

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Investeren in de juiste bouwstenen | 3

Onderwijsvernieuwing en Epilepsie | 4

Wetenschappelijk onderzoek

Farmaco-EEG voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en klinische diagnostiek: 'back to the future' | 6

Farmaco-EEG: Vingerafdrukken voorkomen? | 7

Anti-epileptisch effect en receptor-adaptatie gemeten met EEG | 8

Bèta-activiteit in het farmaco-EEG als biomarker van focale cerebrale stoornissen: 'revival of the fittest' | 11

Historische wetenswaardigheden

Galenus over epilepsie | 13

Proefschriftbesprekingen

Over 'Status Epilepticus' | 15

Effecten van epilepsiechirurgie op kinderleeftijd | 16

Verantwoorde epilepsiezorg

Gedragsmedicatie bij kinderen met epilepsie | 18

Agenda | 20

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 Multidisciplinaire

Netwerk

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
Willy Renier
Steven de Froe
Boudewijn Gunning
Willem Alpherts
Eleonora Aronica
Joke van den Boogaard, secretariaat
Frederique Koning, bladmanager

Redactieraad:

Paul Boon, Peter Edelbroek, Paul Eling,
Theo Heisen, Marc Hendriks,
Govert Hoogland, Geert-Jan Huiskamp,
Quinten Leyten, Marian Majoie,
Marion van Ool, Johan van Parys,
Theo Rentmeester, Tineke van Rijn,
Kees Stam, Geert Thoonen, Rob Voskuyl

Aan dit nummer werkten verder mee:

Steven Claus, Olaf Corten, Pim
Drinkenburg, Aag Jennekens-Schinkel,
Stiliyan Kalitzin, Lia Liefwaard, Pieter
Looman, Harry Meinardi, Dimitri Velis

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerpers, 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
Email 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

De Sectie Wetenschappelijk Onderzoek van de Liga heeft als hoofddoelstelling het stimuleren van wetenschappelijk epilepsieonderzoek. Zij biedt professionals een platform voor presentatie van onderzoek en samenwerking. Maar dit is niet voldoende. Nu financiering van wetenschappelijk onderzoek steeds moeilijker wordt, moeten we verder kijken dan in eigen kring. In het neurowetenschappelijk onderzoek neemt de vertaling van op dierexperimenteel onderzoek gebaseerde modellen naar klinisch onderzoek en vice versa een steeds belangrijker plaats in. Dergelijk onderzoek – waarin de kwaliteit van preklinisch onderzoek en klinische onderzoeksgegevens samenkomen – is mogelijk het antwoord op de vraag of er in Nederland toekomst is voor epilepsieonderzoek van academisch niveau. De basis voor samenwerking is gelegd. Het nader gestalte geven aan epilepsieonderzoek in combinatie met een breed perspectief op financiering verdient nu alle aandacht.

Pauly Ossenblok
OssenblokP@Kempenhaeghe.nl

Door: Pieter Looman, wetenschapsjournalist

Investeren in de juiste bouwstenen

Ongeveer een jaar geleden werd Joop van Gerven voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad van het Nationaal Epilepsie Fonds. Hoe kijkt hij tegen het epilepsieonderzoek aan en wat zijn de toekomstplannen van de Adviesraad? Een eerste, korte kennismaking.



Elk onderzoeksveld kent ups en downs. Ook het epilepsieonderzoek. “De afgelopen twintig jaar zijn erg succesvol geweest”, zegt Joop van Gerven, sinds januari 2005 de nieuwe voorzitter van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Nationaal Epilepsie Fonds. “In die twintig jaar werden bijvoorbeeld net zoveel nieuwe geneesmiddelen ontwikkeld als in de zeventig, tachtig jaar daarvoor. Maar op dit moment zijn we alweer over de top heen.”

WAR heeft zekere onafhankelijkheid

Van Gerven werd drie jaar geleden lid van de WAR op verzoek van de toenmalige voorzitter Hans van Duijn. Niet zonder reden. Van Gerven werd medio vorig jaar benoemd als hoogleraar op het gebied van de klinische neuro-psychofarmacologie aan de Universiteit Leiden. Hij werkt ook als neuroloog in het Leids Universitair Medisch Centrum waar hij als arts vaak te maken heeft met patiënten met epilepsie. De meeste tijd brengt hij echter door in het nabijgelegen Centre for Human Drug Research, waar hij als klinisch farmacoloog onderzoek doet naar geneesmiddelen in de preklinische fase. “Als arts en onderzoeker heb ik de expertise om onderzoeksaanvragen te beoordelen”, zegt Van Gerven. “En tegelijkertijd ben ik

geen echte epilepsieonderzoeker. Net zo min als epidemioloog en psychiater Bert van Hemert, de nieuwe secretaris van de WAR.” Dat betekent dat de leiding van de WAR een zekere onafhankelijkheid van het onderzoeksveld heeft.

Klinisch onderzoek onder de maat

De onderzoeksaanvragen hebben Van Gerven de afgelopen jaren een beetje bezorgd gemaakt. “Het preklinisch onderzoek, onder andere in diermodellen, ziet er goed uit. Dat geldt ook voor het elektrofysiologisch en beeldvormend onderzoek. Maar het klinisch onderzoek, onderzoek naar wat epilepsie betekent voor de patiënt, wordt te weinig uitgevoerd. En het is ook kwalitatief vaak onder de maat.”

Daar zijn volgens van Gerven ook wel enkele oorzaken voor te vinden. De afgelopen jaren is de belangstelling voor epilepsie in academische ziekenhuizen duidelijk minder geworden. Met name in Utrecht en Nijmegen, waar dit eerder nog speerpunten waren. Ook de grote epilepsieklinieken – SEIN, de Hans Bergerkliniek en in mindere mate Kempenhaeghe – hebben om uiteenlopende redenen de aansluiting een beetje verloren. Van Gerven: “En vergeet vooral niet dat het draait om kleine groepjes mensen, die het klinisch onderzoek moeten combineren met patiëntenzorg en onderwijs. Ze hebben relatief weinig tijd, terwijl deze vorm van onderzoek juist vraagt om samenwerking tussen meerdere ziekenhuizen met complexe logistieke operaties, om op korte termijn zoveel mogelijk patiënten voor het onderzoek te krijgen. Tegelijkertijd moeten we zien te voorkomen dat het opleidingsperspectief zozeer achteruit gaat, dat enthousiaste arts-assistenten door te weinig toekomstperspectieven een andere richting kiezen.”

Samenwerking nog belangrijker dan voorheen

Nog een andere ‘ondermijnende’ factor: epilepsieonderzoek is niet meer het exclusieve terrein van de epileptoloog. “Een groot deel bestaat tegenwoordig uit genetisch onderzoek, moleculaire biologie en beeldvorming” zegt Van Gerven. “Dat betekent dat er meer dan vroeger moet

worden samengewerkt met andere specialisten en specialisten. Traditionele grenzen worden afgebroken en steeds meer ‘epilepsieonderzoek’ verschijnt niet meer in de gebruikelijke tijdschriften voor epilepsie, maar bijvoorbeeld in tijdschriften voor genetica.”

Van Gerven en de WAR hebben het afgelopen jaar de problemen in kaart proberen te brengen. En ze zijn gaan zoeken naar mogelijkheden om het tijt te keren. Van Gerven: “Dat is moeilijk, want je maakt deel uit van een mondiale onderzoeksgolf met een eigen dynamiek. Zo’n golf kun je niet in je eentje tegenhouden of een andere kant op sturen. Maar misschien is de ontwikkeling wel bij te sturen. Want innovatie moet je zelf creëren.”

Vastomlijnde plannen heeft de WAR nog niet, maar er wordt volop gebrainstormd. “Moeten de onderzoekssubsidies omhoog, of is het niet evident dat meer geld tot ambitieuzer onderzoek leidt?”, oppert Van Gerven. “Misschien kan klinisch epilepsieonderzoek aansluiting vinden bij al

bestaand epidemiologisch onderzoek, naar analogie van het Ommoord-project in Rotterdam. Hoewel die strategie ook geen garantie biedt op succes. Honderd- tot tweehonderdduizend Nederlanders hebben epilepsie, waardoor het een nationaal probleem is. Kunnen we de overheid bewegen tot het verbeteren van de infrastructuur voor onderzoek? Of moeten we nauwer samenwerken met de Hersenstichting, de Hartstichting en andere organisaties? Dat heeft voor-, maar ook nadelen.”

Transparant en helder

Van Gerven wil in elk geval veel aandacht besteden aan procedurele transparantie en organisatorische helderheid. “Niet alleen omdat de maatschappij daarom vraagt”, zegt hij, “maar ook omdat de kwaliteit van het - vooral klinische - onderzoek daardoor sterk kan verbeteren. In nauw overleg met de onderzoekers willen we daar de komende jaren hard aan gaan trekken.”

Door: Olaf Corten, Coördinator Dienst Ambulante Begeleiding, Onderwijscentrum De Berkenschutse, Heeze

Onderwijsvernieuwing en Epilepsie

Het onderwijs is de laatste jaren volop in ontwikkeling. Er zijn diverse beleidstrajecten uitgezet voor leerlingen met extra onderwijsbehoeften. De nieuwste notitie van de minister van Onderwijs heet ‘Vernieuwing van de Zorgstructuren in het funderend onderwijs’. Wat is de consequentie van het beleid dat wordt uiteengezet in deze notitie voor de onderwijszorg aan leerlingen met epilepsie?

Onderwijsbeleid in Nederland

Voor leerlingen met extra onderwijsbehoeften heeft onze overheid drie trajecten in het leven geroepen, Weer Samen Naar School (WSNS, 1991), LeerWegOndersteunend Onderwijs (LWOO, 1999)/ PraktijkOnderwijs (PRO, 1999) en de LeerlingGebonden Financiering (LGF, 2003). De centrale gedachte achter deze trajecten is de volgende: “In het onderwijs staan de ontwikkelingskansen van kinderen voorop. Ook voor kinderen die om welke reden dan ook extra zorg of aandacht nodig hebben, moet passend onderwijs beschikbaar zijn. Het is van groot belang te investeren in de competenties van deze kinderen.”¹

In de notitie ‘Vernieuwing zorgstructuren in het funderend onderwijs’, de meest recente notitie (1), worden voorstellen gedaan voor een herziening van de organisatie van de speciale leerlingenzorg. De notitie is erop gericht de verschillende zorgstructuren, op regionaal niveau, zo te organiseren dat iedere leerling een passend onderwijsarrange-

ment aangeboden krijgt. Er dient een ombuiging plaats te vinden van een aanbodsgerichte onderwijsstructuur naar een vraaggestuurde, leerlinggerichte onderwijsstructuur. Scholen en hun bestuur krijgen hiertoe een zogenoemde zorgplicht voor iedere leerling die bij hen wordt aangemeld. De minister is voornemens om in een periode van ongeveer vijf jaar tot een landelijke invoering van de zorgplicht te komen.

Epilepsie

Deze zorgplicht gaat ook gelden voor kinderen met epilepsie. Alle schoolbesturen dienen zorg te kunnen dragen voor de bij hen aangemelde leerlingen met epilepsie. Diverse deskundigen benadrukken echter dat gespecialiseerde zorg voor leerlingen met epilepsie noodzakelijk is en blijft en wel om de volgende redenen. Uit de zogenoemde ‘Isle of Wight Study’ blijkt dat kinderen met epilepsie vaker doubleren en slechtere schoolresultaten be-

halen in vergelijking met kinderen zonder epilepsie (2). Bij epilepsie in de kinderleeftijd is er een substantiële behoefte aan speciaal onderwijs (3), omdat er een verhoogd risico bestaat voor sociale en onderwijsproblemen (4) en de schoolvorderingen minder goed verlopen dan verwacht, gezien leeftijd en IQ (5).

Beschouwing

Dus leerlingen met epilepsie hebben vaker speciale onderwijsbehoeften. Een probleem hierbij is dat de doelgroep van kinderen met epilepsie en schoolproblemen relatief klein is. Hoewel epilepsie de meest voorkomende neurologische aandoening is, bestaat er veel discussie over de prevalentie van epilepsie. Schouten en Oostrom (6) gaan uit van een prevalentie van 0.7-0.8% bij schoolkinderen. Afgezet tegen 1,6 miljoen leerlingen in het primair onderwijs² betekent dit dat het aantal schoolkinderen met epilepsie in Nederland ongeveer 12.000 bedraagt. Het totale aantal kinderen, alleen al in het primair onderwijs, met epilepsie (zonder en mét aanvalscontrole) komt hiermee, approximatief, op 40.000. Exacte cijfers zijn niet voorhanden, maar de ervaring leert dat zo'n 4% van deze kinderen gedurende korte of langere tijd aangewezen is op gespecialiseerde onderwijskundige begeleiding. Deze wordt op landelijk niveau verzorgd door de beide epilepsiescholen; 'De Berkenschutse' (Heeze) en 'De Waterlelie' (Cruquius). Hoewel de beide epilepsiescholen hun diensten al sinds 1985 landelijk aanbieden gaat de minister in haar notitie voornamelijk uit van regionale samenwerking: "Schoolbesturen kiezen straks zelf met wie zij samenwerken, op welke terreinen en met welke intensiteit. Zij maken afspraken in de regio over samenwerking die een passend onderwijsarrangement voor alle leerlingen mogelijk maakt." (1) Hierbij houdt zij geen rekening met de specifieke positie van de beide epilepsiescholen. Deze scholen hebben de laatste jaren een landelijk dekkend netwerk van onderwijskundige steunpunten ingericht, in nauw overleg met de Regionale Expertise Centra van cluster 3³. Indien de Tweede Kamer instemt met de voorstellen uit de notitie zullen de beide epilepsiescholen opnieuw het roer om moeten gooien, zodat zij in overleg met de instanties in de diverse regio's vorm kunnen geven aan het beleid zoals geformuleerd door de minister.

Conclusie

Vanwege de complexiteit van epilepsie en de kleinschaligheid van de doelgroep kan niet van alle reguliere onderwijskrachten verwacht worden dat ze adequaat om kunnen gaan met leerlingen met epilepsie. Voor wat betreft specificiteit en kleinschaligheid schrijft de minister: "Er zijn ook specialismen die zo specifiek zijn en waarvan de doelgroep zo klein is dat niet van alle scholen kan worden verwacht dat zij in staat zullen zijn hierin te voorzien. De

speciale voorzieningen voor deze doelgroep worden in stand gehouden door aanbodsfinanciering." (1) Professionals die werken met leerlingen met epilepsie zullen direct onderkennen dat er, op landelijk niveau, ook speciale voorzieningen voor leerlingen met epilepsie nodig zijn. Dit kan een schoolplaatsing op De Berkenschutse of de Waterlelie betreffen maar ook ambulante begeleiding in het reguliere onderwijs.

Epilepsie staat echter niet expliciet genoemd in de betreffende notitie. Een actieve politieke lobby vanuit alle organisaties die te maken hebben met kinderen met epilepsie, vooral de drie epilepsiecentra, de beide epilepsiescholen, de Nederlandse Liga tegen Epilepsie, de Epilepsie Vereniging Nederland en het Nationaal Epilepsie Fonds, is daarom noodzakelijk. Wellicht dat de minister vervolgens in de uitwerking van haar notitie rekening houdt met de speciale onderwijsbehoeften van leerlingen met leer- en gedragsproblemen bij epilepsie.

Referenties

- 1 Hoeven van der MJA. Notitie Vernieuwing van de zorgstructuren in het funderend onderwijs. Den Haag, Ministerie van Onderwijs, Cultuur en Wetenschap, 2005.
- 2 Rutter M, Graham P, Yule W. A neuropsychiatric study in childhood. London, William Heinemann Medical, 1970.
- 3 Zelnik N, Sa'adi L, Silman-Stolar Z, et al. Seizure control and educational outcome in childhood-onset epilepsy. *Journal of child neurology* 2001; 16(11): 820-4.
- 4 Sillanpää M, Jalava M, Kaleva O, et al. Long-term prognosis of seizures with onset in childhood. *The new England journal of medicine* 1998; 338(24): 1715-22.
- 5 Seidenberg M, Beck N, Geisser M, et al. Academic achievement of children with epilepsy. *Epilepsia* 1986; 27(6): 753-59.
- 6 Schouten A, Oostrom KJ. Cognition and behaviour of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. Proefschrift, Universiteit van Utrecht, 2001.

Voetnoten

- 1 Zie website: www.minocw.nl/documenten/brief2k-2004-doc-61355a.pdf.
- 2 Een optelsom van alle leerlingen tussen 4 en 12 jaar in het regulier basisonderwijs, speciaal basisonderwijs én de expertisecentra (Centraal Bureau voor de Statistiek, Voorburg/ Heerlen, data 2004-2005).
- 3 De kennis en deskundigheid van de speciale scholen in Nederland is, op regionaal niveau, gebundeld in zogenoemde Regionale Expertise Centra (REC). Deze REC's zijn onderverdeeld naar onderwijscluster: Cluster 1: voor kinderen met visuele handicaps; Cluster 2: voor kinderen met communicatieve handicaps (gehoor-, taal- en/of spraakproblemen); Cluster 3: voor kinderen met een verstandelijke en/of lichamelijke handicap; Cluster 4: voor kinderen met psychiatrische of gedragsstoornissen. Zie website: www.oudersenrugzak.nl.

Door: Pim Drinkenburg, Johnson & Johnson Pharmaceutical Research and Development, Beerse, België.

Inleiding Farmaco-EEG voor de ontwikkeling van geneesmiddelen en klinische diagnostiek: 'back to the future'

Het EEG als diagnosticum voor epilepsie heeft sinds jaar en dag een vaste en waardevolle plaats in de klinische praktijk. Er bestaat dan ook een rijke historie inzake fenomenologie en de effecten van farmaca daarop. Vanwaar dan de hernieuwde aandacht voor het gebruik van het farmaco-EEG?

Dit betreft vooral de mogelijkheden om geschikte biomarkers te ontwikkelen. Een 'biomarker' wordt gedefinieerd als een karakteristiek dat objectief gemeten en geëvalueerd kan worden als een indicator van normale fysiologische en pathologische processen, of farmacologische responsies op een therapeutische interventie. Zo kan men trachten biomarkers te identificeren voor de probaatheid van een geneesmiddel maar ook voor het optreden van eventuele ongewenste bij-effecten. Een biomarker kan een werkelijk klinisch eindpunt vertegenwoordigen (welbevinden, optreden van aanvallen) of een surrogaat eindpunt (epileptische ontladingen). Verder kan een onderscheid gemaakt worden tussen biomarkers welke indicatief zijn voor symptoombestrijding, en biomarkers welke beïnvloeding van het ziekteverloop per se weergeven (zie bijdrage van Rijn). De afwezigheid van epileptische ontladingen in het farmaco-EEG mag dus gezien worden als een surrogaat eindpunt avant la lettre binnen het epilepsieonderzoek.

De beschikbaarheid van biomarkers is van groot belang bij de ontwikkeling van geneesmiddelen. Biomarkers die aangeven in welke mate een nieuw molecuul het therapeutische doel bewerkstelligt, helpen om in een vroeg, liefst preklinisch stadium een kandidaat-geneesmiddel te selecteren voor verdere ontwikkeling. Daarnaast bieden biomarkers soms een handvat om kostbare klinische trials te vereenvoudigen (1). Biomarkers gebaseerd op het far-

maco-EEG zijn zowel in mens als in proefdieren relatief eenvoudig te meten. Het is dan ook niet verrassend dat sommige variabelen, zoals bijvoorbeeld bèta-activiteit, reeds uitvoerig bestudeerd zijn, mede door hun goede extrapolatiebaarheid tussen mens en proefdier.

De eigenschappen van het farmaco-EEG passen voorbeeldig in het voortschrijdend inzicht dat biomedisch onderzoek en de ontwikkeling van geneesmiddelen veel baat kunnen hebben bij translationeel onderzoek ('translational medicine'). In dit type onderzoek worden bevindingen en modellen uit basaal wetenschappelijk, preklinisch (vooral proefdier) onderzoek zorgvuldig 'vertaald' naar klinisch (humaan) onderzoek, maar ook vice versa, van klinische naar preklinische onderzoek (2). Hierbij is het cruciaal om in het farmaco-EEG nieuwe karakteristieken te identificeren die als translationale biomarkers kunnen dienen. Dergelijke biomarkers helpen tevens nieuwe wetenschappelijke hypothesen omtrent ziekteverloop en behandeling te genereren en te toetsen (zie bijdrage Liefwaard en Voskuyl). Op dit moment komen geavanceerde farmaco-EEG modellen en analyse technieken in toenemende mate beschikbaar, die uiteindelijk in het voordeel van de patiënt uitwerken (zie bijdrage Claus e.a.). Te denken valt niet alleen aan een verbeterde diagnostiek maar ook aan verdere individualisatie van farmacotherapie ('personalized medicine').

Referenties

1. Weir CJ, Walley RJ. *Statistical evaluation of biomarkers as surrogate endpoints: a literature review. Statistics in Medicine* 2006, 25:183-203.
2. Drinkenburg WHIM, Ruigt GSF, Jobert M. (Eds.) *Essentials and Applications of EEG Research in Preclinical and Clinical Pharmacology*. Berlijn, Unipublish Verlag, 2004.

Door: Tineke van Rijn, Biologische Psychologie, Radboud Universiteit Nijmegen

Farmaco-EEG: Vingerafdrukken voorkomen?

Het ontwikkelen van anti-epileptica met behulp van biomarkers of vingerafdrukken blijft steken in symptoombestrijding. Nieuwe EEG-analysetechnieken stellen ons in staat om het effect van farmaca op de verstoorde hersenfuncties te bestuderen. Dit opent mogelijk de weg voor de ontwikkeling van anti-epileptica die de oorzaak van de epilepsie bestrijden.

Vingerafdrukken

De grote uitdaging in de farmacologie is om geneesmiddelen te ontwikkelen, dat wil zeggen stoffen die een ziekte genezen. In de epileptologie is de farmacotherapie echter voornamelijk gericht op symptoombestrijding, op het onderdrukken van aanvallen.

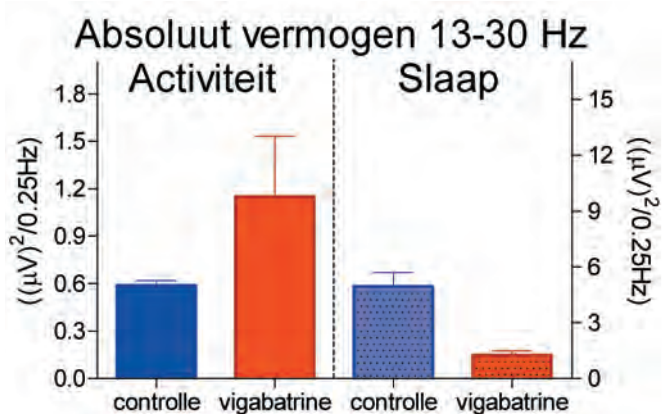
Omdat epileptische aanvallen niet continu aanwezig zijn, is de onderdrukking van aanvallen niet eenvoudig en snel te meten. Daarom wordt er in het onderzoek naar stoffen met een anti-epileptisch effect gezocht naar patronen in andere eenvoudiger meetbare variabelen die correleren met de efficiëntie van de stof: naar 'biomarkers' ofwel vingerafdrukken van de stof. Het EEG is hiervoor ideaal, omdat het gemakkelijk en continu meetbaar is. Veel van de EEG-markers worden afgeleid uit spectraalanalyse van het EEG. Zo is bekend dat stoffen met een sederend en anticonvulsief effect in het EEG vaak een verhoging van het vermogen (het kwadraat van de amplitude) van de frequenties in de bèta-band laten zien. Met name stoffen die de werking van de inhiberende neurotransmitter GABA versterken, zoals de benzodiazepinen, zijn hierom bekend. De vraag is echter of zoeken naar vingerafdrukken tot de ideale anti-epileptica leidt.

Oorzaak of gevolg?

Op de afdeling Biologische Psychologie van de Universiteit Nijmegen werd in het EEG van de ratten nagegaan hoe het vermogen van de bèta-band (13 - 30 Hz) afhangt van het gedrag van de rat, na toediening van vigabatrine (500 mg/kg (Sabril)). Vigabatrine verhoogt de concentratie endogeen GABA. Dit werkt weliswaar anti-epileptisch, maar ook sedatief: onder invloed van vigabatrine neemt de activiteit van een dier drastisch af (1).

Na toedienen van vigabatrine is tijdens de - weliswaar schaarse - spontane activiteit het absolute vermogen van de bèta-band hoger dan tijdens activiteit in de controlesituatie (figuur 1, links). Na toedienen van vigabatrine is tijdens slaap het absolute vermogen van de bèta-band

echter juist lager dan tijdens slaap in de controle situatie (figuur 1, rechts). Uit de verhouding tussen het vermogen van de bèta-band van de controle en die na toediening van vigabatrine blijkt dat de richting van de verandering door vigabatrine afhankelijk is van het gedrag van het dier (2). De vraag is nu of de verhoging van het bèta-vermogen een direct gevolg is van de veranderde GABA-concentratie of van een veranderd gedrag. Immers, onder invloed van vigabatrine is een dier gesedeerd, dus zal het meer moeite moeten doen om actief te zijn dan onder normale omstandigheden. De vingerafdruk "verhoging van het vermogen van de bèta-band door het anti-epilepticum vigabatrine" correleert met een veranderd gedrag en ook met een veranderd EEG. De vraag is dus: doen we er wel goed aan om naar vingerafdrukken te zoeken. Zijn we dan niet op zoek naar geneesmiddelen die niet genezen maar symptomen onderdrukken, in plaats van een verstoorde hersenwerking te normaliseren?



Figuur 1 Het vermogen (in μV^2) van de bèta-band (13 - 30 Hz) tijdens twee verschillende soorten gedrag. Te zien is dat onder invloed van vigabatrine tijdens activiteit het vermogen toeneemt maar dat tijdens slaap het vermogen afneemt.

Normalisatie

Men neemt aan dat er bij patiënten met epilepsie ergens in de hersenen een veranderde balans tussen bepaalde

chemicaliën is. Maar het is zeer moeilijk gebleken om bij een individuele patiënt een verandering daarin aan te tonen. Daarom blijft farmacotherapie steken in symptoombestrijding. Er ligt nu een nieuwe uitdaging: waar het niet lukt om concentraties van chemicaliën te meten zou het wel mogelijk kunnen zijn om functies te meten. Het EEG/MEG (magnetoencephalogram) weerspiegelt het functioneren van de hersenen. Een normale hersenfunctie wordt gezien als een delicaat dynamisch evenwicht tussen autonomie en afhankelijkheid van verschillende hersenstructuren (3). Een aantasting van dit evenwicht wordt als oorzaak gezien voor veel hersenaandoeningen, waaronder epilepsie. Het probleem is echter hoe de interactie tussen de vele, steeds veranderende, EEG/MEG signalen te beschrijven. Wiskundigen zijn volop bezig om methoden te ontwikkelen die de dynamiek van de samenwerking tussen verschillende hersengebieden zichtbaar maken. Zij ontwikkelden al een maat die de synchronisatie tussen verschillende hersengebieden beschrijft (4), en een maat die de hiërarchie van de communicatie tussen verschillende hersengebieden beschrijft (5).

Samenwerking

Deze nieuwe methoden en inzichten worden toegepast in het onderzoek naar de toestand van het brein, bijvoorbeeld in het slaap-waak onderzoek, in het leerstoornis-sonderzoek, in epilepsieonderzoek, en in het onderzoek naar de ziekte van Alzheimer. In het geneesmiddelenonderzoek wordt echter nog weinig geprofiteerd van deze nieuwe methoden (6). Door de invloed van farmaca te

betrekken in dit veld van de niet-lineaire analyses van het EEG/MEG kunnen we onderzoeken of de dynamiek en de interacties binnen een ziek brein met geneesmiddelen te normaliseren zijn. Wij nemen de handschoen op om functiegericht nieuwe farmaca te zoeken, u ook?

Referenties

- 1 Bouwman BM, van Rijn CM, Willems-van Bree E. Effects of vigabatrin on spontaneous locomotor activity of rats. *Neuroscience Research Communications* 2003; 32(1): 71-76.
- 2 Heesen E, Bouwman BM, Coenen AML. The effects of vigabatrin on the beta frequency spectral power in the EEG of rats during sleep and active behaviour. *Sleep-Wake Research in the Netherlands* 2003; 14: 41-43.
- 3 Llinas R, Ribary U. Consciousness and the brain. The thalamo-cortical dialogue in health and disease. *Ann NY Acad Sci.* 2001; 929:166-175.
- 4 Stam CJ, van Dijk B. Synchronization likelihood: an unbiased measure of generalized synchronization in multivariate data sets *Physica D: Nonlinear Phenomena* 2002; 163, 236-251.
- 5 Dikanav T, Smirnov D, Wennberg R. EEG nonstationarity during intracranially recorded seizures: statistical and dynamical analysis. *Clinical Neurophysiology* 2005; 116, (8):1796-1807.
- 6 Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Kahkonen S. New perspectives in pharmaco-electroencephalography. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 2005; 29(2):193-199.

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

Anti-epileptisch effect en receptor-adaptatie gemeten met EEG

Voor evaluatie van de effectiviteit van anti-epileptica is grote behoefte aan betrouwbare, gevoelige biomarkers. Voor benzodiazepinen kan daarvoor gebruik gemaakt worden van veranderingen in het EEG. Het EEG vertelt niet alleen hoe goed een benzodiazepine aanvallen kan onderdrukken, maar ook hoe GABA_A-receptoren reageren op de ontwikkeling van epilepsie.

EEG als biomarker voor geneesmiddeleffecten

Zal dit middel helpen tegen mijn epilepsie? Dat wil een patiënt die een nieuw geneesmiddel krijgt voorgeschreven, graag weten. Maar ook de arts, de farmaceutische industrie en de onderzoeker moeten weten hoe effectief een middel is. Het beste bewijs dat een anti-epilepticum

goed werkt, is dat de aanvallen wegblijven. Maar daar schuilt nu juist het probleem. Aanvallen komen spontaan, op onvoorspelbare momenten en veelal met lange tussenpozen. Als de aanvallen wegblijven, komt dat dan door het middel of is het toeval? Kortom, er is om meerdere redenen behoefte aan een goede maat, of biomarker, waar-

mee je op ieder gewenst moment het effect van een anti-epilepticum kunt meten.

GABAerge inhibitie door de bril van het EEG

Voor het vinden van zo'n biomarker is het van belang om te weten waar het geneesmiddel zijn werk doet. Anti-epileptica beïnvloeden uiteraard processen in de hersenen. De hersenen zijn altijd actief, wat zich onder andere uit in elektrische activiteit die in het EEG te zien is in de vorm van hersengolven. Als anti-epileptica hersenactiviteit beïnvloeden, veranderen in principe de hersengolven in het EEG. Als die veranderingen in het EEG ook overeenkomen met het vermogen om aanvallen te onderdrukken zou het zelfs een ideale biomarker zijn. Het EEG is immers gemakkelijk, op ieder gewenst moment en continu te meten. Voor benzodiazepinen, waarvan diazepam het bekendste voorbeeld is, gaat dat inderdaad op (1,2). Benzodiazepinen verhogen de intensiteit van hersengolven in de frequentieband van 13-30 Hz, de zogenaamde β -activiteit. Bij proefdieren waarbij aanvallen kunstmatig worden opgewekt, komt de mate waarin verschillende benzodiazepinen β -activiteit verhogen, goed overeen met hun aanvalsonderdrukkende werking.

Beïnvloedt epilepsie de GABA_A-receptor?

Benzodiazepinen zijn uitstekende anti-epileptica en toch worden ze relatief weinig gebruikt. Waarom is dat? Benzodiazepinen verliezen vaak na verloop van tijd hun werking. Meestal wordt dit toegeschreven aan chronisch medicijngebruik. Het kan echter ook komen door verergering van de epilepsie. De eerste aanwijzing daarvoor kregen we uit het bekende kindling model voor epilepsie. Kindling betekent dat door herhaalde stimulatie van een bepaald hersengebied het gemakkelijker wordt om aan-

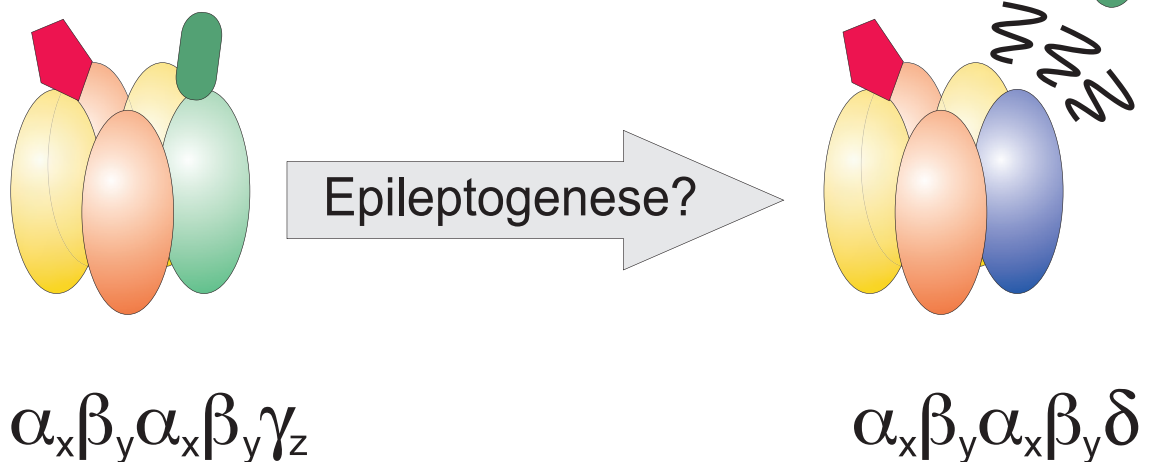
vallen op te wekken. In gekindelde dieren is de maximale toename in β -activiteit met een kwart verminderd vergeleken met controledieren (3). Als de oorzaak van de effectiviteitsvermindering bekend zou zijn kan er gericht een oplossing voor gezocht worden. Onze hypothese is dat verlies van effectiviteit het gevolg is van een verandering in de eigenschappen van de GABA_A-receptor.

Dit behoeft enige toelichting. GABA is een belangrijke transmitter in de hersenen die hersenactiviteit remt. Dit impliceert dat GABA ook epileptische aanvallen probeert te onderdrukken. De eerste stap in dit proces is binding van GABA aan receptoren, waarvan de GABA_A-receptor er één is. Benzodiazepinen binden ook aan de GABA_A-receptor. Ze doen zelf niets, maar vergemakkelijken binding van GABA en versterken daarmee de werking. De GABA_A-receptor bestaat uit vijf bouwstenen, of subunits. Er zijn tenminste zestien verschillende subunits, waaronder α_{1-6} , β_{1-3} , γ_{1-3} en δ , die op allerlei manieren gecombineerd kunnen worden en er zijn dus heel veel subtypen van receptoren. Voor GABA maakt dat weinig uit, dat bindt aan ieder subtype. Benzodiazepinen zijn daarentegen kieskeuriger en zijn afhankelijk van de aanwezigheid van bepaalde subunits. Wanneer de subunitsamenstelling van de receptor zou veranderen als gevolg van epilepsie, krijg je een ander subtype receptor met andere eigenschappen. Als de benzodiazepinen niet aan dat subtype binden, gaat daarmee de werking verloren (figuur 1).

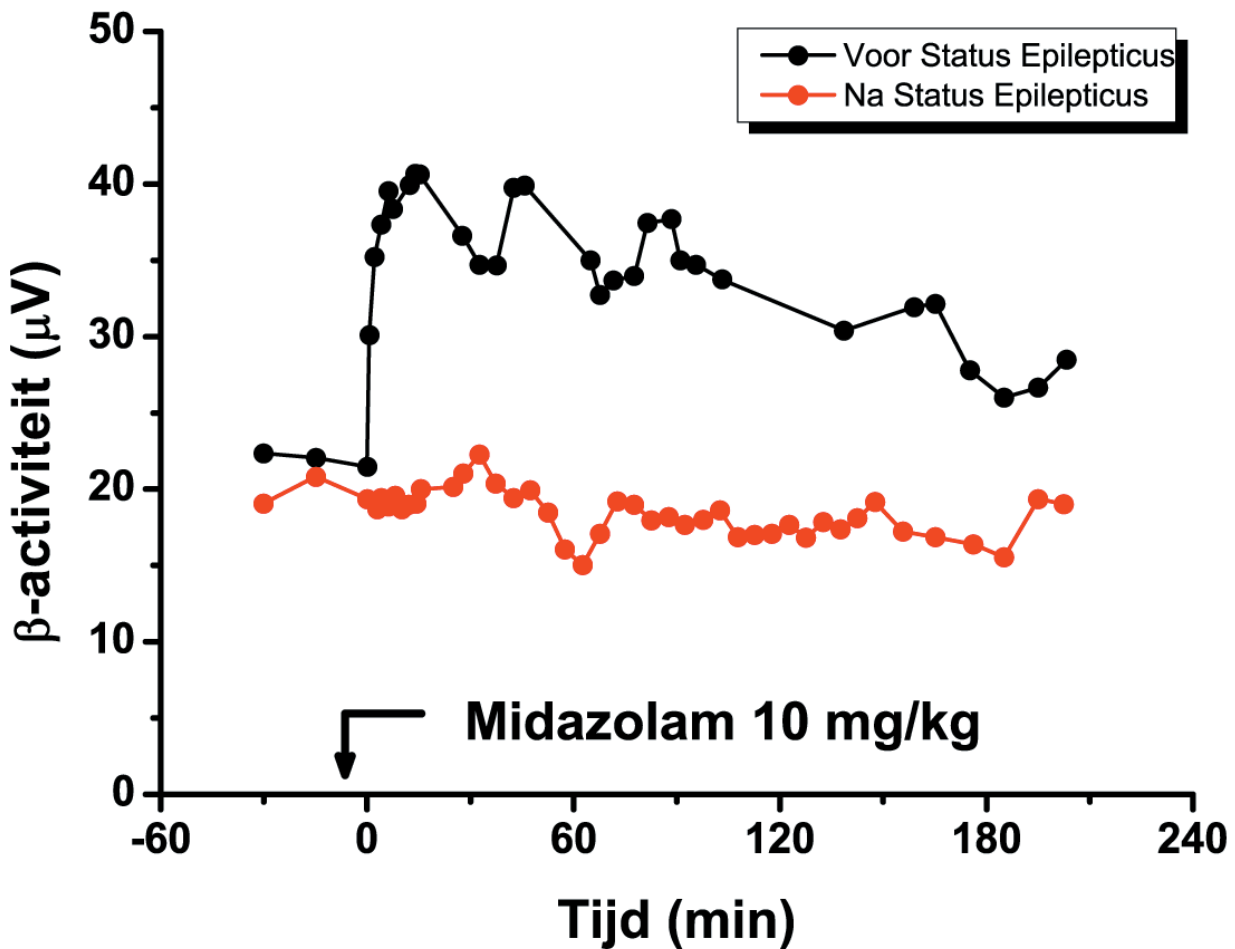
Receptor onderzoek met EEG

We kunnen ook van de nood een deugd maken. Het is mogelijk om bij proefdieren door het opwekken van een status epilepticus kunstmatig een moeilijk behandelbare vorm van epilepsie te creëren. Door bij die dieren vóór en na status epilepticus middelen te testen met een verschil-

GABA Benzodiazepine



Figuur 1 Hypothese hoe het ontstaan van epilepsie (epileptogenese) zou kunnen leiden tot ongevoeligheid voor benzodiazepines. Uitwisseling van een subunit in de GABA_A-receptor (in dit voorbeeld een γ_z subunit voor een δ subunit) zorgt ervoor dat deze benzodiazepine niet meer aan de receptor bindt en zijn werking niet meer kan uitoefenen.



Figuur 2 Tijdsverloop van de invloed van midazolam op de β -activiteit in dezelfde rat 2 dagen vóór en 14 dagen ná het ondergaan van een status epilepticus. Bij dit dier is het effect van midazolam na status epilepticus totaal verloren gegaan.

lende voorkeur voor bepaalde subunits hopen we er achter te komen of, en zo ja welke, subunits vervangen worden. Dit heeft al verschillende interessante resultaten opgeleverd. In figuur 2 is te zien dat de verhoging van de β -activiteit door midazolam, dat de α_{1-3} en α_5 subunits preferereert en γ_2 echt nodig heeft, zo goed als verloren gaat. Voor alphaxalon, een steroïde die de δ subunit preferereert boven γ_2 , is het effect hetzelfde zo niet sterker. Tiagabine tenslotte verhoogt de β -activiteit bij epileptische dieren even sterk als bij controle dieren. Tiagabine zorgt alleen dat GABA langer in de buurt van de receptoren blijft en vertoont dus geen voorkeur voor subunits. Dit toont aan dat receptoren in ieder geval niet verdwenen zijn. Is het verschil tussen midazolam en alphaxalon te verklaren door vervanging van de γ_2 subunit door de δ subunit? Waarschijnlijk is het veel ingewikkelder. Er staan nog meer stoffen met een meer specifieke subunitvoorkeur op het verlanglijstje. Ook moeten we weten waar de veranderingen plaatsvinden. Verder wordt niet alleen de β -band in het EEG beïnvloed. Wat kunnen we daar uit

leren? De moraal van het verhaal is dat we veel meer uit het EEG kunnen halen dan tot nu toe gedaan is, ook met andere anti-epileptica, en dat we zo aanknopingspunten krijgen voor de ontwikkeling van nieuwe middelen die juist bij moeilijk behandelbare epilepsie werkzaam zijn.

Referenties

1. Mandema JW, Kuck MT, Danhof M. Differences in intrinsic efficacy of benzodiazepines are reflected in their concentration-EEG effect relationship. *British Journal of Pharmacology* 1992;105:164-170.
2. Mandema JW, Sansom LN, Dios-Vieitez MC, et al. Pharmacokinetic-pharmacodynamic modeling of the electroencephalographic effects of benzodiazepines. Correlation with receptor binding and anticonvulsant activity. *Journal of Pharmacology & Experimental Therapeutics* 1991;257:472-478.
3. Cleton A, Van der Graaf PH, Ghijsen W, et al. Mechanism-based modeling of adaptive changes in the pharmacodynamics of midazolam in the kindling model of epilepsy. *Pharmaceutical Research* 1999;16(11):1702-1709.

Bèta-activiteit in het farmaco-EEG als biomarker van focale cerebrale stoornissen: 'revival of the fittest'

Farmacologisch geïnduceerde bèta-activiteit als biomarker kan een verbetering opleveren voor diagnostiek en classificatie in de epilepsiezorg als het betrouwbaar en reproduceerbaar is. Het verkrijgen van de traditionele biomarkers (interictale en ictale afwijkingen) kan een langdurig proces zijn, ondanks het gebruik van de traditionele activatiemethoden (nachtslaap deprivatie, lichtflitsprikkeling en hyperventileren). Daarom heeft het farmaco-EEG onze hernieuwde belangstelling gekregen.

(Patho)fysiologische kennis: blauwdruk van een brug tussen idee en biomarker

Ziekte kan een expressie zijn van veranderde eigenschappen van een biomechanisme. Ook andere expressievormen kunnen dan veranderen, bijvoorbeeld het EEG na activatie. Bij 11C-flumazenil PET onderzoek bleek dat het cerebrale weefsel in een laesie die gecorreleerd is met de onsetszone van aanvallen vaak ook minder GABA-benzodiazepinereceptoren heeft (1). Flumazenil is een benzodiazepine-antagonist door de competitieve GABA-benzodiazepine receptor bezetting. Benzodiazepinen en barbituraten wekken bèta-activiteit op in gezond hersenweefsel; het pathologisch veranderde weefsel zou dus ook andere bèta-activiteit kunnen genereren na activatie met deze farmaca.

Analysekracht: fundament van de brug

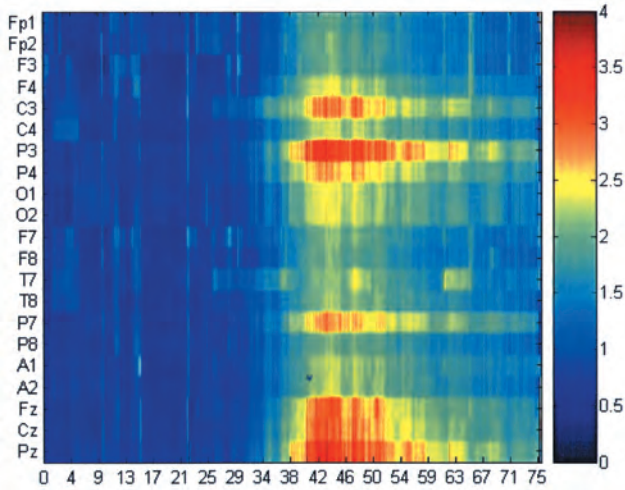
Bèta-activiteit als maat voor functionaliteit van hersenweefsel werd al onderzocht in de jaren 60 van de vorige eeuw. Tot voor enige jaren geleden waren de benodigde analysemethoden door technische en financiële beperkingen echter voorbehouden aan superspecialistisch onderzoek. Alhoewel kwantitatieve analyse al lang liet zien dat het EEG signaal (veel) meer informatie bevat dan het oog kan ontwaren, is brede EEG analyse lange tijd beperkt gebleven tot louter visuele beoordeling van het signaal. Kleine/langzame veranderingen onttrokken zich zo aan de beoordeling van het oog. Pas nu met de algemene introductie van krachtige pc's kunnen de (nieuwe)

activatiemethoden en de kwantitatieve analyse methoden gebruikt en gevalideerd worden in grotere groepen patiënten. Overigens worden activatietechnieken in de context van signaalanalyse vaak 'perturbatietechnieken' genoemd.

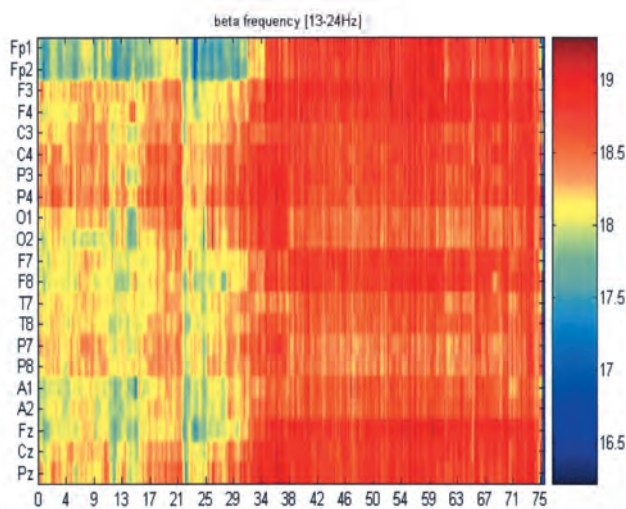
Klinische validering: de bouw en de tocht naar de overkant

De in SEIN aanwezige database biedt de mogelijkheid om retrospectief onderzoek te doen naar het gebruik van barbituraten als perturbator. Seconal wordt routinematig toegepast om slaap te induceren bij het tweede standaard diagnostisch EEG. Hierdoor komt de patiënt snel en veilig in slaapfase I, zonder belast te zijn geweest met een nacht slaapdeprivatie. Het is in deze slaapfase dat zich de meeste epileptiforme veranderingen voordoen. Seconal op zich bleek geen epileptiforme activiteit uit te lokken (2). Het bèta-opwekkende- en perturberende vermogen van Seconal werd echter nooit onderzocht in deze patiënten. Belangrijke hindernissen zijn het retrospectieve karakter van het onderzoek, de beperkte samplefrequentie en de beperkte spatiële resolutie van het EEG dat wordt geregistreerd met de 10/20 elektrodeconfiguratie. Figuren 1 en 2 laten zien dat bij deze enkele patiënt een duidelijke aanwijzing gevonden werd dat met barbituraten biomarkers met onderscheidend vermogen kunnen worden opgewekt.

In een prospectief multicenter onderzoek (met dr. F.S.S. Leijten en mevr. A. Georgieva, UMC Utrecht) zullen we bij



Figuur 1 Deze patiënt kreeg secondair toegediend een aantal minuten na het begin van de registratie (punt 0 op de X-as waar tijd in minuten staat genoteerd, links langs de Y-as zijn de posities van de elektrodes genoemd naar het internationale 10-20 systeem opgenomen terwijl door middel van een kleurschaal rechts op de Y-as de gemiddelde bèta-frequentie in Hz af te lezen is). Hier wordt gekeken naar de toename van de frequentie van bèta-activiteit in het EEG. Rond de 34e minuut valt een sterke toename van bèta-frequenties over vrijwel alle kanalen op (rood betekent snellere bèta-frequenties, blauw betekent tragere bèta-frequenties), terwijl daarvoor eigenlijk alleen duidelijke snellere bèta-activiteit gezien wordt in de parasagittale gebieden (F3, F4, C3, C4, P3, P4).



Figuur 2 Zelfde patiënt, zelfde onderzoek. Nu werd gekeken waar het genormaliseerde bèta power (13-24 Hz) signaal het meest sterk verandert. Zo is te zien dat de sterkste toename van de bèta-activiteit gemeten wordt op C3, P3, Fz, Cz, en Pz vanaf ongeveer de 38e minuut (rood impliceert sterke toename, blauw geen toename). In combinatie met de vorige figuur is dus sprake van veel bèta-activiteit in het gehele brein na de 34e minuut, met de sterkste toename in discrete gebieden links; dit zou implicaties kunnen hebben voor de hersenfunctie.

een aantal patiënten met een bekende laesie (aangetoond met een MRI scan) benzodiazepinen toedienen. Middels een kwantitatieve EEG analyse zal worden getracht tot een juiste lokalisatie van de afwijking op basis van de gemeten bèta-activiteit te komen (3). Natuurlijk zullen de onderzoekers (de klinisch neurofysiologen en de fysici die bij het onderzoek van de patiënt betrokken zijn) geblindeerd zijn voor de klinische- en radiologische gegevens. Voor dit prospectieve onderzoek zal geregistreerd worden met eerst 64 en daarna mogelijk met 128 elektroden om te komen tot een betere resolutie. Ook zal de samplefrequentie waarmee het ruwe EEG signaal wordt gedigitaliseerd aangepast worden voor de specifieke vraagstelling.

Conclusie

Een biomarker kan grote potentie hebben, maar dit wordt pas omgezet in bruikbaarheid wanneer het idee goed onderbouwd is, wanneer voldoende analysekracht goede meting toestaat en wanneer de klinische waarde gevalideerd is. Onderzoek naar de bruikbaarheid van oude ideeën die gebaseerd zijn op goede fysiologische hypothesen, bij het beschikbaar komen van de geschikte onderzoeksmethoden, is zeer nuttig en kan resulteren in methoden die de klinische diagnostische efficiëntie op een relatief eenvoudige wijze vergroten.

Referenties

1. Richardson MP, Koepp MJ, Brooks DJ, et al. 11C-flumazenil PET in neocortical epilepsy. *Neurology* 1998;51(2):485-92.
2. Veldhuizen R, Binnie CD, Beintema DJ. The effect of sleep deprivation on the EEG in epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1983;44:505-12.
3. Kalitzin SN, Derchansky M, Velis DN, et al. Amplitude and phase synchronization in a model of temporal lobe epilepsy. In: *The 3rd European Medical and Biological Engineering Conference 2005; Prague, Czech Republic; 2005.*

Door: Paul Eling, *Biologische Psychologie*, Radboud Universiteit Nijmegen

Galenus over epilepsie

Het belang van het werk van Galenus voor de ontwikkeling van de geneeskunde gedurende vele eeuwen is van onschatbare waarde. Ook zijn opvattingen over epilepsie vormden tot de 19e eeuw het kompas voor menig arts.



Galenus

Galenus is in 128 geboren in Pergamon, het huidige Bergama in Turkije. Op 19-jarige leeftijd verloor Galenus zijn vader en was hij rijk en onafhankelijk. Rond 145 ging Galenus geneeskunde studeren in de bekende tempel van Asclepius in Pergamon. Hij trok vervolgens naar andere grote steden zoals Smyrna, Korinthe en Alexandrië, om zijn medische kennis te vergroten. Uiteindelijk ging hij in Rome werken. Galenus gaf veel lezingen en anatomische demonstraties. Hij schreef ook veel, waarbij hij vaak verwees naar werk van zijn voorgangers. Bij een brand in 191 zijn veel geschriften van hem verloren gegaan. Bewaard gebleven zijn zo'n 20 delen met medische, filosofische en filologische werken. Het medische deel behandelt vele theoretische en praktische kwesties uit die tijd en vormde tot rond 1800 de belangrijkste basis voor de geneeskunde. Zijn ideeën over epilepsie kan men vooral terugvinden in 'De locis affectis' (Boek 3, Hoofdstuk 11) en 'De symptomatum causis' (Boek 1, Hoofdstuk 8). Voor vertaalde teksten kunt u terecht bij Heintel (1) of Singer (2). Waarschijnlijk is Galenus in het jaar 200 overleden.

Galenus visie op fysiologie

Er is veel geschreven over Galenus, maar over zijn opvattingen over epilepsie heb ik niet zo veel materiaal gevonden. Ik baseer me vooral op Temkin (3) en Siegel (4). Om zijn ideeën over epilepsie beter te kunnen begrijpen is het nodig om zijn visie op 'de fysiologie' te bekijken. Galenus heeft getracht om ziektes vanuit de leer van de lichaams-sappen of 'humores' begrijpelijk te maken. Volgens die leer bevinden zich in het lichaam vier sappen: bloed, flegma of slijm en zwarte en gele gal, die geassocieerd worden met de eigenschappen warmte, vochtigheid, koude en droogte. Als de balans tussen die stoffen verstoord is, is er sprake van een ziekte. Daarnaast is er ook nog het pneuma, de geest, dat in de ventrikels wordt aangemaakt en vanuit de hersenen via het ruggemerg, de zenuwen en de spieren de ledematen in beweging zet. Bij mentale stoornissen zoals dementie of zwakzinnigheid zijn de hersenen zelf aangetast, maar bij epilepsie gaat het om een aanval, een tijdelijke verstoring, waarna de hersenen weer goed lijken te functioneren.

Galenus visie op Epilepsie

Epilepsie (spasmos) verwees bij de Grieken naar een ziekte, een chronische aandoening, maar de term wordt ook wel gebruikt voor een convulsie. Men vindt in de klassieke literatuur de volgende definitie: 'Epilepsie is een convulsie van het hele lichaam, gepaard gaand aan het verlies van de leidende functies'. Met die functies bedoelde men dan de mentale functies. Alle convulsies kregen de naam epilepsie, ook de infantiele eclampsie. Om die reden werd epilepsie ook wel 'kinderziekte' genoemd.

Galenus was de eerste arts die epilepsie systematisch indeelde. Hij onderscheidde drie soorten epilepsie. Ten eerste de idiopathische of protopathische epilepsie. Hierbij was sprake van een primaire aandoening in de hersenen. Daarnaast kende hij de 'sympatische' epilepsie, die het gevolg was van een aandoening elders in het lichaam en leidde tot een dysfunctioneren van de hersenen. Deze vorm werd door hem opgesplitst in twee varianten, die hieronder worden besproken. De indeling van Galenus heeft tot het eind van de 18^e eeuw nosografisch nut gehad.

Galenus veronderstelde dat bij de idiopathische vorm van epilepsie door een dik vocht de pneuma uit de ventrikels geen controle kon uitoefenen op de spieren. Deze verstopping verklaarde ook de mentale verschijnselen. Het bewegen van de ledematen werd veroorzaakt door het schudden van de zenuwen bij hun oorsprong. Het werd gezien als een biologische reactie op de stoornis in de hersenen, een poging om van de verstopping af te komen. Galenus merkte op dat wanneer bij een aanval wel de ledematen meededen maar niet het gezicht, dat dan zenuwen op het niveau van de ruggemerg aangedaan moesten zijn. Als de ogen en mond ook meededen, dan was de aandoening in de hersenen gelokaliseerd, want de zenuwen hiervan waren afkomstig van de hersenen.

Bij de sympathische epilepsie onderscheidde Galenus twee vormen naar gelang de lokatie van de primaire aandoening. In de eerste plaats kon de primaire aandoening bij de maagmond (cardia) gelegen zijn. Bij mensen die een overvloed aan gal hadden en een zwakke maag, konden zich 'ichor' (bloedserum of etter) ophopen en dampen opstijgen naar de hersenen. Ook andere maagproblemen konden tot epilepsie leiden. Dat kwam volgens Galenus doordat de maag rijk voorzien was van zenuwen. De tweede sympathische oorzaak was gelegen in de ledematen of enig ander lichaamsdeel. Hieronder rekende Galenus patiënten die een opstijgend gevoel beschreven. Galenus introduceerde hiervoor de term 'aura'. Hij veronderstelde dat een verandering van het pneuma, veroorzaakt op de betreffende plaats, uiteindelijk de hersenen bereikte, net als bij een beet van een scorpioen. Hij merkte op dat in deze gevallen de convulsie betrekkelijk zwak was en enige overeenkomst met de hik vertoonde. En opnieuw veronderstelde hij dat de bewegingen vooral tot doel hadden om de oorzaak te verwijderen.

Behandeling van epilepsie

Galenus besteedde weliswaar veel aandacht aan de pathofysiologie van de idiopathische vorm, maar hij zag toch nauwelijks een relatie met de behandeling die hij beschreef. Van belang is dat het gaat om een opeenhoping van koud slijm. Vaak gaat de epilepsie in de pubertijd vanzelf over:

het lichaam zou dan warmer worden en daardoor droger. De quartane of vierdagelijks terugkerende aanvallen zorgen ook voor een verhoging van de temperatuur waardoor het dikke slijm wordt opgelost. Ook het beven en de convulsie hebben een dergelijke functie. Naast deze 'natuurlijke' methodes, gebruikte Galenus diverse zuiverende geneesmiddelen voor de verwijdering van het slijm, en ook aderlating. De beste tijd voor een aderlating was het begin van de lente maar ook als mensen geneigd waren om een aanval te krijgen. Een heilzaam drankje was azijn met honing erin opgelost, en wat sap van de scilla (hyacint). Het drankje is met name heilzaam na een aderlating. Galenus geloofde stellig in deze behandeling en schreef dat hij mensen met epilepsie zo genezen heeft. Het was dan wel belangrijk dat de mensen zich daarna hielden aan een matig dieet. Wrijven kon ook helpen: van de armen omlaag naar de benen. Dit zorgde ervoor dat afvalstoffen weggevoerd worden.

Galenus meende dat de twee sympathische varianten maar zelden voorkwamen en hij besteedde er weinig aandacht aan bij zijn therapeutische overwegingen. Bij de 'aura' variant verwees hij naar adviezen van anderen om te purgeren, het betreffende lichaamsdeel te binden, en er mosterd op te doen. Bij de maagvariant adviseerde hij om de spijsvertering goed in de gaten te houden. Elke morgen om 9 of 10 uur een maaltijd van tarwebrood om een aanval ten gevolge van een lege maag te voorkomen. En wellicht wat witte wijn, dat versterkt de maag zonder de hersenen aan te tasten. Verder twee of driemaal per jaar met bittere aloë purgeren om de maag te ontdoen van overbodige stoffen.

Referenties

1. Heintel H. *Quellen zur Geschichte der Epilepsie*. Bern: Huber, 1975.
2. Singer PN, Galenus. *Selected Works*. Oxford: Oxford University Press, 1997.
3. Temkin O. *The falling sickness*. Baltimore: The Johns Hopkins University Press, 1994.
4. Siegel R. *Galenus on psychology, psychopathology, and function and diseases of the nervous system*. Basel: Karger, 1973.

Over 'Status Epilepticus'

Op 28 september 2005 promoveerde Frans Scholtes bij de Radboud Universiteit te Nijmegen op zijn proefschrift: *Status Epilepticus in the Netherlands. A Study on Causes, Therapy and Outcome*¹. Het kan als een verdienste van Frans Scholtes worden gezien dat inmiddels in de richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie de behandeling van Status Epilepticus volgens een vast protocol is opgenomen.

De studie

In de periode 1980-1987 zijn gegevens verzameld van 576 volwassenen en 112 kinderen met een status epilepticus (SE) afkomstig uit twaalf ziekenhuizen en twee epilepsiecentra in Nederland. Om de patiënten op te sporen werd gebruikt gemaakt van de registratie van de ontslagdiagnose, gecodeerd volgens de ICD-9, zoals die werd gehanteerd door de ziekenhuizen in Nederland en door de SIG (voorheen Stichting Informatiecentrum voor de Gezondheidszorg nu Prismant). De volgende criteria werden bij het begin van de studie afgesproken.

- Patiënten moesten voldoen aan de gangbare definitie van SE.
- Als eindresultaat werd de situatie bij ontslag genomen.
- De redenen van restverschijnselen of van overlijden werden onderverdeeld in (1) de onderliggende ziekte, (2) de SE zelf, en/of (3) de begeleidende medische complicaties. Als de oorzaak van restverschijnselen of overlijden onduidelijk bleef dan werd dit als zodanig benoemd.

De kwaliteit van de behandeling van SE werd beoordeeld op basis van een protocol. Dit protocol was enerzijds gebaseerd op de literatuur, en anderzijds op de eigen ervaring van de promovendus, die hij had opgedaan als neuroloog op de afdeling Intensive Care van het Radboud ziekenhuis. De kwaliteit van de behandeling werd onderverdeeld in goed of inadequaat. Hierbij werd inadequaat als volgt gedefinieerd: een onvoldoende dosis medicatie, de toedieningswijze was niet juist, er was onnodig lang gewacht met behandelen, geen beademing bij complicaties of bij ademhalingsinsufficiëntie en geen EEG bij curarisatie.

Resultaat van de studie

De resultaten laten een duidelijke negatieve relatie zien tussen behandelresultaat en meer dan één medische complicatie. Enkele complicaties, zoals ademhalingsproblemen, bleken schadelijker te zijn dan anderen. Slechts in een zeer klein aantal gevallen (1-2%) overleden patiënten aan de gevolgen van de SE zelf, terwijl er geen medische complicaties aanwezig waren.

Bij de niet-convulsieve SE (NCSE) waren 25 gevallen met absence SE en 40 met complex partiële SE (CPSE). De diagnostiek van NCSE blijkt in de klinische praktijk niet altijd eenvoudig en wordt zelfs niet altijd overwogen. De behandeling van CPSE verliep in de diverse ziekenhuizen erg wisselend en was vaak inadequaat; in drie gevallen heeft dit negatief bijgedragen aan het resultaat. De morbiditeit van CPSE werd bepaald door de onderliggende oorzaak. In gevallen met langdurige CPSE kan morbiditeit (o.a. geheugenstoornissen) ontstaan als gevolg van de ontladingen zelf.

In deze studie werden er op basis van de verzamelde data verschillende problemen gesignaleerd, die voor verbetering vatbaar zijn, zoals:

- Niet alle typen SE kunnen voldoende worden gecodeerd met het huidige systeem.
- Informatie over de duur van SE en de behandeling vóór de ziekenhuisopname bleek vaak schaars.
- De registratie van de opgenomen patiënten met SE vertoonde grote verschillen in zorgvuldigheid per ziekenhuis. De kleinere ziekenhuizen bleken de minste fouten te maken en hadden het kleinste aantal patiënten met een onjuiste diagnose van SE (No-SE). De resultaten van de behandeling in de grotere ziekenhuizen waren minder goed dan in de kleinere of in de epilepsiecentra, wat samenhangt met het hogere percentage patiënten met acute symptomatische oorzaken en medische complicaties.
- Een protocol voor de behandeling van SE was slechts aanwezig in één academisch ziekenhuis en één epilepsiecentrum. Dat betekende overigens niet dat dit protocol altijd gevolgd werd.
- Opvallend was het gegeven dat de diagnose SE in 20% van de gevallen, als zodanig gerapporteerd aan het SIG, niet correct was.

Conclusie

De Nederlandse literatuur over SE is schaars. Deze studie heeft aangetoond dat de resultaten van de behandeling

van de diverse typen SE vooral bepaald worden door de onderliggende oorzaak. Een snelle en adequate behandeling van de status en van de complicaties is en blijft essentieel, waarbij men het beste altijd het protocol kan volgen. Hierdoor kan in een aantal gevallen ernstige morbiditeit

en zelfs sterfte als gevolg van SE worden vermeden.

Voetnoot

1 De digitale versie van het proefschrift is ter inzage op: http://webdoc.ubn.ru.nl/mono/s/scholtes_fjstatepint.pdf.

Door: Aag Jennekens-Schinkel, neuropsycholoog, Wilhelmina Kinderziekenhuis, Utrecht

Effecten van epilepsiechirurgie op kinderleeftijd

‘NIL NOCERE’ was de motivatie tot de studie waar op 1 november 2005 Ronald van Empelen op promoveerde¹: ‘geen schade toebrengen’! Bekend is dat epilepsiechirurgie aantal en ernst van medicamenteus niet behandelbare epileptische aanvallen vermindert. Hoofdvraag van de studie was of epilepsiechirurgie het functioneren, c.q. de motoriek, schaadt.

Leidraad was de Internationale Classificatie van het menselijke Functioneren (ICF), in 2002 uitgebracht door de Wereldgezondheidsorganisatie. De definitie daarvan is: “Stoornissen in anatomische/fysiologische eigenschappen krijgen hun volle betekenis tegen de achtergrond van beperkingen in vervulling van taken en restricties in deelname aan het sociale leven.” Daar verbetering van welzijn uiteindelijk doel is van medisch handelen werd ook de aan gezondheid gerelateerde kwaliteit van leven onderzocht en werden de percepties vastgelegd die de kinderen zelf hadden van hun mogelijkheden op voor kinderen relevante levensterreinen zoals school, sport en vriendschappen.

Methoden

In de prospectieve longitudinale studie met vaste onderzoeksmomenten (ten tijde van het Werkgroepoverleg en zes, twaalf en vierentwintig maanden na operatie respectievelijk na afwijzing voor epilepsiechirurgie) werden alle bij de Landelijke Werkgroep voor Epilepsiechirurgie wegens medicamenteus onbehandelbare epilepsie aangelde kinderen (0 tot 16 jaar) opgenomen. Daarvan werden 52 kinderen geopereerd en zeventien kinderen ondergingen functionele hemisferectomie. Temporale lobectomie ondergingen 24 kinderen en frontale, pariëtale of occipitale lobectomie respectievelijk 4, 2 en 2 kinderen. Bij 1 kind werd centrale lobectomie verricht en bij 2 kinderen callosotomie. Voor 45 kinderen was operatie geen optie.

Resultaten

De effecten van operatie zijn samengevat conform de drie

hoofdpijnen van de studie: 1. Stoornissen, beperkingen en restricties, 2. Gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven en 3. Percepties van de eigen competentie.

1. Stoornissen, beperkingen en restricties.

- Ernst en frequentie van de aanvallen verbeterden. Dit is conform aan datgene wat reeds op grond van de literatuur werd verwacht.
- Kracht, mobiliteit en tonus van proximale en distale spieren van arm en been en van nek en romp bleven bij de meeste motorisch normale kinderen normaal en gingen bij de meeste spastische kinderen niet achteruit. Distaal in de arm ontstond echter enige functievermindering bij spastische kinderen die hemisferectomie hadden ondergaan.
- De motorische ontwikkeling van kinderen zonder aperte motorische stoornissen ging gewoon door. Elf van de zestien (~70%) risicogeveallen verbeterden verrassend tot motorisch normaal ontwikkelende kinderen. Spasticiteit van cerebrale oorsprong (bij 17 kinderen preoperatief aanwezig) werd naar ernstgraad geclassificeerd (Gross Motor Function Classification System). De onderzoeker had het geluk dat recent voor de vier ernstgraden motorische ontwikkelingsgegevens waren gepubliceerd op grond waarvan hij (dit was echt nieuw!) ontwikkelingen in activiteiten (zoals zitten, staan en rennen) kon afzetten tegen individueel relevante referentiewaarden. Hieruit bleek dat de motorische ontwikkeling van spastische kinderen na epilepsiechirurgie niet afweek van de “groeilijn” die hoorde bij de ernstgraad van hun spasticiteit!

- Thuis verminderden de hulpbehoefendheid van de kinderen en parallel daarmee het hulpaanbod van ouders/verzorgers aanzienlijk. Helaas was de vragenlijst (Pediatric Evaluation of Disability Inventory) niet geschikt voor vastlegging van de veranderingen bij oudere kinderen.
 - Veel restricties betreffende sociale participatie werden na operatie ingetrokken dankzij verbetering van ernst en frequentie van de aanvallen. Kortom: de vrijheid van doen en laten verruimde.
2. Gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven verbeterde vooral wat betreft zich sociaal geaccepteerd voelen. Deze bleef echter op andere gebieden, zoals cognitief functioneren en schoolprestaties, zwak.
 3. De kinderen gingen vooral ook weer de sociale aspecten van hun eigen functioneren met betrekking tot school, sport en gedrag positiever waarderen.

Heterogeniteit in onder meer leeftijd, mentaal functioneren, etiologie, frequentie en ernst van de aanvallen en in type operatie van de kinderen stond nadere analyse van invloeden op de uitkomst niet toe. Er bestond de indruk dat tijdsverloop enige verklarende betekenis had.

Na afwijzing voor operatie:

1. Blevten aanvalsfrequentie en –ernst redelijk stabiel en ontstond geen nadelige afbuiging van motorische ontwikkeling en functioneren. Veelal forse beperkingen in activiteiten en in sociale participatie namen gemiddeld niet verder toe.

2. De gezondheid-gerelateerde kwaliteit van leven was en bleef lager dan van gezonde kinderen (referentiewaarden).
3. En negatieve gevoelens rond aanvallen en anti-epileptica werden negatiever.

Conclusies

Nil nocere: Aanvalsvermindering opent perspectief op vrijere levensontplooiing. Chirurgisch niet behandelbare epilepsie betekent voor de motorische ontwikkeling geen extra negatieve factor. Waar de met epilepsie verbonden kwaliteit van leven en de zelfwaardering bij geopereerde kinderen verbeteren, gaan zij bij niet geopereerde jongeren in de twee jaren na de negatieve beslissing verder achteruit.

Voetnoot

- 1 Ronald van Empelen, *Effecten van epilepsiechirurgie op kindertijd: Motorische functie, gezondheidsgerelateerde kwaliteit van leven en competentiebeleving*, Universiteit Utrecht, 2005.



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Algemene ledenvergadering op 18 mei 2006

Het Bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op donderdag 18 mei 2006 ten kantore van het Nationaal Epilepsie Fonds, de Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u te mogen verwelkomen op deze jaarvergadering.

S.A.J. de Froe, voorzitter
Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:
Telefoon 030-63 440 63, Email vdboogaard@epilepsiefonds.nl

Na aanmelding kunt u desgewenst de stukken van de Algemene Ledenvergadering inclusief routebeschrijving toegezonden krijgen.

Gedragsmedicatie bij kinderen met epilepsie

Methylfenidaat is met enkele voorzorgen toepasbaar bij kinderen met epilepsie en ADHD¹. Bij het gebruik van risperidon bij kinderen met epilepsie en een autismespectrumstoornis² kunnen zich interactieproblemen voordoen. Een biopsychosociale diagnose is nodig om te kunnen inschatten of gedragsmedicatie zinvol is, een DSM-IV diagnose vormt een te magere basis³.

Psychiatrische aandoeningen bij kinderen met epilepsie

Probleemgedrag is de kinderpsychiatrische term voor alle gedrag (bijv. hyperactiviteit of angst) dat leidt tot disfunctioneren. Het is de taak van de diagnosticus om vast te stellen of gedrag probleemgedrag is of niet. Er bestaat voor probleemgedrag geen scherp afkappunt en de grens is afhankelijk van de leeftijd van het kind, van de context en van de beoordelaar. Door het probleemgedrag te inventariseren is een DSM-IV diagnose te stellen. Pas daarna begint met kennis van mogelijke oorzakelijke en onderhoudende factoren de echte diagnostiek die moet leiden tot een biopsychosociale diagnose waarbij biologische, psychologische en sociale factoren worden betrokken.

Het blijkt dat psychiatrische aandoeningen bij kinderen met epilepsie vaak niet worden herkend. Diagnostiek en behandeling blijven in circa de helft van de gevallen achterwege. Het is een algemeen gegeven dat de meeste aandacht gaat naar de aandoening die het meest opvalt en meestal ook het eerst wordt gediagnosticeerd. De Nederlandse Vereniging voor Autisme (NVA) hield in 2005 onder haar leden (ouders en partners van mensen met autisme of een verwante stoornis) een enquête naar het voorkomen van epilepsie. De 'prevalentie' bleek 4% terwijl diverse onderzoeken in Westerse landen wijzen op een percentage (bij kinderen met autisme) van rond de 30% (1). Ontwikkelt een kind eerst autisme dan richten de ouders zich op het autisme (en worden lid van de NVA). Is de epilepsie er eerst dan wordt het gedrag vaak gezien als een nevenverschijnsel (en worden ouders lid van de Epilepsie Vereniging Nederland).

Uit bevolkingsonderzoek blijkt dat de volgende psychiatrische aandoeningen bij kinderen met epilepsie (5-15 jaar) naar verhouding veel voorkomen (2): gedragsstoornis (24% vs controlegroep 5%), angst- of stemmingsstoornis (16% vs 4%), autismespectrumstoornis (16% vs 0.2%) en

ADHD (12% vs 2%). Op grond van selectieve verwijzing liggen de percentages in klinische populaties veel hoger: In diverse onderzoeken komt ADHD uit op 30-40% en autisme op 27%. De kans op een gunstig behandelresultaat is met medicatie het grootst bij kinderen met ADHD en bij kinderen met een autismespectrumstoornis. Ik beperk me dan ook tot die twee aandoeningen.

ADHD

In de differentiële diagnostiek van ADHD zijn bij kinderen met epilepsie de volgende factoren van belang: aanvallen, epileptische ontladingen in het interictale EEG, bijwerkingen van anti-epileptica, autismespectrumstoornis, gedragsstoornissen, specifieke leerstoornissen, verstandelijke handicap, gehoorstoornis, verworven hersenletsel en chronische insomnie. Herhaaldelijk komt het voor dat een kind met epilepsie aanvalsvrij lijkt en dat later blijkt (soms zelfs tijdens behandeling met methylfenidaat) dat er toch sprake is van subtiele aanvallen. Voor zover onderzoek is gedaan blijkt methylfenidaat veilig bij kinderen met epilepsie (en ADHD) en heeft het dezelfde effecten als bij kinderen zonder epilepsie. Toch is in de bijsluiters van methylfenidaat terecht blijven staan dat voorzichtigheid is geboden bij epilepsie. Er wordt daarbij gewezen op onderzoeken waarin een aanvalstoename is waargenomen die mogelijk met de methylfenidaat samenhangt. Mijn ervaring is dat het terecht is er op bedacht te zijn dat methylfenidaat dosisgerelateerd aanvallen tot gevolg kan hebben of opeens hele heftige aanvallen kan geven. De effectieve dosis methylfenidaat kan bij kinderen met ADHD sterk uiteenlopen. Met een dubbelblinde placebocontroleerde proefperiode is na te gaan of methylfenidaat effect heeft en welke dosis nodig is. Ook bij kinderen met epilepsie is dit mogelijk door voorzorgen te nemen: als het kind op de fiets naar school gaat pas op school de dosis innemen, direct stoppen als de indruk ontstaat dat de dosis aanvallen veroorzaakt, alleen op

schooldagen gebruiken en alleen bij een redelijke aanvalscontrole meteen twee maal daags doseren.

Bart is 14 jaar en heeft vanaf zijn 6e jaar complex partiële aanvallen. Tevens heeft hij ADHD. Deze doet hem onderpresteren en maakt dat hij te fel reageert als hij gepest wordt. Bart is op anti-epileptica nu al 5 jaar aanvalsvrij en heeft dankzij een gunstig effect van methylfenidaat zijn cijfers kunnen optrekken van VMBO-T naar HAVO-niveau. Hij hoeft zich geen zorgen meer te maken over zijn agressie en kan zich helemaal toeleggen op een beter contact met leeftijdgenoten. Aan de epilepsie en de ADHD herinnert alleen nog zijn medicatie.

Autismespectrumstoornis

Risperidon heeft bij kinderen en jongeren met een autismespectrumstoornis een gunstig effect op driftbuien, agressie, automutilatie, hyperactiviteit en stereotypieën. Het is effectief, ook als er sprake is van een verstandelijke handicap. Er is wel enige kans op een aanvalstoename. Co-medicatie met carbamazepine geeft door enzyminductie (CYP3A4) 30-70% lagere risperidon- (en ook haloperidol) serumspiegels. Soms is dit op te vangen met een hogere dosis risperidon. Een andere oplossing is over te schakelen van carbamazepine naar oxcarbamazepine, dat dit effect nauwelijks heeft.

Sandra is 9 jaar. Ze heeft vanaf haar 3^e jaar atypische absences en sinds 2 jaar tonisch clonische aanvallen. Haar te vrije contactname, psychotische angsten, bizarre gedrag, stemmingswisselingen en dwangmatigheden deden ons kortgeleden de diagnose 'Multiple Complex Developmental Disorder' stellen. Met een lage dosis risperidon heeft ze haar angst nu onder controle, is ze vrolijker en niet meer zo onredelijk en prikkelbaar. Ze kletst je nog steeds de oren van het hoofd, maar verliest zich niet meer zo sterk in haar fantasie. Ze is thuis en op school goed hanteerbaar geworden.

Conclusie

Om bij kinderen met epilepsie medicatie voor probleemgedrag juist te indiceren, is het nodig het aandeel van neurologische, psychologische en omgevingsinvloeden goed te taxeren en te weten wat langs ieder van die drie wegen bij een kind te bereiken is. Dit vereist samenwerking met de jeugd-GGZ op voorwaarde dat men daar goed thuis is in de epilepsie en neuropathologie van deze kinderen.

Jan is een 8-jarige jongen met autisme en met tonisch clonische aanvallen op basis van een symptomatische epilepsie. Nu hij zo moeilijk te sturen is en zijn concentratie hem erg in de weg zit, gaan we na wat methylfenidaat bij hem doet. We geven 4 weken iedere week een andere dosis, dubbelblind en placebogecontroleerd (10, 15, 20 mg of placebo). De 1^e week viel op dat Jan druk praatte, niet los kon komen van wat hem bezig hield, en sneller boos was. De 2^e week gebeurde er niets. De 3^e week viel na de eerste dosis op dat Jan honderd maal hetzelfde zei. Hij bleef de hele dag psychotisch angstig, zag bleek, kwam tot niets en kreeg die avond bij het in slaap vallen een aanval. We besloten de 4^e week niet af te wachten, ontdekten door het verbreken van de code dat Jan de 3^e week 20 mg kreeg (en de 1^e week 10 mg en 2^e week placebo) en hielden de methylfenidaat verder voor gezien.

Referenties

1. Tuchman R, Rapin I. Epilepsy in autism. *The Lancet Neurology* 2002; 1: 352-358.
2. Davies S, Heyman I, Goodman R. A population survey of mental health problems in children with epilepsy. *Dev Med Child Neurol* 2003; 45: 292-295.

Voetnoten

- 1 Attention Deficit Hyperactivity Disorder (aandachtstekorthyperactiviteitsstoornis)
- 2 Onder het autistisch spectrum vallen de autistische stoornis, het syndroom van Asperger, het Rett-syndroom, de desintegratieve stoornis van de kinderleeftijd en de pervasieve ontwikkelingsstoornis niet anders omschreven (waaronder ook valt de Multiple Complex Developmental Disorder)
- 3 Informatie over andere medicatie bij kinderen met epilepsie en ADHD of autisme is te vinden op de website van de Liga. Ook een uitgebreide literatuurlijst is daar te vinden.

31 maart 2006

8th annual international clinical symposium Kempenhaeghe
Locatie: Kempenhaeghe, Heeze
Informatie: www.kempenhaeghe.nl

5-8 april 2006

38th International Danube Symposium for Neurological Sciences and Continuing Education, including the Teaching Course "Modern Trends in Epilepsy".
Locatie: Brno, Tsjechië
Informatie: www.ta-service.cz/danube/

10-14 mei 2006

1st East Mediterranean Epilepsy Congress
Locatie: Sharm El – Sheikh, Egypte
Informatie: www.epilepsysharm2006.com

17-19 mei 2006

Symposium: Development of the human nervous system
Locatie: Parkhotel Doorwerth, Arnhem
Informatie: www.neurofederatie.nl

6-9 juni 2006

5th Dutch Endo-Neuro-Psycho meeting
Locatie: Doorwerth NL
Informatie: www.enpmeeting.nl/enp/enp2006

8 juni 2006

5th Dutch Endo-Neuro-Psycho meeting
SWO session: Hippocampal plasticity in epilepsy
Locatie: Parkhotel Doorwerth
Informatie: www.enpmeeting.nl/enp/enp2006

11-16 June 2006

10th International Child Neurology Congress
Locatie: Montreal, Canada
Informatie: www.icnc2006.com

2-6 juli 2006

7th European Congress on Epileptology
Locatie: Helsinki, Finland
Informatie: www.epilepsyhelsinki2006.org

8-12 juli 2006

5th Forum of European Neuroscience
Locatie: Wenen, Oostenrijk
Informatie: fens2006.neurosciences.asso.fr

27-30 juli 2006

6th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Locatie: Kuala Lumpur, Indonesia
Informatie: www.epilepsybali2006.org

02-05 augustus 2006

10th European Conference on Epilepsy and Society
Locatie: Kopenhagen, Denemarken
Informatie: www.epilepsyandsociety.org

06-09 september 2006

4th Latin American Epilepsy Congress
Locatie: Guatemala
Informatie: www.epilepsyguatemala2006.org

10-14 september 2006

8th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs
Locatie: Eilat, Israel
Informatie: www.eilat-aeds.com

20-22 september 2006

Annual Scientific Meeting ILAE UK
Locatie: Newcastle, Engeland
Informatie: www.ilae-uk.org.uk/ASM.html

03-05 november 2006

Current Trends in Epilepsy: An International Symposium by AIIMS
Locatie: New Delhi, India
Informatie: www.aiims.edu/aiims/events/Neurology/current-trends.htm

24 november 2006

Nederlandse Hoofdpijn Vereniging: Migraine and Epilepsy: Differences & Similarities
Locatie: Naarden
Informatie: jcarpay@gooi-noord.nl

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

