanalyseerd.

Referenties

- Berrios GE. (1984) *Epilepsy and insanity during the early 19th century. A conceptual history.* Arch Neurol 41:978-981.
- Esquirol J-E. (1838) *Des maladies mentales considérées sous le rapport médical, hygiénique et médico-légal.* Bailliere, Paris.
- Masia SL, Devinsky O. (2000) *Epilepsy and Behavior: A Brief History.* Epilepsy Behav 1:27-36.
- Samt P. (1875) *Epileptische Irreseinsformen.* Arch Psychiatr Nervenkr 5:393-444.
- Samt P. (1876) *Epileptische Irreseinsformen.* Arch Psychiatr Nervenkr 6:110-216.
- Saur KG. (2002) *Biographische Enzyklopädie deutschsprachiger Mediziner, vol 2.* K.G. Saur, München.
- Schmitz B, Trimble M. (2005) *Psychiatrische Epileptologie, Psychiatrie für Epileptologen - Epileptologie für Psychiater.* Georg Thieme, Stuttgart.
- Temkin O. (1994) *The Falling Sickness. A history of epilepsy from the Greeks to the beginnings of modern neurology, 2nd edition.* The John Hopkins University Press, Baltimore/London.

¹ De auteurs danken prof. H.P. Schmiedebach voor zijn hulp bij het vinden van biografische gegevens over Paul Samt.

Door: Loretta van Iterson, neuropsychologe, psychologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Judith Broekhuis, project 'Lifestyle meets handicap', Wenen.

De hellingshoek van het vergeten

Het vermogen van kinderen met epilepsie om verhalen te onthouden

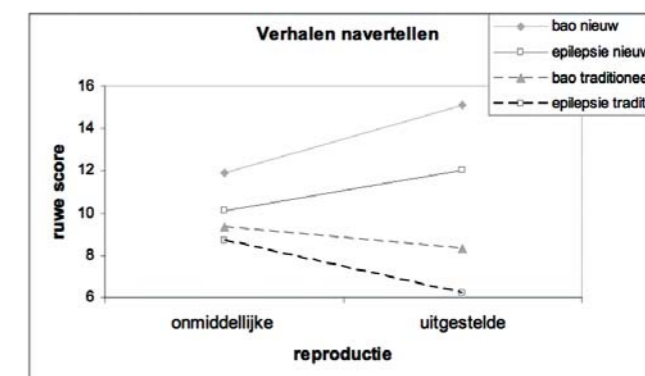
Bij psychologie worden regelmatig kinderen met epilepsie aangemeld die slecht leren en onthouden. Wanneer kinderen meer kansen zouden krijgen om verbaal materiaal (een verhaal) te leren, zouden ze het dan op termijn beter onthouden? Er werd een taak ontwikkeld waarmee dit kon worden onderzocht. De eerste gegevens suggereren dat het ook bij kinderen met epilepsie lukt om te leren te onthouden.

Een bekende klacht bij epilepsie zijn geheugenproblemen. Al in het eerste jaar na de diagnose epilepsie worden bij 68% van de kinderen die 'alleen epilepsie' hebben, één of meer zeer zwakke scores gevonden op geheugentaken, bijna drie keer zo vaak als bij kinderen die geen epilepsie hebben (Schouten et al., 2002). De geheugenproblemen hebben dubblures op school tot gevolg en er is behoefte aan extra begeleiding, zeker wanneer de problemen al langer bestaan. Het geheugen kan getest worden door middel van mondeling aangeboden verhalen. Verhalen zijn aantrekkelijk omdat ze een goede maat zijn voor het anterograde geheugen, het leren van nieuwe informatie. Daarnaast zijn ze 'at face value' betekenisvol voor het onderwijs. Niet alleen krijgen kinderen veel mondelinge instructie die ze moeten opnemen, ook richt het leren zich in hogere leerjaren steeds meer op het opnemen van informatie uit teksten. Hoewel aantrekkelijk en potentieel betekenisvol, zijn er voor kinderen weinig verhalentests voorhanden.

Een dalende helling

Traditioneel worden verhalen één keer voorgelezen, waarna gevraagd wordt het gehoorde na te vertellen (onmiddellijke reproductie). Na enige tijd – de overbruggingsperiode is doorgaans 20 à 30 minuten – wordt opnieuw gevraagd het verhaal weer te geven (uitgestelde reproductie). Mensen met epilepsie hebben vaker moeite om nieuw materiaal te leren: onmiddellijk na presentatie van zo'n verhaaltje zijn er al prestatieverschillen in vergelijking met controle proefpersonen. Na enige tijd zijn ze dan, net als de controles, een gedeelte van het geleerde weer vergeten. Figuur 1 toont ter illustratie hiervan afnemende scores voor de traditionele taak bij zowel kinderen met epilepsie als bij de controlegroep, in leeftijd variërend van 9 tot 12 jaar. Bij onderzoek naar volwassenen met epilepsie vond Bell (2006) dat ze deze verhalen op langere termijn weer vergeten, maar dat ze dat niet versneld doen in vergelijking met controles: mensen met epilepsie

hebben in eerste aanleg minder geleerd, ook vergeten ze weer, maar er is geen sprake van 'versneld vergeten'. De hellingshoek van het vergeten, de dalende lijn die tussen onmiddellijke reproductie en de uitgestelde reproductie te zien is heeft bij epilepsie geen steilere helling. Of deze resultaten ook voor kinderen gelden, is de vraag.



Figuur 1 Onmiddellijke en uitgestelde reproductie van de verhalentest, traditioneel (gebroken lijnen) en nieuw (doorlopende lijnen) bij kinderen met epilepsie en kinderen uit het basisonderwijs (bao).

Herhaald voorlezen

Het gebrek aan verhalen voor kinderen tussen 6 en 10 jaar vormde de aanleiding om voor die leeftijdsgroep een verhalentest te ontwikkelen bestaande uit twee gelijkwaardige verhalen. De bedoeling is om, anders dan bij de traditionele afname, het verhaal verscheidene keren aan te bieden en de onmiddellijke reproductie te laten volgen door gestructureerde vragen, waarna het verhaal telkens opnieuw wordt voorgelezen, gevolgd door dezelfde vragen. De gedachte hierachter is meervoudig: wanneer kinderen verscheidene kansen krijgen om het verhaaltje te leren, zullen hopelijk de effecten van geheugenproblemen in deze leerfase verkleind kunnen worden. Wanneer de presentaties gevolgd worden door vragen, zal tevens een leercurve ontstaan die het leren van het kind beschrijft. Daarna kan bij de uitgestelde reproductie gekeken

worden naar de hoeveelheid materiaal die is onthouden in de 'optimale leersituatie'. Deze kennis over leren, de leercurve en hoe informatie op de langere termijn beklift, kan van betekenis zijn bij de begeleiding van het kind op school.

Omdat bij kinderen met epilepsie heronderzoeken gebruikelijk zijn, werden twee grotendeels gelijkwaardige tests gemaakt. De door Morris et al. (1997) gepubliceerde verhalen werden door Broekhuis (2006) vertaald en aangepast aan de interesse van de kinderen. Dit resulteerde in twee overeenkomende, hoewel niet geheel uitwisselbare verhalen, elk één alinea lang. Ieder verhaal heeft 24 scoorbare 'ideeën', ieder idee is één punt waard. Een idee is een stukje zin dat betekenisvolle informatie uit het verhaal bevat, zoals een verwijzing naar de hoofdpersoon. Na iedere aanbieding volgen 10 vragen, die nauw aansluiten bij de tekst en die eveneens een score opleveren. Om normen te verkrijgen werden de verhalen in het basisonderwijs afgenomen bij kinderen van 6 tot 10 jaar van verscheidene reguliere scholen. Dit in het kader van een breder onderzoek naar geheugen en aandacht, dat uitging van de afdeling kinderneuropsychologie van de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland.

Stijgende helling

Vervolgens werden kinderen met epilepsie onderzocht met nieuwe verhalen. In figuur 1 worden de resultaten hiervan weergegeven voor een vooralsnog kleine groep van 20 kinderen met epilepsie. Ook toont figuur 1 de gegevens van een controlegroep van dezelfde leeftijd en sekse. Tussen de onmiddellijke en uitgestelde reproductie zaten de verscheidene (hier niet afgebeelde) leerkanalen. Het belangrijkste resultaat is dat de 'verliescurve' voor beide groepen kinderen is omgezet in een 'winstcurve'; de lijn loopt omhoog. De winst van de controlegroep is meer dan 25% in vergelijking met de onmiddellijke reproductie, die van de epilepsiegroep is meer dan 15%. De twee groepen verschillen bij de nameting significant van elkaar, wat het blijvende voordeel van de controlegroep aangeeft, maar de hellingshoek toont géén interactie-effect met de groep, wat suggereert dat de groepen op ongeveer gelijke wijze profiteren van de extra aanbiedingen van de taken.

De variatie is groot

In de figuur zien we groepsgegevens, geen individuele prestaties. In het leerprofiel van individuele kinderen vinden we kinderen die over de hele lijn goed scoren. Ook zien we kinderen die bij de eerste aanbieding laag scoren, een fraaie leercurve tonen bij herhaalde aanbiedingen en in de uitgestelde reproductie het materiaal voldoende hebben onthouden. Er zijn ook kinderen die profijt heb-

ben van de leerfase maar bij de uitgestelde reproductie de informatie toch zijn vergeten. Helaas zien we ook kinderen die zowel gedurende de gehele leerfase als in de uitgestelde reproductie blijken te geven van problemen met leren en onthouden.

Deze grote variatie tussen de kinderen betekent voor de ambulante begeleiders van het Landelijk Werkverband Onderwijs en Epilepsie, dat wil zeggen de scholen De Waterlelie en De Berkenschutse, dat voor elk van de individuele kinderen het onderwijsaanbod moet worden afgestemd. Voor de kinderen die op een of andere manier profijt hebben van de leerfase kunnen ze bijvoorbeeld een uitbreiding adviseren van het traditionele twee-stapsmodel (instructie gevolgd door schriftelijke verwerking). Er kunnen bijvoorbeeld vooraf extra stappen in de instructiefase worden ingebouwd, zoals bij het gebruik van woordspinnen ter oriëntatie op de instructie, maar ook erna door begeleid oefenen. Waar dit onvoldoende effect heeft, zoals bij kinderen die over de gehele lijn zwak zijn, kan ter compensatie extra ondersteuning vanuit een ander zintuig helpen zoals geschreven tekst of plaatjes. Toekomstig onderzoek moet verhelderen of deze individuele, gedifferentieerde aanpak voor kinderen met epilepsie en geheugenproblemen succesvol is.

Referenties

- Bell BD. (2006) WMS-III Logical Memory performance after a two-week delay in temporal lobe epilepsy and control groups. *J Clin Exp Neuropsychol* 28:1435-1443.
- Broekhuis, JBC. (2006) Een vernieuwende verbale geheugentest voor 6 tot en met 10-jarige kinderen en hun verbale geheugenontwikkeling. Scriptie, Universiteit Utrecht.
- Morris JD, Kunka JM, Rossini ED. (1997) Development of alternate paragraphs for the Logical Memory Subtest of the Wechsler Memory-Scale revised. *Clin Neuropsychol* 11:370-374.
- Schouten A, Oostrom KJ, Pestman WR, Peters AC, Jennekens-Schinkel A. (2002) Learning and memory of school children with epilepsy: a prospective controlled longitudinal study. *Dev Med Child Neurol* 44:803-811.

Door: Walter Backes, klinisch fysicus, radiologie, academisch ziekenhuis Maastricht

Nieuw gebruik van kwantitatieve MRI bij epilepsie

Op 7 juni 2007 promoveerde Jaap Jansen aan de Technische Universiteit Eindhoven op zijn proefschrift: *Quantitative Magnetic Resonance Techniques in Epilepsy*¹. Nieuwe toepassingen van deze techniek geven meer zicht op de gevolgen van epilepsie voor het brein.

MRI is een klinisch toegepaste beeldvormende techniek voor het bepalen van de etiologie en het lokaliseren van mogelijke laesies bij patiënten met epilepsie. Doorgaans komt het MRI onderzoek neer op het in de hersenen opsporen van zichtbare structurele afwijkingen of verschillen in beeldintensiteit die te maken hebben met een gewijzigde lokale waterhuishouding. Het typerendste voorbeeld hiervan is het detecteren van atrofie en hyperintensiteit van de hippocampus, wat kenmerkend is voor een hippocampale sclerose.

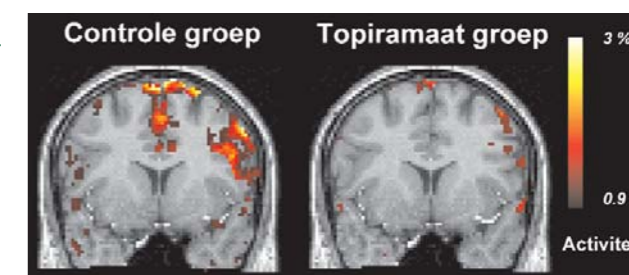
Microstructurele afwijkingen

Naast de soms aanwezige macrostructurele afwijkingen, zal epilepsie in de regel ook gepaard gaan met microstructurele, functionele, metabole en moleculaire afwijkingen in het brein. Met moderne technieken zoals diffusie MRI en functionele en spectroscopische MRI is het niet alleen mogelijk om het epileptisch focus op te sporen, maar juist ook om de gevolgen van epilepsie op de grijze en witte stof vast te stellen volgens fundamenteel verschillende principes. Deze nieuwe vormen van zogenaamde kwantitatieve MRI zijn nog in volle ontwikkeling en kenmerken zich doordat beeldinformatie niet alleen visueel wordt geïnterpreteerd maar afwijkingen ook in fysiologische of biofysische hoeveelheden worden uitgedrukt. Zulke kwantitatieve MRI technieken zijn mogelijk veel sensitiever dan de conventionele macrostructurele MRI, omdat (i) andere aspecten (verschillende biofysische contrast mechanismen) die beter verklarend kunnen zijn worden aangesproken, en (ii) er met beeldverwerking bepaalde pathologisch relevante effecten kunnen worden versterkt. Bovenal biedt kwantitatieve MRI een objectieve maat voor een afwijking, waarmee onderzoeksresultaten die werden verkregen op verschillende momenten in de tijd of zelfs met verschillende MRI-systemen of in verschillende instituten kunnen worden vergeleken.

Het onderzoek

Jansen heeft de betreffende kwantitatieve MRI technieken

verder ontwikkeld en toegepast om de gevolgen van epilepsie voor het brein in beeld te brengen. Zo heeft hij aangetoond dat er bij patiënten die het anti-epilepticum topiramaat gebruiken een cerebraal substraat is aan te wijzen met een lokale hypoactiviteit in de prefrontale gebieden. Dit zou kunnen leiden tot een bij dit middel vaker geconstateerde verbale disfunctie (figuur 1). Verder heeft hij met microstructurele diffusie MRI laten zien dat vooral patiënten met een groot aantal secundair generaliseerde aanvallen microstructurele schade hebben in de frontaalkwab en niet in de temporaalkwab. Deze schade treedt op onafhankelijk van het gebied waar het epileptisch focus zit. Mogelijk verklaart dit de cognitieve problemen die deze patiënten in toenemende mate ondervinden. Met conventionele MRI was het niet mogelijk om een dergelijke verklaring te vinden.



Figuur 1 De patiënten (rechts) die cognitieve taalbeperkingen ondervinden laten minder activatie in het karakteristieke linker prefrontale taalgebied (Broca) zien dan de controlegroep met epilepsie en zonder taalbeperkingen (links).

Geïnduceerde febriële convulsies

Het proefschrift beschrijft ook het gebruik van MRI bij het bepalen van de korte en lange termijn effecten van geïnduceerde febriële convulsies in een ontwikkelingsmodel voor ratten. Oedeemvorming en plaatselijke veranderingen in de neuronale integriteit traden een dag na de opgewekte febriële convulsies op, maar normaliseerden op de lange termijn. Diffusie MRI (figuur 2) gaf op de lange termijn microstructurele schade aan in het limbische systeem.



Figuur 2 Kwantitatieve diffusie beelden tonen hypointensiteiten in het limbische systeem van ratten met febrile convulsies (links) ten opzichte van controles (rechts). Deze hypointensiteit is kenmerkend voor diffusiebeperking (verlaging van ADC-waarden) en microstructurele schade.

Macrostructurele effecten zoals een kleiner hippocampaal volume bleken afwezig. Het model laat zien dat er een relatie is tussen geïnduceerde febrile convulsies en het ontstaan van permanent hersenletsel in het limbische systeem.

Concluderend

Jansen toonde aan dat het gebruik van kwantitatieve MRI technieken waardevolle additionele informatie verschaft over het ziektebeeld en bovendien inzicht geeft in het verloop van de effecten van epilepsie op het hersenweefsel.

¹ De digitale versie van het proefschrift staat op: <http://www.creamofscience.org/nl/page/language.view/promise.page>

Door: Kristl Vonck, neuroloog, Referentiecentrum voor Refractaire Epilepsie, Laboratorium voor Klinische en Experimentele Neurofysiologie, Universiteit Gent.

Celtherapie voor temporaalkwab epilepsie

Robrecht Raedt verdedigde op 24 augustus 2007 zijn proefschrift 'Cell therapy for temporal lobe epilepsy: feasibility of cell transplantation versus modulation of endogenous neurogenesis' aan de Universiteit Gent¹. De vraag die in zijn studie centraal stond was: kan het implanteren of het moduleren van stamcellen in de epileptogene regio een rol spelen in de ontwikkeling van nieuwe behandelingsmethoden voor epilepsie?

Heelkundige verwijdering van littekenweefsel is de meest succesvolle behandeling voor refractaire temporaalkwab epilepsie (TLE), maar helaas is deze therapeutische optie niet mogelijk voor alle patiënten. Eén van de alternatieven voor behandeling bestaat mogelijk uit celtherapie. In deze studie werd de haalbaarheid van twee verschillende celtherapieën geëvalueerd: celtransplantatie en modulatie van endogene neurogenese.

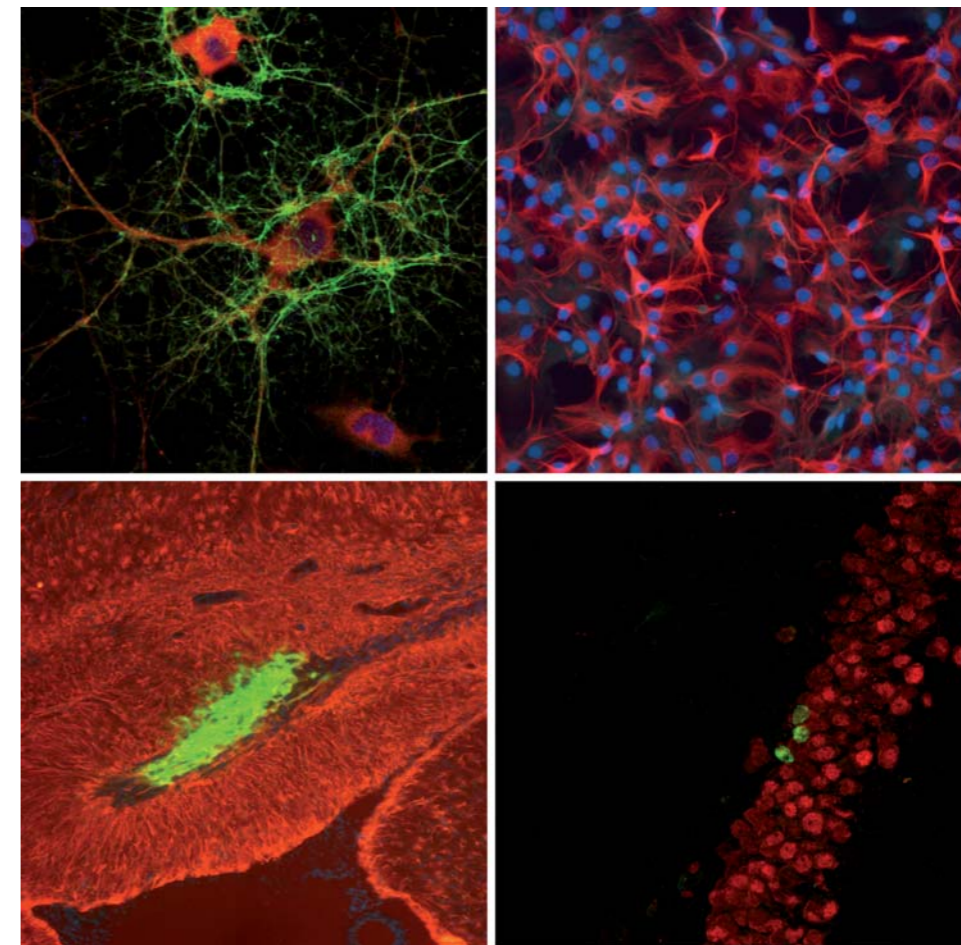
Celtransplantatie

Twee stamceltypes, afkomstig van volwassen weefsels van de rat, werden geïsoleerd en geëxpandeerd in cultuur. Neurale stamcellen (NSC) werden geïsoleerd uit de subventriculaire zone van de hersenen en multipotente adulte progenitor cel (MAPC)-achtige cellen uit het beenmerg van volwassen ratten. Beide celtypes werden onderworpen aan drie neuronale differentiatie protocollen en vergeleken met betrekking tot hun efficiëntie om volwassen neurale fenotypes te produceren. De neuropotentie van MAPC-

achtige cellen was lager dan deze van NSC. Op basis van het resultaat van deze in-vitro experimenten werd er voor gekozen om adulte NSC te gebruiken voor de experimenten met celtransplantatie.

Verder werd het intrahippocampaal kinaatmodel gebruikt om het effect van celtransplantatie op spontane aanvallen na te gaan met behulp van een gespecialiseerde EEG-video monitoring opstelling voor ratten.

Het resultaat van celtransplantatie was als volgt: zowel in de intacte als in de sclerotische hippocampus differentieerden de getransplanteerde NSC vooral naar astrocyten. De astrocytaire differentiatie was duidelijk gestimuleerd na transplantatie in de sclerotische hippocampus, wat erop wijst dat NSC bijdragen tot de gliotische respons. Hoewel een klein deel van de getransplanteerde NSC differentieerde naar neuronale cellen was er geen indicatie dat afgestorven neuronen vervangen werden of dat beschadigde netwerken hersteld werden. Verder onder-



Figuur 1 Linksonder: neurale stamcellen gedifferentieerd in cultuur naar neuronen (rood) en oligodendrocyten (groen). Rechtsboven: neurale stamcellen gedifferentieerd in cultuur naar astrocyten (rood). Linksonder: neurale stamcellen (groen) getransplanteerd in een sclerotische hippocampus van een proefdiermodel voor temporaalkwab epilepsie. Rechtsonder: Hippocampale korrelaag met de vorming van nieuwe korrelcellen (groen).

zoek met celtransplantatie als behandeling voor TLE zal zich toespitsen op het ontwikkelen van cellen die lokaal anti-epileptische substanties kunnen afgeven.

Modulatie van endogene neurogenese

Een tweede mogelijke strategie voor celtherapie van TLE is om de endogene neurogenese te moduleren in de dentate gyrus van de hippocampus. Door verschillende onderzoekers werd vroeger evenwel verondersteld dat neurogenese bijdraagt tot epileptogenese. Om dus eerst verder de rol van abnormale neurogenese in respons op epileptische aanvallen te onderzoeken, werden de hersenen van ratten blootgesteld aan een lage dosis bestraling. Hierdoor werd de vorming van nieuwe neuronen verhindert tijdens de epileptogenese die optrad als gevolg van 'kindling' (een verandering in hersenfunctie als gevolg van voortdurende prikkeling).

Hoewel de productie van nieuwe neuronen in de hippocampus zeer sterk onderdrukt werd door de bestraling tijdens het kindling proces, verhinderde dit niet dat de bestraalde ratten volledig gekindeld raakten. Meer nog,

de drempel om een aanval uit te lokken was lager en de kindlingsnelheid hoger na bestraling. Verder onderzoek is echter nodig om uit te zoeken of deze verhoogde exciteerbaarheid het gevolg is van de onderdrukking van aanvalsgeduceerde neurogenese of een aspecifiek neveneffect van de bestraling. Deze studie geeft echter wel aan dat aanvalsgeduceerde neurogenese geen cruciale rol speelt in epileptogenese. Bijgevolg zal de onderdrukking van aanvalsgeduceerde neurogenese hoogstwaarschijnlijk geen celtherapie worden voor TLE.

Conclusie

Modulatie van stamcellen is veelbelovend in het verder onderzoek naar nieuwe methoden voor behandeling van epilepsie. Het onderzoek wordt voortgezet met behulp van stamcellen, die genetisch worden gemanipuleerd zodat een anti-epileptische stof vrijkomt in de epileptogene regio.

¹ R. Raedt, *Cell therapy for temporal lobe epilepsy: feasibility of cell transplantation versus modulation of endogenous neurogenesis*, Universiteit Gent, België.