

Agenda

2-5 juli 2004

3rd Latin American Epilepsy Congress
Locatie: Mexico City
Informatie: www.epilepsiamexico2004.org

11-21 juli 2004

Venice Epilepsy Summer School
Locatie: San Servolo, Venetië
Informatie: www.ilae-epilepsy.org

11-21 juli 2004

Epilepsy in Children: Neurobiological, Clinical and Therapeutic Approach
Locatie: San Servolo, Venetië, Italië
Informatie: www.epilepsy-academy.org

28-31 augustus 2004

5th Asian and Oceanian Congress
Locatie: Bangkok, Thailand
Informatie: www.epilepsybangkok2004.org

04-07 september 2004

8th Congress of the European Federation of Neurological Societies
Locatie: Parijs
Informatie: www.kenes.com/efns2004

13 - 15 september 2004

Bijscholing effectieve aanvaldiagnostiek
Locatie: UMC Utrecht
Informatie: www.opleidingscentrumumcutrecht.nl

1 oktober 2004

Symposium 'Function Localisation in Brain Surgery'
Locatie: UMC Utrecht
Informatie: www.umcutrecht.nl

7-10 oktober 2004

IV Congress Latin American of Neurophysiology of IFCN
Locatie: Santiago, Chili
Informatie: www.sochineurofisiol.cl

21 - 23 oktober 2004

Beijing International Epilepsy Conference
Locatie: Beijing, China
Informatie: www.epiforum.com

18-20 november 2004

8th Mediterranean Epilepsy Meeting
Locatie: Marrakesh, Marokko
Informatie: www.epimed2004.ma

3 - 8 december 2004

58th Annual meeting American Epilepsy Society
Locatie: New Orleans (US)
Informatie: www.aesnet.org

22-26 juni 2005

16th International Bethel-Cleveland Clinic Epilepsy Symposium
Locatie: Bielefeld, Germany
Informatie: www.bethel-cleveland-epilepsy-symposium.de

28 augustus - 1 september 2005

26th International Epilepsy Congress
Locatie: Parijs
Informatie: www.epilepsyparis2005.org

14-17 september 2005

6th EPNS Congress
Locatie: Göteborg, Zweden
Informatie: www.congrex.se/epns2005

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

sanofi~synthelabo



Epilepsie

Periodiek voor professionals

Jaargang
nummer

2 | 2
juni
2004

Actueel

- Gebruik van het a-cellulaire kinkhoestvaccin tot begin 2005 | 3
- SUDEP: aandacht voor zeldzaam, maar dramatisch fenomeen | 4

Casuïstiek

- CSWS-syndroom: een pleidooi voor intensieve epilepsiezorg | 8

Wetenschappelijk onderzoek

- Genetica van epilepsie: van onderzoek naar klinische toepassing | 11
- Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie: een complex genotype | 12
- Onderdiagnose van het syndroom van Unverricht-Lundborg | 13
- Onderzoek naar moleculaire pathogenese van tubereuze sclerose | 15
- Genetische associatiestudies in epilepsieonderzoek | 17

Proefschriftbesprekingen

- De rol van ionstromen in hippocampusneuronen | 20
- Nijmeegse ratten in onderzoek naar absence epilepsie | 21

Strategische samenwerking

- Samenwerking tussen tweede en derde lijn | 23
- Rotterdam heeft het! | 24

Ingezonden berichten

| 26

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.

Netwerk

De werkgroep Multidisciplinaire 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
Tineke van Rijn
Willy Renier
Theo Suurmeijer
Steven de Froe
Boudewijn Gunning
Joke van den Boogaard
Natascha den Hartog/Frederique Koning, bladmanager

Redactieraad:

Willem Alpherts, Johan Arends, Paul Boon, Peter Edelbroek, Paul Eling, Theo Heisen, Marc Hendriks, Govert Hoogland, Geert-Jan Huiskamp, Joost Jonkman, Marc de Krom, Quinten Leyten, Marian Majoie, Marion van Ool, Theo Rentmeester, Geert Thoonen, Rob Voskuyl

Aan dit nummer werkten verder mee:

Edward Bertram, Chantal Depondt, Cees van Donselaar, Gerrit-Jan de Haan, Dicky Halley, Bobby Koeleman, Dick Lindhout, Gilles van Luijtelaar, Mark Nellist, Hans Rümke, Francis Tan, Alma Weber

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerpers, Utrecht

Lithografie en drukwerk:
PlantijnCasparie, Utrecht

'Epilepsie' verschijnt vier maal per jaar en wordt toegezonden aan iedereen die lid is van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Eén nummer daarvan is een jaarlijks themanummer, dat tevens wordt toegezonden aan neurologen in Nederland en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 22,70 per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 10,00.

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 onder auteursnaam opgenomen bijdragen.

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

Vaak begint een voorwoord als volgt: "Voor u ligt het speciale nummer, etc.", alsof zo'n nummer er min of meer vanzelf is gekomen. Ik kan u verzekeren dat dit niet het geval is. We hebben ons voor dit nummer speciaal ingespannen, met als resultaat een grote diversiteit aan actuele onderwerpen die, naar zal blijken, hoogst relevant zijn voor de klinische praktijk. Zo zijn onderwerpen ontleend aan het 'Epilepsy and Sleep Update' symposium Kempenhaeghe, waaronder een actuele bijdrage over SUDEP, een verslag van wetenschappelijk onderzoek naar de genetische aspecten van epilepsie en een presentatie van een casus, die raakt aan het grensvlak van epilepsie en slaap(problemen). Verder aandacht voor het DKTP-versus DaKTP-vaccin in relatie tot epilepsie en alles over samenwerking in de regio Rijnmond.

Wij wensen u veel leesplezier en staan open voor uw reactie.

Pauly Ossenblok
OssenblokP@kempenhaeghe.nl

Door: Hans Rümke, kinderarts-epidemioloog, Vaxinostics B.V., Center for Vaccine Studies of Erasmus University MC, Rotterdam en Boudewijn Gunning, neuroloog, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze

Gebruik van het a-cellulaire kinkhoestvaccin tot begin 2005

De kans op een koortsstuij is met het huidige cellulaire kinkhoestvaccin groter dan met a-cellulaire vaccins. De minister van VWS heeft besloten begin 2005 over te stappen op het a-cellulaire vaccin. Wij bevelen aan nu al het a-cellulaire vaccin toe te passen indien de kans groot lijkt dat met koorts een koortsstuij zal optreden, die complicaties kan geven of het beloop van de ziekte nadelig kan beïnvloeden. Gezien de kans op kinkhoest bij met name jonge zuigelingen is het raadzaam het inenten niet uit te stellen.

Advies Gezondheidsraad

Begin 2005 komt het a-cellulaire kinkhoestvaccin beschikbaar. Zo heeft Minister Hoogervorst bepaald nadat de Gezondheidsraad (1) hem begin april adviseerde zo spoedig mogelijk over te gaan van het Nederlandse cellulaire DKTP-vaccin op het in het buitenland geproduceerd a-cellulair DaKTP-vaccin. De Gezondheidsraad had voor haar advies twee argumenten. De frequentie van zeer belastende bijwerkingen – koortsstuij, collaps, aanhoudend schreeuwend huilen – is bij gebruik van het a-cellulaire vaccin lager dan bij gebruik van het cellulaire vaccin. De kans op een koortsstuij is met het cellulaire vaccin 0.06% (6 op 10.000 kinderen), met het a-cellulaire vaccin 70-80% lager (even groot als de kans bij gebruik van placebo). Ook is de werkzaamheid van het Nederlandse vaccin niet optimaal en wordt kinderen mogelijk betere bescherming geboden met het a-cellulaire vaccin. De vraag is welke kinderen met epilepsie -of familiale aanleg hiervoor- nu al beter met het a-cellulaire vaccin kunnen worden ingeënt. Het gaat om de DKTP-vaccinaties met 2, 3, 4 en 11 maanden.

Nog nooit een koortsstuij gehad

Koortsstuipen doen zich in de meeste gevallen voor op een leeftijd dat de DKTP-vaccinaties al hebben plaatsgevonden, tussen de 16 en 23 maanden. Na een koortsstuij is de kans op een niet-geprovoceerd insult ca. 9%. Althans als er sprake is van de volgende drie risicofactoren: een voorafgaand aan de koortsstuij gestoord verlopende ontwikkeling, familiale aanleg (in de eerste graad) voor epilepsie of wanneer het een gecompliceerde koortsstuij betreft. Is geen sprake van deze risicofactoren,

dan is de kans ca. 2%. Er zijn geen aanwijzingen dat recidiverende eenvoudige koortsstuipen structurele schade geven aan het zenuwstelsel, tot de dood kunnen leiden of leerproblemen veroorzaken (2). Hoewel er risicofactoren bekend zijn voor het krijgen van een koortsstuij (bijvoorbeeld een positieve familieanamnese voor koortsstuipen), lijkt er gezien de gunstige prognose bij koortsstuipen geen reden om kinderen die nog nooit een koortsstuij hebben gehad, maar bij wie wel sprake is van genoemde risicofactoren, nu al het a-cellulaire vaccin te adviseren.

Een koortsstuij gehad of epilepsie

Hoewel het a-cellulaire vaccin veel minder vaak aanleiding geeft tot een koortsstuij dan het cellulaire, levert het verschil – gezien de kleine kans op een koortsstuij en de geringe kans op schade door een koortsstuij – geen richtlijn op, hoe te handelen in het individuele geval. Een beloop met recidiverende koortsstuipen is in verband gebracht met een gen dat aanleiding geeft tot het GEFS+ syndroom (syndrome of generalized epilepsy with febrile seizures plus). Uit door de Gezondheidsraad geciteerd onderzoek blijkt voorts, dat er vlak na de vaccinatie met DKTP+Hib sprake is van een toename in de kans op het optreden van een aanval die later de eerste uiting van het syndroom van West blijkt te zijn. Het kind had anders ook het syndroom van West ontwikkeld, maar nu iets eerder. Met betrekking tot de vraag welke zuigelingen nu al beter het a-cellulaire kinkhoestvaccin kunnen krijgen, lijkt een individuele afweging op zijn plaats. Blijkt sprake van recidiverende langdurige a-typische koortsstuipen, lijkt

sprake van een beginnend syndroom van West of is sprake geweest van een gecompliceerde koortsstuip bij een kind met een neurologisch belaste anamnese, dan zijn dit voorbeelden van situaties waarin vaccinatie met het a-cellulaire vaccin verdedigbaar lijkt. Over het algemeen zou men vaccinatie met het a-cellulaire vaccin kunnen aanraden bij kinderen bij wie er reden is aan te nemen dat met koorts gemakkelijk een koortsstuip zal optreden en deze koortsstuip complicaties zal geven of het beloop van de ziekte nadelig zal beïnvloeden. Doorgaans zal het moeilijk zijn harde argumenten op tafel te brengen.

Vaccineren niet uitstellen!

Sinds 1996 is het aantal gevallen van kinkhoest in Nederland toegenomen, hoewel vrijwel alle kinderen tegen deze ziekte worden ingeënt. Aannemelijk is dat in Nederland de kinkhoestbacterie zodanig is veranderd, dat het huidige vaccin veel minder effectief is geworden. Er is veel schade gedaan aan de reputatie van het huidige vaccin en er zal weinig animo zijn om kinderen nog het oude DKTP-vaccin te geven. Er zullen ouders zijn die willen wachten met het laten inenten van hun kinderen tot het moment dat het a-cellulaire vaccin beschikbaar is. Dit kan riskant zijn, omdat met name jonge zuigelingen gevoelig zijn voor kinkhoest en hierbij de meeste kans op complicaties hebben (3). Wanneer veel jonge kinderen

verlaat gevaccineerd worden, kan intussen de incidentie van kinkhoest in die leeftijdsgroep stijgen. Daarom adviseer ik (HR) met klem de vaccinaties niet uit te stellen en te starten op de leeftijd van 2 maanden met het dan beschikbare vaccin. Wie beslist geen DKTP-vaccin wil hebben, kan een a-cellulair vaccin uit het buitenland, eventueel via de Internationale Apotheek te Venlo, bestellen. Niet vaccineren tegen kinkhoest is de slechtste optie. Het DTP-vaccin, dat aan oudere kinderen en volwassenen wordt gegeven, is onvoldoende sterk en dus niet geschikt om zuigelingen te immuniseren. Ook uitstel van vaccinatie tot een a-cellulair vaccin beschikbaar is, is ongewenst.

Referenties

1. Gezondheidsraad. Vaccinatie tegen kinkhoest. Den Haag: Gezondheidsraad, 2004.
2. Baumann RJ, Duffner PK. Treatment of children with simple febrile seizures: the AAP practice parameter. *American Academy of Pediatrics. Pediatric Neurology*, 2000;23, 11-17.
3. Rümke HC, Visser HKA. Vaccinaties op de kinderleeftijd anno 2004. I. Effectiviteit en acceptatie van het Rijksvaccinatieprogramma. II. Echte en vermeende bijwerkingen. *Nederlands Tijdschrift voor Geneeskunde*, 2004;148, 356-371.

Door: Steven de Froe, neuroloog, Stichting Hans Berger Kliniek, Breda en Francis Tan, hoofd behandeling langverblijf, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze

SUDEP: aandacht voor zeldzaam, maar dramatisch fenomeen

De mortaliteit bij mensen met epilepsie is zo'n twee tot drie keer groter dan bij de algemene bevolking. Een groot deel van deze relatief hoge mortaliteit is te wijten aan de onderliggende aandoening (bijvoorbeeld hersentumor). Er is echter ook een groep patiënten die plotseling overlijdt, zonder dat er een duidelijke verklaring is. Het gaat hier om 'Sudden Unexpected Death in Epilepsy', afgekort SUDEP. Dat de doodsoorzaak niet onmiddellijk duidelijk is, is zeer moeilijk te begrijpen voor de familie, maar ook voor de hulpverleners.

Wanneer spreken we van SUDEP? De definitie die nu algemeen gebruikt wordt is: Een plotselinge onverwachte, niet traumatische, niet-verdrinkingsdood, bij iemand

met epilepsie, waar men al dan niet getuige van is geweest, mét of zonder aanwijzingen voor een door-gemaakte aanval, maar zonder voorafgaande status

epilepticus, en waarbij bij autopsie geen doodsoorzaak is gevonden. Dat betekent dat er een autopsie nodig is om de diagnose SUDEP met zekerheid te stellen en die wordt in Nederland lang niet altijd gedaan. Men kan een onderscheid maken naar definitieve, waarschijnlijke en mogelijke SUDEP. Bij definitieve SUDEP is autopsie verricht en kan het postmortale onderzoek geen oorzaak voor het overlijden aantonen. Bij waarschijnlijke SUDEP is er geen autopsie verricht en bij mogelijke SUDEP zijn er onvoldoende gegevens over de omstandigheden bij het overlijden.

Epidemiologie

Het voorkomen van SUDEP is sterk afhankelijk van de bevolkingsgroep die men bestudeert. Het enige grote bevolkingsonderzoek, dat tot nu toe gedaan is, schat het risico op ongeveer 0.035 % van alle epilepsiepatiënten per jaar. Alhoewel dit niet veel lijkt – één overlijden op circa 3000 patiënten per jaar - is de kans op plotseling overlijden vele malen verhoogd ten opzichte van de normale bevolking. Dit wordt uitgedrukt in een cijfer, de SMR (standardized mortality ratio), die voor SUDEP bijna 24 is. Met andere woorden, de kans op onverwacht overlijden is in vergelijking met de normale bevolking 24 maal verhoogd. Naarmate de epilepsie van de patiënten in de onderzoeksgroep ernstiger is, lijkt SUDEP meer voor te komen. Bij geselecteerde groepen met ernstige epilepsie zijn die getallen hoger en lopen ze op tot rond de 5 per 1000 patiëntjaren. Een neuroloog met een bestand van 200 patiënten met ernstige epilepsie maakt dus gemiddeld één keer per jaar een SUDEP mee. Er zijn inmiddels talloze risicofactoren onderzocht met betrekking tot SUDEP, zoals persoonsgebonden kenmerken van de patiënt, de rol van anti-epileptica en de relatie met aanvallen. De leeftijd waarop SUDEP optreedt, is gewoonlijk tussen de 20 en 40 jaar. Wanneer de epilepsie op jeugdige leeftijd begint, neemt de kans op SUDEP aanzienlijk toe, vergeleken met patiënten bij wie de epilepsie boven de leeftijd van 45 jaar begint. Waarschijnlijk is het geslacht geen risicofactor. Ondanks aanvankelijke veronderstellingen dat bepaalde anti-epileptica samenhangen met een verhoogd risico is dit nooit ondubbelzinnig aangetoond. Er is mogelijk wel een toegenomen risico bij het veranderen van anti-epileptica. In principe is het verstandig om abrupte medicijnveranderingen te vermijden. De ernst van de epilepsie is daarentegen een zeer sterke risicofactor. Patiënten met nul tot twee aanvallen per jaar hebben geen verhoogd risico. Wanneer de frequentie van de aanvallen toeneemt tot over de vijftig per jaar is het risico tien tot vijftien keer zo groot als bij controle-

patiënten. Ook is het aanvalstype van belang. Waarschijnlijk gaan absences met weinig risico gepaard en mogelijk lopen patiënten met een myoclonus epilepsie het grootste risico.

Pathofysiologisch mechanismen

SUDEP treedt veelal op vlak nadat de aanval zich heeft voorgedaan. Vaak worden patiënten gevonden in bed, met doorgewoeld beddengoed, soms met incontinentie, soms met tongbeet, soms met het lichaam gedeeltelijk hangend uit het bed. Ook in het beperkte aantal situaties dat er getuigen waren van SUDEP, kon bevestigd worden dat de SUDEP optrad in aansluiting op een epileptische aanval. Er zijn twee mechanismen die verantwoordelijk worden gehouden voor het ontstaan van SUDEP. Beide houden een centrale stoornis in.

1. Aanvallen kunnen een apneu tot gevolg hebben, doordat ze de autonome controle van de ademhaling verstoren. Dit leidt tot een plotselinge afwijking in zuurstof- en CO₂-concentraties. De bloeddruk stijgt ook plotseling, hetgeen kan leiden tot acuut longoedeem en fataal hartfalen. Bij een diermodel (schaap) zijn deze gebeurtenissen gereproduceerd. Bij patiënten die overlijden aan SUDEP is longoedeem gevonden in vele, maar niet alle, gevallen waarbij autopsie was verricht. Dit longoedeem is meestal gering en is onvoldoende verklaring voor het overlijden.
2. De aanvallen kunnen ook een fatale aritmie veroorzaken, wederom door centrale autonome invloed op het hart. Ernstige bradycardieën en ook tachycardieën zijn vastgesteld bij epileptische aanvallen. Aritmie zal in een aantal gevallen de dood kunnen verklaren bij het begin van een aanval of wanneer er geen longoedeem bij een autopsie werd gevonden.

Klinische betekenis

Hoewel er dus nog onvoldoende bewijs is voor een aantal zaken worden de volgende strategieën voor de preventie van SUDEP geadviseerd:

1. Aanvalspreventie, met name de gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen. Dit kan worden bereikt door een actief behandelbeleid, dat bestaat uit: anti-epileptica beleid, het vermijden van uitlokkende factoren en het tijdig denken aan de mogelijkheid van epilepsiechirurgie.
2. Als er bij een patiënt tekenen zijn van post-ictale hyperventilatie, hartritme- of ademhalingstoornissen, is het noodzakelijk dat direct hulp bij aanvallen beschikbaar is. Dit kan alleen worden bereikt met een adequate supervisie, hetgeen natuurlijk betekenis heeft voor de afhankelijkheid van patiënten. Overigens is aanwezigheid van hulpverlening in een situatie van dreigende

SUDEP helaas geen garantie, dat het leven van de patiënt gered kan worden.

3. Vermijd abrupte veranderingen in anti-epileptica. Stop een behandeling met nieuwe medicatie snel, wanneer de aanvallen veranderen. Niet alleen wanneer de aanvalsfrequentie toeneemt, maar ook wanneer de post-ictale fase langer en heftiger is geworden.

Strategie voor preventie

Het zijn de nabestaanden van patiënten met SUDEP geweest (met name in Engeland 'Epilepsy bereaved') die onderzoek naar SUDEP hebben bevorderd. Ook in Nederland is er een speciale groep binnen de Epilepsie Vereniging Nederland, die onderzoek naar preventie stimuleert. Een belangrijke uitdaging ligt in het zoeken naar een goede strategie voor preventie. Europese centra voor epilepsie – verenigd in de EAoEC (European Association of Epilepsy Centers) - zijn bezig richtlijnen rondom SUDEP te formuleren. Zo wordt er gewerkt aan richtlijnen over voorlichting aan patiënten, aan adviezen over verschillende niveaus van bewaking en observatie in (epilepsie)centra, over de zin en onzin van verschillende sensoren/ alarmen, slaaphouding (buikligging), het gebruik van 'medische' kussens en het standaard verrichten van autopsie. Verwacht wordt, dat deze richtlijnen in 2005 gepubliceerd gaan worden. Ook wordt gedacht aan het oprichten van een Europese databank voor SUDEP in epilepsiecentra.

Tenslotte

SUDEP is een dramatische gebeurtenis. Familieleden die achterblijven, zijn verdrietig en onthutst, soms zelfs boos. Hulpverleners vragen zich af of het overlijden te voorzien was geweest, of preventie mogelijk was geweest. Soms is er een vervelende nasleep, omdat een niet-natuurlijk overlijden niet uitgesloten kan worden en de gemeentelijke lijkschouwer en technische recherche ingeschakeld moeten worden. In veel gevallen blijven de achterblijvers met een kater achter, omdat de oorzaak van het overlijden onopgehelderd blijft. Hieruit blijkt dat bekendheid met SUDEP bij de neurologen, maar ook bij de kinderartsen en huisartsen van groot belang is. Autopsie zal veel vaker moeten gebeuren, zeker bij jonge patiënten met het vermoeden van SUDEP. Verder is nader onderzoek naar de risico's van SUDEP van groot belang.

Literatuur

- Ficker DM, So EL, Shen WK, Annegers JF, O'Brien PC, Cascino GD, Belau PG. Population based study of the incidence of sudden unexplained death in epilepsy. *Neurology* 1998; 51:1270-4.
- Nilsson L, Bergman U, Diwan V, Farahmand BY, Persson PG, Tomson T. Antiepileptic drug therapy and its management in sudden unexpected death in epilepsy: a case-control study. *Epilepsia* 2001; 42:667-73
- Opeskin K, Berkovic SF. Risk factors for sudden unexpected death in epilepsy: a controlled prospective study based on coroners cases. *Seizure* 2003; 12:456-64.
- Nashef L and Langan Y, Sudden Death in Epilepsy. In: *The treatment of Epilepsy*. Simon Sharvon et al. (ed.), second edition 2004; Blackwell Science.

Epilepsie:
soms ben je er
even niet bij

 **Nationaal Epilepsie Fonds**
De Macht van het Kleine

Word donateur • giro 222111

1 op de 150 mensen heeft epilepsie. Soms zijn zij 'er even niet bij'. Er vallen gaten in hun leven. Het Nationaal Epilepsie Fonds helpt deze mensen. Helpt u mee? Er is nog zoveel te doen.

Vragen over epilepsie? 0900 – 821 24 11

(€ 0,10 per minuut)

Postbus 270 • 3990 GB Houten • www.epilepsie.nl



De solocarrière van Topamax



Meer succes op eigen kracht.

Monotherapie: 100 mg/dag

 **TOPAMAX**
topiramaat

Het CSWS-syndroom: een pleidooi voor intensieve epilepsiezorg

De casus

Een jongen van 8 jaar gaat sinds de tweede helft van het schooljaar van groep 3 steeds slechter functioneren. Hij begrijpt de lesstof niet meer voldoende, vergeet veel en verandert gedragsmatig. Hij was al een wat opmerkelijk kind dat ouwelijk overkwam en op zichzelf speelde. Sinds een aantal maanden trekt hij zich meer in zichzelf terug, slaapt later in en 's nachts heeft hij mogelijk nachtmerries.

Verplaatsing binnen het speciaal onderwijs baat niet en pediatriesch onderzoek levert niets op. De neuroloog vindt in het routine-EEG enkelvoudige bilateraal synchrone piekgolfcomplexen met een duur tot 3 seconden. Wegens vermoeden van absence epilepsie wordt valproaat voorgeschreven. De mentale conditie verslechtert verder; plaatsing op het ZMLK-onderwijs lukt niet meer. Het kind is steeds moeilijker te sturen en vertoont gevaarlijk hyperactief en impulsief gedrag. De diagnose wordt op een aan autisme verwante stoornis gesteld. De psycholoog die de moeder begeleidt adviseert behandeling in een epilepsiecentrum. In die tijd krijgt de jongen 's morgens in bed tweemaal een kortdurende tonisch-clonische aanval.

Tijdens de opname blijkt dat het kind slechts zijn impulsen volgt. Hij grijpt alles beet wat hij ziet, heeft vraatzucht, spreekt monotoon enkele standaardzinnen, heeft dwangmatige kenmerken (zoals vele malen per uur moeten plassen) en kan alleen worden bezig gehouden met een speciale tekenfilm en door rondjes te lopen door het gebouw.

Bij neurologisch onderzoek vallen een robotachtige hypertone houding en bewegingspatroon op. Het 24-uur ambulant EEG laat overdag zeer veel bilateraal synchrone piekgolfcomplexen zien, die in de slaap toenemen tot een continu patroon behalve tijdens REM-slaap. Hij krijgt eenmaal een kortdurende tonisch-clonische aanval tijdens dit onderzoek. Neuroimaging, neurometabool en chromosomaal onderzoek is niet afwijkend.

Herstel

De diagnose is 'Epilepsy with Continuous Spike and Waves during Slow Wave Sleep' (CSWS). Valproaat wordt verhoogd tot 30mg/kg en clobazam 30 mg/d toegevoegd. Hierop is een lichte afname van de afwijkingen in het EEG tijdens waak te zien, maar het nachtelijke beeld verbetert niet. Na 4 dagen wordt lamotrigine bijgegeven. Een week later wordt gestart met prednison 2 mg/kg. Binnen een maand na de start van prednison is het EEG tijdens slaap aanzienlijk verbeterd. Prednison wordt gedurende een jaar gegeven, met als bijwerking een asymptomatisch cataract en verminderde botdensiteit. Er zijn dan af en toe scherpe golven in het EEG tijdens slaap te zien over de linker temporale gebieden. Deze verbetering van het EEG gaat gepaard met een verbetering van het gedrag en de slaap.

Naast de medicamenteuze behandeling wordt een prikkelarme veilige omgeving geboden met één op één begeleiding en duidelijke dagstructuur. Zijn moeder wordt actief bij de behandeling betrokken en verblijft enkele dagen per week bij de jongen in de kliniek. Na 8 maanden kan hij weer naar huis. Het patiëntje was toen 9,6 jaar. Het EEG is volledig schoon op 12 jarige leeftijd. De cognitieve verbetering zet door tot zijn 15^e jaar, al blijven er lichte geheugenklachten bestaan. Op die leeftijd leert hij op hoog ZMLK-niveau en is hij wat betreft zijn dagelijkse activiteiten volledig zelfstandig. Hij is in de omgang een vlotsprekende jongen met wat dwangmatige trekken, die goed zijn te corrigeren.

Het CSWS-syndroom

Het CSWS-syndroom is een van de maligne kinderepilepsie syndromen met als hoofdkenmerk een elektrische status epilepticus in slaap (ESES). Andere syndromen die gepaard gaan met ESES zijn het Landau-Kleffner Syndroom en benigne kinderepilepsie met rolandische of centro-temporale pieken. Het CSWS-syndroom is een deels omkeerbaar leeftijdgebonden

kinderepilepsie syndroom met de volgende hoofdkenmerken:

1. EEG met continue piekgolfcomplexen (85%) in diepe slaap.
2. Meerdere soorten aanvallen.
3. Een knik in de ontwikkeling.

De aanvallen treden op tussen 1 en 10 jaar met een piek rond 4/5 jaar. Het volledige CSWS-syndroom wordt 1 tot 2 jaar na de eerste aanvallen zichtbaar. Er is een piek rond het 8^e jaar. De prevalentie wordt geschat op 0,5% van de kinderen met epilepsie. Bij 35% worden preëxistente neurologische afwijkingen gevonden.

Het CSWS-syndroom kent 3 stadia:

- Een periode met focale en ook bilaterale gegeneraliseerde ontladingen, niet-frequente nachtelijke aanvallen, vaak hemicloneïën, die kunnen overgaan in een status epilepticus.
- Circa 1 tot 2 jaar later neemt de aanvalsfrequentie toe met, (a)typische, soms myoclonie absences, atone of clonische aanvallen, oro-faciale aanvallen en generaliseerde tonisch-clonische aanvallen. Meer op de voorgrond staat de soms dramatische knik in de ontwikkeling met neuropsychologische uitval en gedragsveranderingen, die indien onbehandeld een sombere prognose opleveren.
- Na een periode van 2 tot 7 jaar, soms eerder, treedt herstel op, zowel cognitief als gedragsmatig en normaliseert het EEG. Het neuropsychologische herstel is zelden volledig.

Verder wordt het CSWS-syndroom gekenmerkt door een globale niet-specifieke achteruitgang van het intelligentieniveau, achteruitgang van de taalfuncties, temporo-spatiele oriëntatie en geheugen, gedragsproblemen met een verminderde aandachtsspanne, hyperkinesie, agressiviteit en psychotische decompensatie. Het verval van sociale vaardigheden gaat niet gepaard met verval van linguïstische vaardigheden (wel de prosodie), zodat niet gesproken mag worden van een typische autistische regressie. De globale deterioratie correspondeert met een toename van focale epileptische ontladingen in het EEG, die generaliseren en naar frontaal spreiden. De herstelfase begint met een verbetering van het gedrag. De geheugenfuncties herstellen ook na normalisering van het EEG niet volledig. CSWS lijkt een 'rijpingsepilepsie'. Het beeld komt altijd tot rust in de puberteit.

Therapeutische regimes

Valproaat in combinatie met benzodiazepinen wordt als eerste keuze beschouwd. Lamotrigine, topiramaat en levetiracetam kunnen effectief zijn, evenals ethosuxemide

en sulthiame. Fenobarbital, fenytoïne en carbamazepine zijn gecontraïndiceerd.

ACTH-, hydrocortison- of prednisonbehandeling is geïndiceerd bij falen van bovengenoemde medicatie of als het kind bij de eerste presentatie al een ernstig CSWS-syndroom toont. Intraveneuze immunoglobulinetherapie of subpiale transectie behoren tot de therapeutische mogelijkheden.

Een snelle en adequate behandeling is belangrijk; immers, hoe langer de status epilepticus in de slaap blijft bestaan, hoe meer cognitieve deterioratie en hoe langer en onvollediger de herstelfase. Monitoren van de behandeling vindt bij voorkeur plaats door middel van 24-uurs EEG's.

Waarom werd de diagnose CSWS zo laat gesteld?

In de anamnese werden geen epileptische aanvallen vermeld, maar wel verandering in het slaappatroon en nachtmerries. Er is geen slaapdeprivatie EEG of een 24-uurs EEG gemaakt. Later zijn de gevonden epileptische afwijkingen in het EEG niet nader geanalyseerd. Gedacht werd aan een epileptiform EEG bij een jongen met een aan autisme verwante stoornis. Pas toen door de moeder aanvallen in de slaap werden gemeld en de gezinssituatie onhoudbaar was geworden, werd contact gezocht met een epilepsiecentrum.

Welke zorg is nodig voor dit soort kinderen?

Ernstige gedragsproblematiek maakt plaatsing moeilijk. Vroege herkenning kan escalatie voorkomen, zodat het kind thuis kan blijven tijdens de behandeling, en geeft een gunstigere prognose. Daarom wordt aandacht voor het bestaan van het CSWS-syndroom gevraagd bij (kinder)neurologen, kinderartsen, kinderpsychiaters en artsen verbonden aan instellingen voor verstandelijk gehandicapten. Bij een knik in de ontwikkeling met of zonder duidelijke aanvallen dient een EEG tijdens slaap te worden gemaakt. Bij kinderen met complexe epilepsieproblematiek is zeer intensieve epilepsiezorg noodzakelijk. Daarom moet voor deze kinderen gespecialiseerde opvang mogelijk blijven binnen de epilepsiecentra.

Conclusies

1. Het CSWS-syndroom is een catastrofale kinderepilepsie.
2. Vroege herkenning en behandeling geven een gunstigere prognose.
3. Bij een knik in de ontwikkeling met of zonder duidelijke aanvallen dient een EEG tijdens slaap te worden gemaakt.
4. Zeer intensieve epilepsiezorg is noodzakelijk bij ernstige gevallen.

Genetica van epilepsie: van onderzoek naar klinische toepassing

Hoe belangrijk vindt een tienermeisje haar gewicht?

Kijkt u wel eens MTV of TMF? Tienermeisjes gewicht, dat kan veranderen als gevolg van wel. En die zien dan jonge vrouwen met sommige anti-epileptica.¹² Nu is een beetje onvrede wespentailles en platte buiken. Hét na te volgen ideaalbeeld voor vele tienermeisjes. Ook als ze epilepsie hebben. Bij een epilepsiebehandeling is natuurlijk in eerste instantie een optimale aanvalsreductie van belang. Maar als de epilepsie onder controle is, gaan er andere zaken spelen. Zoals haar gewicht, dat kan veranderen als gevolg van sommige anti-epileptica.¹² Nu is een beetje onvrede wel te overzien, maar het mag niet zo zijn dat eventuele gewichtstoename tot groeiende onzekerheid leidt. Vandaar Lamictal®, dat in de eerste plaats een effectieve behandeling voor epilepsie is, maar daarenboven geen aanleiding tot cosmetische bijwerkingen of gewichtstoename geeft.¹²



LAMICTAL®

Effectieve epilepsiebehandeling met de vrouw in gedachte.

Epilepsie behoort tot de veel voorkomende ziekten bij de mens. Evenals andere frequent voorkomende ziekten, zoals diabetes mellitus en hart- en vaatziekten, wordt epilepsie gekenmerkt door een groot aantal verschillende en complexe oorzaken. Een combinatie van erfelijke factoren en omgevingsinvloeden is in de meeste gevallen verantwoordelijk voor het proces van epileptogenese en het ontstaan van epileptische aanvallen. Deze complexe achtergrond, samen met de ontoegankelijkheid van het menselijke brein voor direct moleculair onderzoek, bemoeilijkt tot voor kort het onderzoek naar de werkelijke moleculaire oorzaken en pathogenetische mechanismen van epilepsie bij de mens. Nieuwe mogelijkheden van klinisch en moleculair genetisch onderzoek hebben hierin grote verandering gebracht. Dit komt mede doordat de verschillende epilepsiebeelden steeds beter van elkaar en van normaal kunnen worden onderscheiden, en door systematische toepassing van neurofysiologisch en (functioneel) beeldvormend onderzoek. Het belang van goed klinisch onderzoek naar de etiologie van epilepsie kan niet genoeg worden onderstreept.

De workshop 'Genetics of Epilepsy' gehouden tijdens het 'Epilepsy and Sleep Update' symposium Kempenhaeghe, waarvan hier verslag wordt gedaan, gaf exemplarisch inzicht in het genetisch onderzoek op het gebied van epilepsie en de resultaten die tot nu toe zijn geboekt. De verschillende bijdragen in deze rubriek laten zien dat de resultaten kunnen leiden tot bruikbare klinische

toepassingen in de diagnostiek, de keuze van de behandeling en natuurlijk de erfelijkheidsvoorlichting aan patiënten en familieleden. Naast zeldzame monogeen overervende vormen van epilepsie komen nu ook de meer frequent voorkomende maar complex overervende vormen van epilepsie in beeld. Het in kaart brengen van het menselijke genoom, nieuwe onderzoeksmethoden en geavanceerde biostatistiek maken het thans in toenemende mate mogelijk ook voor deze ziekten de betrokken genen te lokaliseren en te identificeren. Dit biedt ook nieuwe perspectieven voor farmacotherapie. Therapieresistentie en bijwerkingen van anti-epileptica vormen een belangrijke beperking bij de behandeling. Vaak moet empirisch worden vastgesteld welk middel of welke combinatie van middelen het beste resultaat geeft. Genetische aanlegfactoren voor werking en bijwerking spelen vermoedelijk een belangrijke rol, maar deze kunnen met klassiek familieonderzoek niet of nauwelijks worden onderzocht. Het komt immers maar zelden voor dat familieleden exact dezelfde vorm van epilepsie hebben, ongeveer dezelfde leeftijd hebben en dan ook nog dezelfde medicatie gebruiken. Juist hierin bieden genetische associatiestudies nieuwe perspectieven.

Een ding is zeker, de bijdragen in deze rubriek vormen nog maar het begin van een lange reeks van nieuwe ontdekkingen. Het vormt een boeiende uitdaging de nieuwe inzichten en verworvenheden te vertalen naar betrouwbare toepassingen in de dagelijkse klinische praktijk.

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie: een complex genotype

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie is een frequente vorm van epilepsie met een heterogeen klinisch beeld. Het voorkomen van de verschillende klinische fenotypes in families en zelfs in één patiënt suggereert dat meerdere genetische factoren tezamen het risico op idiopathische gegeneraliseerde epilepsie bepalen, maar afzonderlijk het specifieke klinische fenotype kunnen beïnvloeden.

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie

Idiopathische gegeneraliseerde epilepsie (IGE) is een algemeen voorkomende epilepsie met een populatiefrequentie van ~0.4%. De oorzaak van de epilepsie is onbekend en wordt gekenmerkt door een verspreide ontregeling van de elektrische signalen in de hersenen van de patiënt. Onder de aanduiding IGE vallen verschillende vormen van epilepsie, zoals juveniele myoclonus epilepsie (JME), juveniele absence epilepsie (JAE) en absence epilepsie op kinderleeftijd (Childhood Absence Epilepsy, CAE). Deze verschillende fenotypes kunnen binnen één familie voorkomen en in bepaalde gevallen zelfs in één patiënt. In de meeste families blijkt een bepaald subfenotype IGE te domineren. Zo kunnen we 'typische' JME-families herkennen door het primair voorkomen van JME onder de aangedane familieleden, en 'typische' CAE-families door het primair voorkomen van absences op kinderleeftijd. Zelfs in deze families blijft de overlap van verschillende IGE-fenotypes in de familie en in enkele patiënten bestaan. Deze observatie suggereert dat meerdere factoren een rol kunnen spelen bij het ontstaan en de expressie van het subfenotype IGE.

Genetische factoren

Het is duidelijk dat genetische factoren voor een belangrijke mate de gevoeligheid voor IGE veroorzaken. Ten eerste hebben eerstegraad verwanten van IGE patiënten een 2 tot 4 keer hoger risico op IGE ten opzichte van niet-verwante individuen. Ten tweede zijn er meer monozygote tweelingen (100% genetisch identiek) die beiden IGE hebben dan dizygote tweelingen (50% genetisch identiek) (concordantie voor IGE 76% versus 33%). Tevens is aangetoond dat tweelingen met hetzelfde IGE-subfenotype vaker monozygote tweelingen zijn dan dizygote tweelingen. Deze verhoogde risico's bij genetisch verwante familieleden van IGE-patiënten en het overervingspatroon in families suggereert dat IGE een genetische ziekte is, veroorzaakt door een combinatie van meerdere genetische en

omgevingsfactoren. Internationaal lopen verschillende onderzoeken naar genetische factoren bij IGE (1). Een aantal 'genome screens' hebben verscheidene gekoppelde gebieden in het humane genoom gevonden, dat wil zeggen locaties waar zich met hoge waarschijnlijkheid 'epilepsiegenen' bevinden. Recentelijk is in een van deze gekoppelde gebieden (chromosoom 3q26) een gen gevonden dat in een gedeelte van IGE-families verantwoordelijk lijkt te zijn voor een verhoogd risico op IGE (2). Karakteristiek voor alle gekoppelde chromosomale gebieden is dat koppeling gevonden is in families die specifiek zijn geselecteerd op een IGE-subfenotype. Om tot een onderverdeling te komen van de genetische achtergrond van IGE, is opsplitsing van het IGE-fenotype blijkbaar noodzakelijk.

Onderverdeling IGE-fenotype op basis van EEG

Een aantal studies hebben een koppeling gerapporteerd tussen chromosoom 6p11-12 en IGE in families die gekarakteriseerd werden door JME en EEG-afwijkingen. Het voor JME typische interictale 3.5-6 Hz EEG-patroon is vaak te zien in klinisch niet-aangedane familieleden van JME-patiënten. Deze EEG-afwijking is derhalve een marker die gebruikt kan worden voor onderverdeling van het IGE-fenotype. Ook in een aantal Nederlandse families bleek het JME-fenotype samen te gaan met een EEG-afwijking. Deze observatie ondersteunt de hypothese dat in deze families een genetische factor aanwezig is, die zowel de EEG-afwijkingen teweegbrengt als de gevoeligheid voor JME in deze families verhoogt. Het koppelingsonderzoek liet inderdaad zien dat het JME-fenotype met een EEG-afwijking gekoppeld is aan het eerder gevonden chromosoom 6p11-12 gebied. Het bewijs voor koppeling van dit gebied aan het klinische fenotype JME zonder EEG-afwijking bleek minder te zijn, wat suggereert dat het 6p11-12 gebied een gen bevat dat ook subklinische EEG-afwijkingen teweeg kan brengen (3).

Flitsgevoeligheid als basis onderverdeling

IGE-fenotype

Een tweede voorbeeld van onderverdeling van de complexe genetische achtergrond van IGE is het genetisch onderzoek van flitsgevoeligheid. Flitsgevoeligheid (Photo-Paroxysmal Response (PPR), of Photo-Sensitive Epilepsy (PSE)) is een van de verschillende fenotypische presentaties van IGE. Klinisch komt dit tot uiting door een verhoogde kans op epileptische aanvallen bij blootstelling aan flikkerend licht. Flitsgevoeligheid kan worden onderzocht door toediening van felle lichtflitsen met een bepaalde ritmische frequentie (Intermittent Photic Stimulation). Zowel bij deze patiënten als bij personen met flitsgevoeligheid zonder epilepsie laat het EEG een karakteristiek patroon zien van uitbarstingen van gegeneraliseerde multiple pieken en/of pieken met golfcomplexen (PPR). Flitsgevoeligheid met of zonder epilepsie heeft een frequentie van 1% onder normale kinderen. In patiënten met JME is de frequentie van flitsgevoeligheid echter ~30%, aanzienlijk hoger dan bij de andere subtypen van IGE. Deze verhoogde frequentie geeft aan dat de gevoeligheid voor lichtflitsprikkeling waarschijnlijk de gevoeligheid voor JME verhoogt en vice versa. Het is zeer waarschijnlijk dat PPR en PSE beide veroorzaakt worden door één en dezelfde genetische factor. Segregatieanalyse heeft laten zien dat PPR en PSE volgens een autosomaal dominant patroon met gereduceerde penetrantie overerft. Deze observaties suggereren dat een genetische factor betrokken bij flitsgevoeligheid ook het risico voor JME verhoogt (4). Het genetisch onderzoek van PPR en PSE is thans georganiseerd in een Europees Consortium en een eerste genoom-breed koppelingsonderzoek zal binnenkort worden afgerond.

Conclusie

Het mag duidelijk zijn dat IGE een complexe ziekte is met een verscheidenheid aan erfelijke factoren die de gevoeligheid kunnen beïnvloeden. De benadering zoals hierboven geschetst tracht orde te scheppen in de complexiteit van IGE door zich te richten op de subfenotypes van IGE en aldus de genetische achtergrond van IGE gen voor gen te ontrafelen.

Referenties

1. ILAE Genetics Commission: Anderson E, Berkovic S, Dulac O, Gardiner M, Jain S, Laue-Friis M, Lindhout D, Noebels J, Ottman R, Scaramelli A, Serratosa J, Steinlein O. ILAE genetics commission conference report: molecular analysis of complex genetic epilepsies. *Epilepsia* 2002;43:1262-1267.
2. Haug K, Warnstedt M, Alekov AK, Sander T, Ramirez A, Poser B, Maljevic S, Hebeisen S, Kubisch C, Rebstock J, Horvath S, Hallmann K, Dullinger JS, Rau B, Haverkamp F, Beyenburg S, Schulz H, Janz D, Giese B, Muller-Newen G, Propping P, Elger CE, Fahlke C, Lerche H, Heils A. Mutations in *CLCN2* encoding a voltage-gated chloride channel are associated with idiopathic generalized epilepsies. *Nat Genet.* 2003 33:527-32.
3. Dalila Pinto, Gerrit-Jan de Haan, Guus A.M.A.J. Janssen, Eduard H. Boezeman, M. Gerard van Erp, Birgit Westland, Jorine Witte, Adri Bader, Dicky J.J. Halley, Dorothée G.A. Kasteleijn-Nolst Trenité, Dick Lindhout and Bobby P.C. Koeleman. Evidence for linkage between juvenile myoclonic epilepsy - related idiopathic generalized epilepsy and 6p11-12 in Dutch families. *Epilepsia* 2004; 45:1-7.
4. Stephani U, Tauer U, Koeleman B, Pinto D, Neubauer B, Lindhout L. Genetics of photosensitivity (photoparoxysmal response): a review. *Epilepsia* 45(suppl 1): 19-23, 2004.

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

Onderdiagnose van het syndroom van Unverricht-Lundborg

Het syndroom van Unverricht-Lundborg (ULD) is ten onrechte onbekend in Nederland. Deze zeldzame progressieve myoclonus epilepsie komt ook in ons land voor, zowel bij autochtone Nederlanders als bij immigranten. Op grond van de kliniek kan men een sterk vermoeden hebben van de diagnose, en deze kan met DNA-onderzoek worden bevestigd. Bekendheid met het beeld is niet alleen van academisch belang. Bij de behandeling van ULD moet fenytoïne worden vermeden, vanwege de kans op irreversibele achteruitgang. Het stellen van de diagnose is verder van belang voor adequate voorlichting over de prognose en de kans op herhalen in de familie.

De onbekendheid met het beeld ULD heeft enerzijds te maken met het zeer zeldzaam voorkomen van dit syndroom in ons land, anderzijds met een lastige differentiaal diagnostiek. In de Finse bevolking is de frequentie van ULD waarschijnlijk het hoogst, en wordt geschat op 1:20.000. Bij gelijke frequentie als Finland, zouden er in Nederland 750 patiënten kunnen voorkomen: gemiddeld één per neurologische praktijk. Ook in landen rond de Middellandse Zee komt ULD relatief veel voor.

Kliniek en neurofysiologie

ULD debuteert tussen het 6^e en 18^e levensjaar. Absences kunnen - meestal enkele jaren voor de overige symptomen - voorkomen. Tonisch-clonische aanvallen zijn vaak het eerste duidelijke symptoom. Ze kunnen spontaan optreden of uitgelokt worden door visuele stimuli. Kernsymptoom van ULD zijn de myoclonieën die debuten in dezelfde periode als de aanvallen. Aanvankelijk gaat het om incidentele schokken in de extremiteiten. Verwarring met de diagnose juveniele myoclonus epilepsie (JME) ligt daarbij voor de hand. Later krijgen de schokken een meer continu karakter, ze zijn gelokaliseerd in de spieren van romp, gelaat, nek, keel en stembanden en extremiteiten. De schokken kunnen bij inspanning zo toenemen dat elke beweging wordt geblokkeerd. De patiënt kan daardoor rolstoelafhankelijk worden. Bij ontspanning kunnen er echter ook -bij verder ontwikkelde epilepsie- momenten optreden, waarbij de myoclonus geheel onderdrukt is. Doorgaans wordt na 3-5 jaar een stabiel beeld bereikt, na 15-20 jaar nemen de aanvallen af, terwijl in een nog verder gevorderd stadium ataxie op kan treden. Geestelijke achteruitgang komt vrijwel niet voor. Er zijn geen specifieke EEG-kenmerken bij ULD behoudens een diffuse vertraging, reeds aanwezig bij het debuut van de kliniek, en onregelmatige gegeneraliseerde epileptiforme activiteit. Anders dan bij JME gaan de myoclonieën niet gepaard met cerebrale ontladingen. Bijna alle ULD-patiënten zijn lichtflitsgevoelig, maar dit kenmerk verdwijnt 15-20 jaar na het debuut. De behandeling van ULD heeft invloed op de prognose. De eerste keuze bij behandeling is valproaat, eventueel ondersteund met clonazepam. Er zijn case reports die een gunstig effect van levetiracetam beschrijven. De prognose wordt slechter indien fenytoïne als anti-epilepticum wordt gebruikt. Amerikaans onderzoek toonde in 1983 aan, dat sinds de introductie in de jaren veertig van fenytoïne patiënten op een jongere leeftijd gehandicapt waren en sneller overleden dan de generatie vóór 1940. Kennelijk heeft fenytoïne onomkeerbare effecten bij ULD en gebruik hiervan moet daarom worden vermeden.

Differentiaal diagnose

In de beginfase is het van belang dat er een onderscheid wordt gemaakt tussen ULD en JME. Het type aanvallen en de debuutleeftijd vertonen sterke overeenkomsten. Bij Nederlandse neurologen bestaat echter ten onrechte de indruk dat een normale geestelijke ontwikkeling de diagnose ULD uitsluit, terwijl in werkelijkheid slechts zelden sprake is van beperkingen op dit gebied bij ULD-patiënten. ULD is de enige progressieve myoclonus epilepsie zonder specifieke pathologische of fysiologische kenmerken. Differentiatie met andere vormen van progressieve myoclonus epilepsie of met symptomatisch gegeneraliseerde epilepsie met myoclonieën is doorgaans mogelijk op grond van de debuutleeftijd of chemisch of pathologisch onderzoek.

Genetica en moleculaire aspecten

Lundborg beschreef al in 1912 de autosomaal recessieve erfelijkheid van ULD (1). In de zeventiger jaren van de vorige eeuw zijn uitgebreide klinische studies gepubliceerd deels uit Finland, deels uit de Mediterrane regio. De beelden uit beide regio's leken zo veel op elkaar, dat men een gemeenschappelijke origine vermoedde. In 1992 werd in Finland de koppeling gevonden van ULD met markers op chromosoom 21q, en later ook bij het Mediterrane type. In 1995 werden de eerste mutaties gevonden in cystatine B (CSTB), gelegen in die regio. De meest voorkomende mutatie, een verlengde dodecaamer repeat, gelegen in de promotor regio van het CSTB gen, werd in 1996 gevonden. Deze mutatie vertegenwoordigt 92% van alle mutaties (2). Van dit laatste gegeven wordt gebruik gemaakt bij de DNA-diagnostiek van ULD. Wanneer op klinische gronden de diagnose ULD wordt overwogen kan in het DNA gezocht worden naar verlengingen van de dodecaamer repeat. Bij de meeste ULD-patiënten zijn beide allelen verlengd. Bij een minderheid bestaat zogenoemde. compound heterozygotie, waarbij een verlengde repeat in het éne allel gecombineerd met een puntmutatie in het andere allel van het CSTB-gen verantwoordelijk is voor het klinisch beeld. Bij minder dan 1% van de ULD-patiënten zijn puntmutaties aanwezig in beide allelen, en kan dus geen verlengde repeat worden gevonden.

Pilotstudie

In een pilotstudie bij 21 patiënten met onbehandelbare myoclonus epilepsie werden met behulp van DNA-onderzoek 7 patiënten met ULD geïdentificeerd (3). Van de onderzochte patiënten waren er 14 afkomstig uit Nederland en 7 allochtoon, terwijl een positieve uitslag

werd gevonden bij 3 Nederlandse en 4 allochtone patiënten. Alle personen met door DNA-onderzoek bewezen ULD hadden een myoclonus bij activiteit en een debuutleeftijd boven de zes jaar. De klinische gegevens van deze 7 patiënten werden aangevuld met de klinische gegevens van vijf aangedane broers en zusters en geanalyseerd. Het resultaat kwam grotendeels overeen met de literatuur. Opmerkelijk was de extreem lange latentie voordat de diagnose was gesteld (gemiddeld 20,6 jaar) en de grote variatie in ernst van de symptomen. Deze pilotstudie, met een relatief kleine omvang, gaf geen verklaring voor de grote variatie, al viel op dat gebruik van het anti-epilepticum fenytoïne geassocieerd was met een slechte prognose. Verder blijken autochtone Nederlanders gemiddeld ernstiger aangedaan dan immigranten uit Noord Afrika en Midden-Oosten. Een grotere vervolgstudie is gaande.

Conclusie

Het is de moeite waard om DNA-diagnostiek te overwegen bij patiënten met een therapieresistente myoclonus

epilepsie met een debuut van 6 jaar of ouder. Indien de myoclonieën van deze groep patiënten het karakter hebben van een min of meer continu aanwezige myoclonus, toenemend bij inspanning of emoties dan kan de diagnose ULD worden bevestigd door DNA-onderzoek¹.

Referenties

1. Lundborg H. Der Erbgang der progressiven Myoklonus-Epilepsie. Dtsch Z Nervenheilk 1912;24:353-358.
2. Lehesjoki AE. Molecular background of progressive myoclonus epilepsy. Embo J 2003;22(14):3473-3478.
3. G.J. de Haan, D.J.J. Halley, J.C. Doelman, H.H. Geesink, P.B. Augustijn, A.D. Jager-Jongkind, H.J. Majoie, A.J. Bader, L.A.W.M. Liefveld-ten Doeschate, W.H. Deelen, E. Bertram, A.E. Lehesjoki, D.Lindhout: Unverricht-Lundborg disease: an underdiagnosed disorder, Accepted, Epilepsia 2004.

¹ Mutatieanalyse van het CSTB-gen wordt aangeboden door het DNA-laboratorium van het Universitair Medisch Centrum Utrecht. Contactpersoon voor dit onderzoek is mevr A.Bader, genetisch verpleegkundige, E-mail: abader@dmg.azu.nl.

Door: Mark Nellist en Dicky Halley, Klinische Genetica, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

Onderzoek naar moleculaire pathogenese van tubereuze sclerose

Tubereuze sclerose (TSC) is een autosomaal dominant erfelijke aandoening. De ziekte wordt gekenmerkt door neurologische symptomen, vooral epilepsie en het ontstaan van hamartomen, oftewel goedaardige tumorachtige lesies. Een gedetailleerd overzicht van TSC is geschreven door Gomez et al (1). Het klonen van gemuteerde genen bij TSC patiënten heeft meer inzicht gegeven in de moleculaire pathogenese van deze ziekte. Dit heeft geleid tot het ontdekken van geneesmiddelen die mogelijk ook geschikt zijn voor de behandeling van de epilepsie bij TSC patiënten.

Kliniek

De huid, nieren en hersenen zijn de meest frequent aangedane organen bij TSC patiënten. In de hersenen komen drie soorten afwijkingen vaak voor: corticale tubers, subependymale noduli en reuscel-astrocytomen. Deze afwijkingen kunnen op een CT- of MRI-scan gezien worden. Corticale tubers komen in de hersenschors voor en kunnen fungeren als epilepsiebronnen; de noduli worden gevonden aan de binnenwand van de ventrikels en kunnen overgaan in reuscel-astrocytomen. Deze

kunnen leiden tot hydrocephalus (een waterhoofd) als ze in de buurt van het foramen van Monro liggen. De meerderheid van de TSC patiënten heeft last van epileptische aanvallen. De meest frequent voorkomende aanvallen op zeer jonge leeftijd zijn salaamkrampen en deze zijn vaak moeilijk te behandelen met anti-epileptica. In sommige gevallen is chirurgie een optie. De frequentie en kracht van de aanvallen en de leeftijd waarop deze beginnen, correleren met het aantal corticale

tubers in de hersenen. TSC patiënten die op jonge leeftijd aanvallen krijgen, hebben een groter risico om geestelijke achterstand op te lopen. In een serie van 258 TSC patiënten hadden er 227 (88%) epileptische aanvallen gehad en hadden 181 (70%) van deze patiënten een geestelijke achterstand (nog niet gepubliceerde gegevens).

Behalve epilepsie en geestelijke achterstand komen bij TSC patiënten ook vaak gedragsproblemen en slaapstoornissen voor.

Moleculair genetische aspecten

TSC ontstaat door een mutatie in of het TSC1 of het TSC2 gen. Van 258 TSC patiënten met een geïdentificeerde mutatie, hadden er 53 (20%) een mutatie in het TSC1 gen en 205 (80%) een mutatie in het TSC2 gen. TSC1 en TSC2 behoren tot de groep van tumorsuppressorgenen. DNA-onderzoek van verschillende hamartomen van TSC patiënten heeft aangetoond, dat de hamartomen vaak ontstaan door een "two-hit" mechanisme. Dat wil zeggen dat in een lichaamscel met een al in de kiembaan aanwezige mutatie nog een tweede mutatie optreedt, waardoor beide allelen van het TSC1 gen of het TSC2 gen zijn uitgeschakeld. Dit mechanisme is echter in de corticale tubers van TSC patiënten tot nu toe niet gevonden. Het is dus mogelijk dat ook andere pathologische mechanismen een rol spelen bij TSC (2).

De functies van de genproducten

Hoewel het nog niet helemaal duidelijk is hoe mutaties in de TSC1 en TSC2 genen epilepsie veroorzaken, is er inmiddels veel meer bekend over de functies van de genproducten. Het TSC1 gen codeert voor het eiwit hamartine, terwijl het TSC2 gen codeert voor het eiwit tuberine. Deze twee eiwitten binden aan elkaar om samen een eiwitcomplex te vormen. Over de functie van dit eiwitcomplex is aanvankelijk veel bekend geworden uit onderzoek bij fruitvliegjes. Vervolgens werden deze waarnemingen bevestigd en uitgebreid in cellen van de mens (3). Het tuberine-hamartine complex speelt een rol bij het onder controle houden van celgroei (zie figuur). Enerzijds bestaat er een mechanisme dat celgroei bevordert door activatie van een eiwit dat TOR (target of rapamycin) heet. Anderzijds kan de activatie van TOR geremd worden door het tuberine-hamartine complex. Het complex kan uitgeschakeld worden, wanneer celgroei nodig is en gestimuleerd wanneer celgroei ongewenst is. Zo kan celgroei nauwkeurig gereguleerd worden. Mutaties in de TSC1 en TSC2 genen verhinderen het goed functioneren van het tuberine-hamartine-complex, waardoor celgroei uit de hand kan lopen en hamartomen

gevormd kunnen worden. Hoewel tubers niet als hamartomen worden gezien, vinden in tubers en hamartomen dezelfde moleculaire veranderingen plaats. Dat betekent dat er hoop is dat het optreden van epilepsie beïnvloed kan worden door TOR te inactiveren via medicatie, bijvoorbeeld met rapamycin, een TOR-specifieke remmer.



Het TOR signaaltransductienetwerk: Een aantal eiwitten betrokken bij het TOR signaaltransductienetwerk zijn weergegeven. Pijltjes geven 'stimulatie' aan. TOR wordt gestimuleerd door rheb-GTP. Om TOR te onderdrukken zet het tuberine-hamartine complex actief rheb-GTP om in inactief rheb-GDP.

Conclusie

Het tuberine-hamartine complex speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de celgroei, waardoor het ontbreken van tuberine of hamartine in cellen kan leiden tot hamartomen. Over het ontstaan van corticale tubers bij TSC patiënten is nu nog minder bekend, maar in zowel tubers als hamartomen wordt het eiwit TOR geactiveerd. Het is dus mogelijk dat de symptomen van TSC met remmers van TOR, zoals rapamycin, bestreden kunnen worden. Door verder moleculair onderzoek te doen zal meer inzicht verkregen worden in de ontstaanswijze van tubers en hun rol bij de epilepsie van TSC patiënten.

Referenties

1. Gomez M, Whittemore V, Sampson J. *The tuberous sclerosis complex*. 3rd ed. Oxford University Press, 1999.
2. Kwiatkowski D. Tuberous sclerosis: From tubers to mTOR. *Ann. Hum. Genet.* 2003;67: 87-96.
3. Li Y, Corradetti M, Inoki K, et al. TSC2: filling the GAP in the mTOR signaling pathway. *Trends Biochem. Sci.* 2004;29: 32-38.

Door: Chantal Depondt, neuroloog, University College London, Londen.

Genetische associatiestudies in epilepsieonderzoek

Gedurende de laatste jaren werden talrijke genen en loci geïdentificeerd in monogenische epilepsieën. De genetische factoren die aan de basis liggen van de veel frequentere, sporadische epilepsieën, evenals de genetische factoren die de respons van een patiënt aan anti-epileptica bepalen, blijven tot op heden echter grotendeels ongekend. In dit artikel wordt een strategie beschreven voor het uitvoeren van genetische associatiestudies, gebaseerd op nieuwe inzichten in het domein van de populatiegenetica. Deze benadering wordt toegelicht aan de hand van de analyse van het SCN1A gen, een belangrijk kandidaatgen zowel voor epilepsie als voor respons aan anti-epileptica.

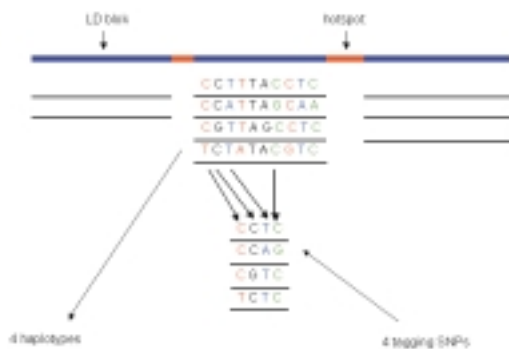
Zoektocht naar verantwoordelijke genen

Sinds de identificatie van het eerste epilepsiegen in 1995 werden reeds 11 genen geïdentificeerd in diverse vormen van familiale, idiopathische, niet syndromale epilepsie (1). Deze monogenische epilepsieën vertegenwoordigen echter slechts een kleine minderheid van alle epilepsieën. De meeste epilepsieën kunnen namelijk beschouwd worden als complexe of multifactoriële aandoeningen, waarbij het fenotype wordt veroorzaakt door een interactie van meerdere genen en omgevingsfactoren. Ook de variabiliteit in het effect van anti-epileptica tussen verschillende patiënten kan beschouwd worden als een multifactoriële eigenschap. De standaardmethode voor de zoektocht naar verantwoordelijke genen voor dergelijke multifactoriële kenmerken is de associatiestudie. Hierbij zoekt men naar correlaties tussen genetische markers, zoals 'single nucleotide polymorphisms' (SNPs) en bepaalde fenotypische kenmerken in een populatie.

Een recente studie van onder andere Goldstein e.a. (2) toont aan dat het menselijke genoom een blokstructuur vertoont (zie figuur). Genetische markers gelegen binnen de blokken vertonen onderling een hoge graad van associatie, met andere woorden de markers zijn in 'linkage disequilibrium' (LD). Deze 'LD-blokken' zijn van elkaar gescheiden door 'hotspots' (rode blokken in de figuur), waarin frequente recombinaties optreden. Aangezien binnen de LD-blokken weinig recombinaties optreden, vertoont elk blok slechts een beperkt aantal

haplotypes in een populatie. Een haplotype is een combinatie van een aantal allelen op een chromosoom. Deze bevindingen impliceren dat associatiestudies uitgevoerd kunnen worden met een beperkt aantal zorgvuldig geselecteerde markers, die nauw geassocieerd zijn met alle varianten in de kandidaat-regio. Analyse van de 'tagging SNPs' of tSNPs geeft indirect informatie over alle genetische variatie in de kandidaat regio en dus ook over een eventuele functionele genetische variant die het fenotype beïnvloedt. Deze benadering, 'LD-based association mapping' of 'LD mapping' genoemd, betekent een aanzienlijke tijd- en kostenbesparing in vergelijking met de analyse van een groot aantal random geselecteerde SNPs in een bepaalde regio.

De strategie voor een kandidaat-gen associatiestudie ziet er als volgt uit: 1) bepaling van de LD-structuur en haplotypes in de kandidaat-regio in een beperkt aantal individuen, 2) selectie van tSNPs aan de hand van gespecialiseerde computerprogramma's, en 3) analyse van tSNPs in patiënten- en controlegroep. De eerste stap van deze strategie is recent aanzienlijk vereenvoudigd door de voltooiing van de eerste fase van het 'HapMap' project, een internationale collaboratie om de LD-blokstructuur en haplotypes van het volledige menselijk genoom in kaart te brengen. De gegevens worden gratis ter beschikking gesteld voor het publiek via het internet². De toepassing van deze strategie in het domein van de epilepsie en farmacogenetica wordt geïllustreerd aan de hand van de analyse van SCN1A.



LD-blokstructuur in het genoom en selectie van tagging SNPs. Selectie van 1 SNP van elke gekleurde groep geeft informatie over de vier haplotypes en alle 10 SNPs in het blok. In werkelijkheid is de LD-structuur minder eenvoudig en wordt beroep gedaan op statistische programma's om de tSNPs te selecteren.

Methode voor analyse van epilepsiegenen

Aan het Institute of Neurology te Londen loopt een grootschalig project, dat tot doel heeft genen te identificeren die een rol spelen in complexe epilepsieën en respons aan anti-epileptica. Hiervoor werden reeds meer dan 1000 patiënten gerekruteerd. Er werd een bloedstaal afgenomen voor DNA-extractie en gedetailleerde klinische gegevens in verband met epilepsie en therapie werden opgeslagen in een gespecialiseerde databank. Er werd een lijst van meer dan 300 mogelijke epilepsiegenen opgesteld. De lijst bestaat voornamelijk uit genen die coderen voor ionkanalen en neurotransmitter-pathways, maar daarnaast ook talrijke andere genen, zoals bijvoorbeeld genen die een rol spelen in de ontwikkeling van de hersenen. De kandidaat genenlijst voor respons aan anti-epileptica bestaat voornamelijk uit genen coderend voor 'drug metaboliserende enzymen', 'drug transporters' en 'drug targets'.

Het eerste gen dat we selecteerden voor analyse was SCN1A. Dit gen telt 139 kb en codeert voor de alpha 1-subunit van het natriumkanal in de hersenen. Talrijke mutaties in SCN1A werden reeds geïdentificeerd in de monogenische epilepsieën GEFS+ ('generalized epilepsy with febrile seizures plus') en SMEI ('severe myoclonic epilepsy of infancy'), beide gekenmerkt door koortsstuipen en verscheidene andere aanvalstypen. Bovendien binden verscheidene anti-epileptica aan specifieke aminozuren in het SCN1A eiwit. Daarom postuleerden we dat genetische varianten in SCN1A bijdragen tot zowel sporadische epilepsie en/of koortsstuipen als respons aan anti-epileptica.

De eerste fase van het genetisch werk bestond uit een analyse van 31 SNPs in de SCN1A regio in 32 moeder-vader-kind drietallen. Op basis van reconstructie van de haplotypes van beide ouders identificeerden we de LD-structuur en de verschillende haplotypes van het SCN1A gen. Vervolgens selecteerden we 4 tSNPs, die we analyseerden in 625 patiënten met epilepsie en 364 controlestalen.

Resultaten

Het volledige SCN1A gen blijkt te bestaan uit één LD-blok, dat minstens 295 kb beslaat. Binnen dit LD-blok blijken er in de Europese populatie slechts zes frequente haplotypes (frequentie >5%) te bestaan, die samen 65,5% van alle haplotypes uitmaken (3).

Analyse van de 4 tSNPs in de epilepsiepatiënten en controles toont sterke aanwijzingen voor een belangrijke associatie van zowel tSNPs als haplotypes met bepaalde subtypes van epilepsie.

Analyse van de tSNPs in patiënten die respectievelijk gevoelig en resistent zijn aan anti-epileptica is gaande.

Conclusie

Onze studie toont aan dat rigoureuze associatiestudies, gebaseerd op kennis van het LD-patroon en haplotypes in een kandidaat-regio, mogelijk zijn. De eerste resultaten suggereren een belangrijke rol voor het SCN1A gen in bepaalde subtypes van sporadische epilepsie. De identificatie van genen in complexe epilepsieën en farmacogenetica zal ongetwijfeld een belangrijke bijdrage leveren aan onze kennis van de ontstaansmechanismen van epilepsie, en hopelijk de weg openen naar het ontwikkelen van nieuwe, efficiëntere anti-epileptica.

Referenties

1. Scheffer I E and Berkovic S F The Genetics of Human Epilepsy. *Trends Pharmacol. Sci.* 2003;24(8):428-33.
2. Goldstein D B. Islands of Linkage Disequilibrium. *Nat Genet* 2001;29(2):109-11.
3. Weale M E, Depondt C., Macdonald S J, et al. Selection and Evaluation of Tagging SNPs in the Neuronal-Sodium-Channel Gene SCN1A: Implications for Linkage-Disequilibrium Gene Mapping. *Am.J.Hum.Genet.* 2003;73(3):551-65.

1 Zie voor meer informatie de volgende nuttige websites: <http://popgen.biol.ucl.ac.uk/software> en <http://www.hapmap.org>.

NIEUW Service voor epilepsiepatiënten of geïnteresseerden: www.epilepsietest.nl voor uitleg en de kennistest. Deze kennistest is ook in een handige brochure verkrijgbaar.



Volledig vergoed!

Eénmaal daags mogelijk

Betere therapietrouw*

Beter verdraagbaar*



Depakine® Chrono deelbaar
natriumvalproaat

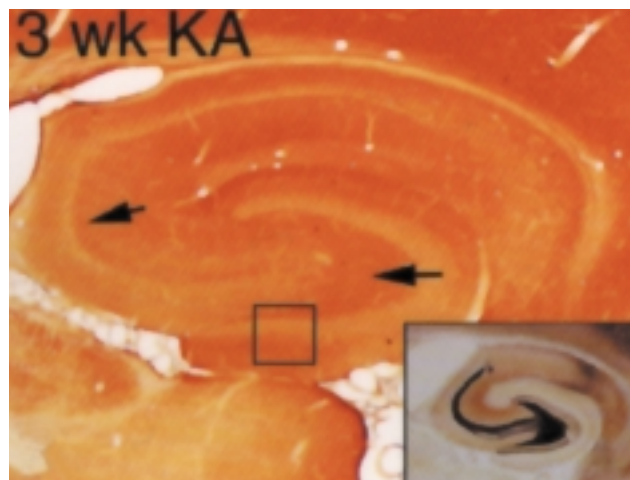
* Vergoelen met conventioneel natriumvalproaat¹²

De rol van ionstromen in hippocampusneuronen

98-17

 Nationaal Epilepsie Fonds

Biologe Susan Ketelaars promoveerde 12 maart jl. aan de Universiteit van Amsterdam op een onderzoek naar de rol van ionstromen in hippocampusneuronen. In haar promotieonderzoek heeft Susan Ketelaars de veranderingen in ionkanalen bestudeerd en dan met name de veranderingen van natriumkanalen in neuronnen van ratten en mensen met temporaalkwab epilepsie¹.



Sectie van de hippocampus van een rat met epilepsie

Alle epileptische aanvallen vinden plaats op het niveau van een neuron. Veranderingen die een aanval veroorzaken of in stand houden, treden meestal op aan het oppervlak van het neuron. De vraag is welke afwijkingen van het neuron hiermee samenhangen. Het is bekend dat afwijkingen in ionkanalen, zoals de natrium- en chloridekanalen, betrokken kunnen zijn bij epilepsie. Deze kanalen bepalen de sterkte van de verschillende ionstromen en vervolgens de exciteerbaarheid van het neuron en het betrokken netwerk.

'Patch clamp'-techniek

Ketelaars heeft de spanningsgevoelige natriumkanalen bestudeerd door het gebruik van de 'patch clamp'-techniek. Hierbij werd een pipet –vele malen dunner dan een haar – voorzichtig aan het oppervlak van een cel gebracht, waarna via een opening in het celmembraan de binnenkant van het neuron in contact werd gebracht met de vloeistof in de pipet. Hierdoor werd het mogelijk om de ionstromen van de gehele cel te isoleren en te meten.

Natriumstromen sterker

De belangrijkste ontdekking van dit onderzoek was dat de natriumstromen van een belangrijke groep neuronnen (CA1 pyramidaalneuronen van de hippocampus) substantieel sterker zijn in de cellen van epileptische ratten. Bovendien was het ook gemakkelijker om deze natriumstromen op te wekken. Dit betekent dat de gevoeligheid voor prikkels van dit type neuron in epileptische ratten significant verhoogd is. Het is onmogelijk om er achter te komen of de stromen van de menselijke neuronnen in geval van temporaalkwab epilepsie echt veranderd zijn, want er is geen exacte controlecel. Het blijkt echter dat er veranderingen bestaan die vergelijkbaar zijn met die in neuronnen van epileptische ratten.

Conclusie

Natriumstromen zijn van groot belang bij epilepsie, omdat zij samenhangen met de gevoeligheid voor prikkels van de neuronnen. Ketelaars toonde aan dat veranderingen van de natriumkanalen deze gevoeligheid van de neuronnen van ratten (en waarschijnlijk ook van mensen) met een temporaalkwab epilepsie substantieel hebben verhoogd, waardoor de waarschijnlijkheid van een aanval sterk toeneemt. Vele van de huidige anti-epileptica reduceren de gevoeligheid voor prikkels van de 'voltage gated' natriumkanalen. Dit betekent dat het betreffende promotieonderzoek kan leiden tot nieuwe inzichten die van belang zijn voor de behandeling van epilepsie.

¹ Ketelaars S.O.M. Excitatory ionic currents and calcium extrusion in hippocampal neurons in epilepsy. Wageningen, Ponsen & Looijen B.V., 2004.

Nijmeegse ratten in onderzoek naar absence epilepsie

Biologe Maartje van den Bovenkamp-Janssen promoveerde 17 maart jl. aan de Katholieke Universiteit Nijmegen op een onderzoek naar de oorsprong van absence epilepsie. In haar promotieonderzoek ontrafelde zij de moleculaire en cellulaire mechanismen die een epileptische aanval induceren en in stand houden¹.

Van den Bovenkamp werkt met de bekende Nijmeegse WAG/Rij-ratten. Dit is een goed gevalideerd genetisch proefdiermodel voor absence epilepsie bij kinderen. De WAG/Rij-ratten vertonen dezelfde klinische kenmerken (inclusief de tijdelijke daling van het bewustzijn), de kenmerkende piek-golfontladingen in het EEG en dezelfde response op anti-epileptica, zoals op het breed werkende valproaat en de specifiek tegen absence epilepsie voorgeschreven T-type calciumkanaal remmer ethosuximide, als kinderen met absence epilepsie.

Afwijkingen in de thalamus

Het onderzoek van van den Bovenkamp concentreerde zich aanvankelijk op de reticulair thalamische kern (RTN), de pacemaker voor slaapspoelen en de zich van daaruit ontwikkelende piek-golfontladingen. Nauwkeurige inspectie van de RTN met de electronenmicroscopie toonde echter geen verschillen aan tussen die van WAG/Rij en van controle ratten. In een eerdere studie was door een Frans-Italiaanse groep de betrokkenheid van T-type calciumkanalen bij absence epilepsie vastgesteld. De Nijmeegse provenda toonde aan dat er in de RTN van de WAG/Rij-rat een verhoogde expressie is van presynaptische P/Q type calciumkanalen. Dit suggereert dat er afwijkingen zijn in de neurotransmitter afgifte in de RTN, waardoor de balans tussen excitatie en inhibitie ter plekke verstoord is. Ook kunnen P/Q type calciumkanalen de T-type calcium-ionstromen beïnvloeden, waardoor er gemakkelijker excitatie kan ontstaan.

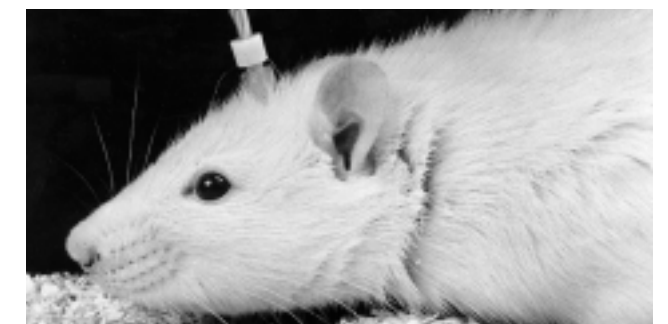
Bevindingen op cortex-niveau

Op het niveau van de cortex, de hersenschors van de ratten, vond van den Bovenkamp dat de genetisch epileptische ratten in grote delen van de hersenschors een buffereiwit missen dat de calciumhuishouding in de zenuwcellen regelt. Interessant is dat dit buffereiwit gecolocaliseerd is met de neurotransmitter GABA. Bovendien vond

ze, dat de somatosensorische cortex van de WAG/Rij-rat minder glutamaterge receptoren telt dan die van een controlerat. Dit resultaat is goed te rijmen met bevindingen van Hanneke Meeren, die in 2002 in Nijmegen promoveerde, dat het begin van een absence niet de thalamus kan zijn. Zij stelde vast dat een aanval in de cortex begint en dat vervolgens razendsnel de rest van de hersenschors en de dieper gelegen thalamus betrokken raakt.

Conclusie

De veranderde opvattingen over de oorsprong van dit type epilepsie en de identificatie van celkenmerken, zoals meer P/Q type calciumkanalen in de thalamus en minder glutamaatreceptoren in de cortex en moleculaire kenmerken zoals het ontbreken van GABA-productie in delen van de hersenschors plus de vondst dat absence epilepsie een focale oorsprong heeft in de cortex, maakt dat het onderzoek naar deze aandoening nieuwe wegen in kan slaan. Een corticale focale aandoening bij absence epilepsie is bij kinderen vooralsnog echter niet aangetoond. Als dit het geval zou zijn, dan spelen de Nijmeegse ratten inderdaad een hoofdrol in het neurobiologische epilepsieonderzoek.



Het meten van het EEG bij een WAG/Rij rat.

¹ Van den Bovenkamp-Janssen MC. "Cellular and molecular determinants underlying spike-wave discharge initiation and maintenance in the absence epileptic WAG/Rij rat". Drukkerij Pasklaar: Sittard, 2004

Samenwerking tussen tweede en derde lijn



Voor nadere informatie zie elders in de blad

ADD-ON THERAPIE BIJ PARTIËLE EPILEPSIE

- HOGE AANVALSREDUCTIE¹
- EFFECTIEF BIJ ALLE VORMEN VAN PARTIËLE EPILEPSIE¹

KEPPRA® HERSTELT HET VERTROUWEN.

Keppra®

Referentie: 1. Shorvon SD et al. JNNP 2002;72(4): 426-429

DE VERBINDING TUSSEN EFFECTIVITEIT EN VERTROUWEN

Hoe is de samenwerking tussen de tweede en de derde lijn op het gebied van epilepsie te verbeteren? De directies van de epilepsiecentra en de Epilepsie Vereniging Nederland hielden zich er tijdens een invitational conference mee bezig en een werkgroep van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie gaat aanbevelingen opstellen. In een drietal afleveringen zullen werkers in de tweede en de derde lijn uiteenzetten hoe de samenwerking er binnen hun regio uitziet. In deze eerste aflevering het woord aan de regio Rijnmond.

Met een op initiatief van de directies van de epilepsiecentra en de Epilepsie Vereniging Nederland gehouden invitational conference is op 17 maart jl. een nieuwe impuls gegeven aan de samenwerking tussen tweedelijns neurologen, kinderartsen, epilepsiecentra en academische centra. Het wachten is nu op de aanbevelingen voor verbetering van de samenwerking tussen tweede en derde lijn die een in januari 2004 door de Nederlandse Vereniging voor Neurologie ingestelde Nederlandse Epilepsie Werkgroep gaat opstellen onder voorzitterschap van Prof. dr. C.A. van Donselaar. In afwachting van die aanbevelingen wil 'Epilepsie' aandacht besteden aan de samenwerking in de verschillende regio's. Het leek gepast met de regio Rijnmond te beginnen. In deze regio zijn immers twee van de drie epilepsiecentra (SEIN en de Stichting Hans Berger Kliniek), de twee op epilepsie gerichte scholen (De Berkenschutse en De Waterlelie), een in bijzondere mate op epilepsie gerichte tweedelijnsinstelling (Medisch Centrum Rijnmond-Zuid) en een academisch centrum (Erasmus Medisch Centrum) actief. De redactie heeft maatschappelijk werker Theo Heisen gevraagd om in samenwerking met de andere spelers binnen de regio een indruk te geven van de wijze waarop de epilepsiezorg gestalte krijgt en op welke wijze wordt samengewerkt. Er is gevraagd daarbij ook aandacht te besteden aan speciale expertise en aan de organisatie van de niet-medische zorg. Bij speciale expertise wordt gedacht aan EEG-diagnostiek, aanvalsdagnostiek en MRI-onderzoeken. Wat is bijvoorbeeld in de praktijk de

consequentie van de bevinding (1) dat bij patiënten met een lokalisatiegebonden epilepsie die in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie, 57% van de met MRI detecteerbare laesies niet ontdekt wordt als het oordeel afkomstig is van neuroradiologen die geen expert zijn op dit gebied en oordelen op basis van een MRI die niet volgens epilepsieprotocol is gemaakt? Waar laten de neurologen hun MRI's maken? Hoe vaak vindt herbeoordeling plaats van elders vervaardigde EEG's? Hoe ver moeten patiënten reizen voor EEG's en aanvalsdagnostiek? En tenslotte wat de niet-medische vraagstellingen betreft: welke instellingen hebben een epilepsieverpleegkundige en op epilepsie toegeruste maatschappelijk werkers en psychologen? Hebben die een lijntje met een epilepsiecentrum? Met wie vormen zij een team? Zijn deelverwijzingen mogelijk zonder dat de neurologische of kindergeneeskundige behandeling van de epilepsie wordt overgedragen? Wat is binnen de regio het beleid met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van patiënten met psychogene aanvallen? In deze rubriek nu als eerste het woord aan de regio Rijnmond.

Referenties

1. Von Oertzen J, Urbach H, Jungbluth S, et al. Standard magnetic resonance imaging is inadequate for patients with refractory focal epilepsy. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry* 2002; 73, 643-647.

Door: Theo Heisen en Gerrit-Jan de Haan, respectievelijk maatschappelijk werker en neuroloog, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede, Cees van Donselaar, neuroloog Medisch Centrum Rijnmond-Zuid, Rotterdam en Steven de Froe, neuroloog, Stichting Hans Berger Kliniek, Breda

Rotterdam heeft het!

Vanuit de overheid wordt gestimuleerd dat de gespecialiseerde epilepsiecentra hun kennis beschikbaar stellen aan de tweede lijn en vroegtijdig bereikbaar zijn voor mensen met epilepsie. Er moet een transparante lijn komen tussen tweede en derde lijn en omgekeerd. Ketenzorg, waarbij de patiënt geholpen wordt zijn vragen te formuleren (toerusting) en waarna het aanbod vanuit de zorg geleverd gaat worden (vraaggestuurde zorg). De kreten zijn: vroegtijdig expertise aanbieden, toerusting en voorlichting, en de patiënt centraal in de zorg.

Rotterdam heeft het! De slogan waar Rotterdam groot mee is geworden, geldt ook voor de Rotterdamse epilepsiebehandeling. Vanuit haar geschiedenis is Rotterdam al lang een bolwerk van epileptische activiteiten. Het Instituut voor Epilepsiebestrijding Meer en Bosch/de Cruquiushoeve startte in 1946 in Rotterdam een consultatiebureau voor Epilepsie. In de loop der jaren is dit een Polikliniek voor Epilepsie geworden met maatschappelijk-werk-ondersteuning van Bureau Epilepsia. In 1984 zijn er werkafspraken gekomen tussen de Stichting Hans Berger Kliniek (SHBK) en de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN). Er kwam een regio-indeling met de Maas als scheidslijn. De Noordzijde was het werkgebied van SEIN en de Zuidoever het werkgebied van de SHBK. De derdelijns-epilepsiezorg kreeg gestalte in twee poliklinieken. Eén polikliniek aan de Westblaak (SEIN) en één in het Claraziekenhuis (SHBK).

Ook de tweedelijnszorg, geïnspireerd door de opleiding neurologie in het Academisch Ziekenhuis Rotterdam-Dijkzigt, was gefocust op de behandeling én begeleiding van mensen met epilepsie. In de jaren zeventig was het Prof. dr P.J.M. van der Lugt die aanstuurde op gestructureerde samenwerking tussen de Polikliniek Neurologie Dijkzigt, Bureau Epilepsia en de gespecialiseerde epilepsiecentra. De neurologen in opleiding van die tijd waaierden uit over de diverse Rotterdamse ziekenhuizen. De belangstelling voor epilepsie is nog steeds merkbaar in alle ziekenhuizen van Rotterdam, met name in het Medisch Centrum Rijnmond-Zuid (Prof. dr C. van Donselaar) en het Erasmus Medisch Centrum / Sophia Kinderziekenhuis (Prof. dr W.F. Arts).

De stand van zaken op de noordoever

De medewerkers van de Polikliniek voor Epilepsie aan de Westblaak (SEIN) vinden de samenwerking met de tweede lijn zeer belangrijk. Vanuit de gespecialiseerde epilepsiezorg is het de kunst niet met de 'tweede lijn' te concurreren, maar wel met hen samen te werken. In de praktijk betekent dit, dat we in principe er niet op gericht zijn de behandeling over te nemen, maar aanvullend psychosociale begeleiding verlenen en in het kader van een second opinion medische adviezen geven. Gewerkt wordt vanuit de visie dat deze hooggespecialiseerde voorziening dienstbaar moet zijn aan mensen met epilepsie in de regio. Dat betekent dat we voor patiënten gemakkelijk bereikbaar zijn en streven naar een lage drempel voor consultaties of second opinions ten behoeve van gezondheids- en welzijnsinstellingen. Het heeft de voorkeur dat de primaire epilepsiezorg in de tweede lijn plaatsvindt. Er zijn goede contacten met de diverse Rotterdamse ziekenhuizen en we merken dat er zowel medisch als maatschappelijk steeds meer een beroep op de polikliniek gedaan wordt. Er is een gestructureerd consulent-schap met het Vlietlandziekenhuis te Schiedam en Vlaardingen. Ongeveer viermaandelijks worden casussen voorgelegd aan de epileptoloog. Gewerkt wordt aan een soortgelijk model met het Erasmus Medisch Centrum. De polikliniek wordt ingezet in de opleiding van neurologen. Naast medische aspecten van de behandeling is er ook aandacht voor de psychosociale kant van het hebben van aanvallen. Er zijn volop plannen om de polikliniek verder te ontwikkelen. Niet genoemd is het wetenschappelijk onderzoek op medisch en maatschappelijk terrein. Waar expertise is, moet deze gebruikt worden.

De stand van zaken op de zuidoever

Al enige jaren is de buitenpolikliniek van de SHBK gehuisvest in het Medisch Centrum Rijnmond-Zuid. Dit tot volle tevredenheid van alle betrokken partijen. Ook het gespecialiseerde maatschappelijk werk (Bureau Epilepsia) participeert in deze polikliniek. In de loop van de tijd is een nauwe samenwerking ontstaan tussen tweede lijn, epilepsiecentra en academische centra, waarbij het aantal verwijzingen van de tweede naar de derde lijn is toegenomen. Naast de meer 'klassieke' verwijzingen, zoals de indicatie voor multidisciplinaire begeleiding of overname van moeilijk te behandelen patiënten, gaat het vaak om een ander type verwijzingen: kortdurende diagnostische observaties, waarbij de patiënt bij de verwijzend neuroloog voor de uitslag terugkomt. Vaak gaat het om verwijzingen aan het begin van de patiëntencarrière: "Is dit epilepsie of niet?" De neuroloog overlegt met de epileptoloog en samen bepalen ze de start van het diagnostische proces. Bij de vraag of een patiënt een mogelijke operatiekandidaat is, wordt de patiënt vaak eerst naar het Universitair Medisch Centrum Utrecht verwezen voor het maken van een MRI-scan en een 'screenend' gesprek op de polikliniek. Gaat het inderdaad om een potentiële kandidaat, dan wordt de patiënt aangemeld bij een van de epilepsiecentra voor nadere diagnostiek. Nieuwe patiënten met epilepsie worden gewezen op de mogelijkheid om een gesprek te voeren met het gespecialiseerde maatschappelijk werk. Op deze wijze proberen wij zorg voor patiënten met epilepsie zoveel mogelijk maatwerk te laten zijn, waarbij we optimaal gebruik maken van alle mogelijkheden die de verschillende disciplines te bieden hebben.

Slotgedachten

Ondanks het feit dat de twee epilepsiepoliklinieken vrij solitair functioneerden, was er altijd sprake van een bereidheid tot samenwerking. De gezamenlijke Rotterdamse 'epilepsiebestrijders' hebben steeds de bijscholing verzorgd aan huisartsen en aan werkers in de woonvoorzieningen voor mensen met een verstandelijke beperking. Over en weer zijn er geregeld contacten en verwijzingen. Een aantal mensen van de polikliniek van Zuid wordt begeleid door de maatschappelijk werker van Noord. De patiënt bepaalt wie de medische en maatschappelijke zorg levert. Conform de beleidsnotitie 'Lijnen voor de ontwikkeling van de gespecialiseerde epilepsiezorg in Nederland' (januari 2004) is de blik gericht op de toekomst. Dit betekent dat in de tweede en derde lijn meer en meer gebruik wordt gemaakt van elkaars deskundigheid. De geschiedenis neemt zijn loop. Van consultatiebureau naar polikliniek en van polikliniek naar consulent-schap en samen behandelen/begeleiden. De patiënt vraagt, de zorg is op maat en de scheiding in Noord- en Zuidoever wordt waar mogelijk overbrugd. Lopend langs de Maasboulevard zie je midden in de Maas het Noordereiland liggen. Zou het ooit te realiseren zijn in Rotterdam één bolwerk van epilepsie-expertise te hebben, waarin niet meer gedacht wordt in termen van Noord en Zuid, Hans Berger en SEIN, maar waar de kennis bereikbaar is voor iedereen (patiënt én professional) die een vraag heeft over epilepsie? Geen woorden, maar daden!



Rectificatie: Mysoline blijft leverbaar tot eind 2006

In goed overleg met AstraZeneca BV heeft de EVN het volgende bereikt: De fabrikant van Mysoline, AstraZeneca BV, heeft bevestigd dat zij de productie van dit medicijn zal stopzetten. Dit geneesmiddel is echter nog verkrijgbaar tot eind 2006. AstraZeneca is bezig om een andere fabrikant te vinden, die de productie van Mysoline kan overnemen. (Informatie: www.epilepsievereniging.nl)

Epilepsiezorg in ontwikkelingslanden

In de algemene ledenvergadering van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie van 22 april jl. ging het bestuur akkoord met de benoeming van Piet Voskuil tot speciaal gecommiteerde van het bestuur voor ontwikkelingslanden. Piet Voskuil was betrokken bij de commissie derde wereldlanden en later als secretaris en (vanaf 1994) als voorzitter van EPICADEC (epilepsy care developing countries). De doelstellingen en middelen van EPICADEC werden in 2003 overgedragen aan een hiervoor speciaal opgericht fonds van de ILAE/IBE voor ontwikkelingslanden. In eerste instantie wordt daarmee de 'global campaign against epilepsy' ondersteund. In breder perspectief wordt beoogd om projecten vanuit ontwikkelingslanden, volgens de oorspronkelijke doelstellingen van EPICADEC te blijven stimuleren.

advertentie

Nationaal Epilepsie Fonds

Jaarlijks gaan rond 350 kinderen, jongeren en volwassenen met epilepsie mee met de vakantie-reizen van het Nationaal Epilepsie Fonds, begeleid door 175 vrijwilligers.

Voor de begeleiding van meervoudig gehandicapte kinderen met epilepsie op vakantie zoekt het Nationaal Epilepsie Fonds een:

Vakantievrijwilliger

Funcieomschrijving:

Alle vakantie-reizen van het Nationaal Epilepsie Fonds zijn speciaal samengesteld voor mensen met epilepsie die (nog) de zelfstandigheid missen om alleen op vakantie te gaan. Daarnaast biedt het NEF aan de ouder(s) van een kind met epilepsie de mogelijkheid om op een verantwoorde wijze hun kind een week lang uit handen te geven aan onze zorgvuldig geselecteerde begeleiders.

Voor die laatste groep zijn wij nog op zoek naar vrijwilligers die bekend zijn met de zorg voor meervoudig gehandicapte kinderen. U werkt in een team van ongeveer 15 vrijwilligers. De reisduur is acht dagen. We zoeken met name vrijwilligers voor de reis van 7 t/m 14 augustus 2004.

Wie zoeken wij:

- U hebt een medische achtergrond of ervaring in de zorg voor meervoudig gehandicapte kinderen.
- U doet graag nuttig werk voor een goed doel.
- U bent enthousiast, sociaal en positief ingesteld.
- U kunt prima functioneren in een bont gezelschap van uiteenlopende leeftijden en achtergronden.
- U vindt het geen probleem om een week van huis te zijn.

Informatie en sollicitatie:

Voor meer informatie kunt u bellen met het Nationaal Epilepsie Fonds, telefoon 030 63 440 63. Wij zenden u graag een informatiepakket toe.

Voor meer informatie over de organisatie en epilepsie: www.epilepsie.nl

LAMICTAL®

Effectieve epilepsiebehandeling met de vrouw in gedachte.
Verkorte productinformatie

Samenstelling: Lamictal 2, 5, 25, 50, 100 en 200 Dispers en Lamictal 25, zijn tabletten met als werkzame stof resp. 2 - 200 mg lamotrigine. **Indicatie:** volwassenen en kinderen >12 jaar: partiële epilepsie met of zonder generalisatie en primair geeneraliseerde epilepsie. Kinderen 2-12 jaar: als onderdeel van de behandeling van refractaire partiële epilepsie. Volwassenen en kinderen vanaf 2 jaar: het syndroom van Lennox-Gastaut bij het falen van andere anti-epileptica. **Dosering:** volwassenen en kinderen >12 jaar: Monotherapie: startdosering 25 mg 1 dd gedurende 2 weken, gevolgd door 50 mg 1 dd gedurende 2 weken. Daarna de dagdos is iedere 1 à 2 weken ophogen met max. 50-100 mg. Onderhoudsdosering is 100-200 mg per dag in 1 of 2 giften. Add-on therapie zonder valproaat: 50 mg 1dd gedurende 2 weken, gevolgd door 100 mg per dag in 2 giften gedurende 2 weken. Daarna de dagdos is iedere 1 à 2 weken ophogen met max. 100 mg. Onderhoudsdosering is 200-400 mg per dag in 2 giften. Add-on therapie met valproaat: 25 mg om de dag gedurende 2 weken, gevolgd door 25 mg 1dd gedurende 2 weken. Daarna de dagdos is iedere 1 à 2 weken ophogen met max. 25-50 mg. Onderhoudsdosering is 100-200 mg in 1 of 2 giften. Kinderen 2-12 jaar: Add-on therapie zonder valproaat: 0,6 mg/kg/dag in 2 giften gedurende 2 weken gevolgd door 1,2 mg/kg/dag in 2 giften gedurende 2 weken. Daarna de dagdos is iedere 1 à 2 weken ophogen met max. 1,2 mg/kg tot een max. van 400 mg/dag. Onderhoudsdosering is 5-15 mg/kg per dag in 2 giften. Add-on therapie met valproaat: 0,15 mg/kg/dag 1dd gedurende 2 weken, gevolgd door 0,3 mg/kg/dag 1 dd gedurende 2 weken. Daarna de dagdos is iedere 1 à 2 weken ophogen met max. 0,3 mg/kg tot een max. van 200mg/dag. Onderhoudsdosering is 1-5 mg/kg in 1 of 2 giften. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor één van de bestanddelen. **Waarschuwingen:** het aanbevelen inslijpschema bij instellen van de behandeling moet niet worden overschreden i.v.m. verhoogde kans op huiduitslag. Bij langdurige behandeling kan het folaatmetabolisme worden beïnvloed. De behandeling moet nooit abrupt worden gestaakt. Er zijn aanwijzingen dat de kans op ernstige huidafwijkingen bij kinderen jonger dan 12 jaar belangrijk hoger is dan bij volwassenen. **Interacties:** Valproaat vertraagt het metabolisme en verduubt bijna de helft van de halfwaardetijd van lamotrigine. **Zwangerschap:** gebruik van Lamictal wordt niet aanbevolen. Risicofactoren: gezien de bijwerkingen kan Lamictal de rijvaardigheid beïnvloeden. **Bijwerkingen:** hoofdpijn, huiduitslag, vermoeidheid, maag-darm klachten, bewegingsstoornissen, duizeligheid, slapeloosheid en haemato-logische afwijkingen. **Verpakking:** Lamictal 2 Dispers: 30 tabletten in flacon. Lamictal 5 en 25 Dispers: 30 tabletten in doordrukstrips. Lamictal 50, 100 en 200 Dispers: 90 tabletten in doordrukstrips. Lamictal 25 standaard tabletten: 30 tabletten in doordrukstrips. **Aflevering en Vergoeding:** U.R., Lamictal Dispers tabletten: 2 mg (RVG 25340), 5 mg (RVG 19115), 25 mg (RVG 19116), 50 mg (RVG 20526), 100 mg (RVG 19117), 200 mg (RVG 20327) en Lamictal 25 mg (RVG 17454) worden volledig vergoed. Voor prijzen zie KNMP-taxe.

Voor meer informatie zie de geregistreerde productinformatie.
GlaxoSmithKline BV,
Huis ter Heideweg 62, 3795 LZ Zeist, Tel. 0300 693 81 00, Oktober 2001

Referenties: 1. Jallon P, Picard F. Bodyweight gain and anticonvulsants: a comparative review. Drug Saf. 2001;24(11):969-79. 2. Samenstelling van de lamictal van het product. 181 tekst Lamictal 25 mg tabletten, 2, 5, 25, 50, 100 en 200 mg Dispers tabletten. GlaxoSmithKline, januari 2001.

 GlaxoSmithKline

Depakine® Chrono deelbaar

Verkorte I-B tekst Depakine® (Chrono, Enteric, vloeistof en stroop)
Samenstelling: Depakine® Chrono deelbaar 300mg, tabletten met gereguleerde afgifte: per tablet natriumvalproaat 200 mg en valproïnezuur 87 mg, tezamen overeenkomend met 300 mg natriumvalproaat. Depakine® Chrono deelbaar 500 mg, tabletten met gereguleerde afgifte: per tablet natriumvalproaat 333 mg en valproïnezuur 145 mg, tezamen overeenkomend met 500 mg natriumvalproaat. Depakine® Enteric 150 mg, maagsapresistente tabletten: per tablet natriumvalproaat 150 mg Depakine® Enteric 300 mg, maagsapresistente tabletten: per tablet natriumvalproaat 300 mg Depakine® Enteric 500 mg, maagsapresistente tabletten: per tablet natriumvalproaat 500 mg Depakine®, vloeistof voor kinderen, oplossing 300 mg/ml: per ml natriumvalproaat 300 mg Depakine® suikervrije stroop: per ml natriumvalproaat 40 mg **Indicaties:** De primaire vorm van geeneraliseerde epilepsie. Kan voorts worden toegepast tegen uitgingen van epilepsie die niet voldoende reageren op andere anti-epileptica, zoals: De secundaire vorm van geeneraliseerde epilepsie (vooral de kinetische en de atonische aanvallen) en partiële epilepsie. **Contra-indicaties:** Lever- of pancreasfunctiestoornis. Familie-anamnese met aan het gebruik van valproïnezuur toegeschreven leverbeschadiging, Hemorragische diathese. Overgevoeligheid voor natriumvalproaat, valproïnezuur of een van de bestanddelen (zie rubriek 6.1 Lijst van hulpstoffen). Porfyrie. **Bijwerkingen:** De meest voorkomende bijwerkingen zijn misselijkheid, braken en maagdarmspijnen; deze zijn gewoonlijk van voorbijgaande aard. Maagkramp, diarree en constipatie komen voor, voorts toename of afname van eufus. Bij gebruik van natriumvalproaat kunnen incidenteel leverfunctiestoornissen optreden, soms gepaard gaande met hyperammonëmie en somnolentie. Vooral bij kinderen kunnen deze zeer ernstig zijn met mogelijk fatale afloop. Tremores marium. Suffheid en slapeloosheid, apathie en ataxie zijn waargenomen bij gecombineerde behandeling met andere anti-epileptica. Hematologische bijwerkingen, o.a. bestaande uit milde volledig reversibele beenmergsuppressie worden niet zeldzaam gezien bij Depakine gebruik. Gewichtstoename komt frequent voor. Pancreatitis (zelden). **Waarschuwingen:** Het is van groot belang in een zo vroeg mogelijk stadium een mogelijke hepatotoxiciteit te onderkennen door bedacht te zijn op de klinische verschijnselen welke aan de icterus vooraf kunnen gaan. Voor de aanvang en zeker gedurende de eerste 6 maanden van de behandeling dient de leverfunctie te worden gecontroleerd. Aangezien een door valproïnezuur veroorzaakte hepatotoxiciteit sterk kan gelijken op het Reye-syndroom is het uit dien hoofde aan te bevelen ook het gebruik van eventueel toegepaste salicylaten te staken. **Overig:** Afleverstatus U.R. Volledig vergoed volgens GVS. Volledige productinformatie is verkrijgbaar bij Sanofi-Synthelabo B.V., Govert van Wijkade 48, 3144 EG Maassluis, telefoon (010) 5931300. **Datering:** 13 november 2001

1) Bergmann et al., Akt Neurologie, 26, 1993, 1-5
2) Milner M et al, Epilepsia, 2001, 41 (suppl.), 74

TOPAMAX®
topiramaat

Samenstelling: Orisule tabletten van 25, 100, 200 mg topiramaat, en Sprinkle capsules van 15 en 50 mg topiramaat. **Indicaties:** Monotherapie en adjunctie behandeling van patiënten met partiële aanvallen van epilepsie en/of geeneraliseerde toetschkinische aanvallen. **Dosering:** Start in de eerste week met 25 mg per dag 1 avond. Verhoog vervolgens met 25 mg per week totdat het gewenste klinische effect is bereikt. De gebruikelijke dagdos is monotherapie is 100 mg met als maximum 500 mg en als adjunctie behandeling 200 tot 400 mg (met als maximum 1000 mg). De dagdos wordt verdeeld over twee inname per dag. Er is weinig ervaring met kinderen van 12 jaar of jonger. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor bestanddelen van het middel, waarschijnlijk van bijzondere voorzorgen. De belangrijkste weg voor de eliminatie van orisule is via de nieren. Bij de behandeling van patiënten met een ernstig tot ernstig verminderde nierfunctie moet voorzichtigheid in acht worden genomen. Bij sommige patiënten met een predispositie voor nierstenen kunnen nierstenen worden gevormd. Risicofactoren voor nefrolithase omvatten het eerder voorkomen van nierstenenvorming, een familie voorgeschiedenis van nefrolithase en hypercalciurie. Gaan van deze risicofactoren kan evenwel op betrouwbare wijze de vorming van nierstenen bij een behandeling met topiramaat worden voorkomen. Patiënten die andere geneesmiddelen nemen die tot nefrolithase kunnen leiden, kunnen een verhoogd risico vertonen. **Interacties:** De toezeging van Topamax aan carbamazepine of valproïnezuur heeft weinig of geen effect op de steady-state plasmaconcentraties. In uitzonderlijke gevallen kan een behandeling met topiramaat aan fenytoïne tot een stijging van de plasmaconcentraties van fenytoïne leiden. Bij gelijktijdige behandeling met fenytoïne of carbamazepine daalt de plasmaconcentratie van topiramaat, waarschijnlijk als gevolg van het geeneraliseerde metabolisme. De toezeging of stopzetting van fenytoïne of carbamazepine bij een behandeling met Topamax kan een aanpassing van de dosering van dit laatste middel vereisen. De toezeging of stopzetting van valproïnezuur veroorzaakt geen klinisch significante veranderingen in de plasmaconcentraties van topiramaat. **Dosering:** Als patiënten tegelijk worden behandeld met topiramaat moet de aanvangsperiode zorgvuldig worden gevolgd. **Orale contra-ceptieve gelijktijdig gebruik met Topamax:** kan de plasmaconcentratie van ethinylestradiol verhogen. Het overschieten naar een orale contraceptivum met een hogere dosis ethinylestradiol moet dan worden overwogen. **Zwangerschap en borstvoeding:** Gebruik van Topamax wordt niet aanbevolen tijdens zwangerschap. Bij behandeling met Topamax kan het nucleaire ruggen- en hersenweefsel, bijwerkingen Hoofdpijn, nauzea, insipide, somnolentie, nervositeit, vermoeidheid, duizeligheid, obstipatie, tremor, diplopie, coördinatiestoornissen, abnormale gang myasthenia, parosmia, smaakveranderingen, abnormaal zicht, mogelijk op worden kunnen komen, amnesie, anorexia, apathie, asthenie, depressie, duizeligheid, emotionele labiliteit, verminderde concentratie, verwardheid, psychomotorische vertraging, agitatie, dankschietmissen, gewichtstoename, angst, cognitieve problemen. Aangezien Topamax in de meeste gevallen samen met andere anti-epileptica wordt toegelicht, is het mogelijk na zijn gebruik mogelijk veranderingen zijn voor deze bijwerkingen. **Verpakking:** Orisule tabletten: orisule 25mg verpakking in strips à 10 tabletten. Een dos bezit 6 strips, dat 60 tabletten. Sprinkle capsules: orisule 15mg verpakking in strips à 10 tabletten. Een dos bezit 6 strips, dat 60 capsules. Prijzen Volgens 2-index vergoeding Volledige vergoeding, uitgebreide productinformatie op verzoek beschikbaar. Raadpleeg de I-B-tekst van de Topamax voor te schrijven.

Postbus 90240, 5000 LT Tilburg
tel 0800-242 42 42 fax 013-683 73 00

 **JANSSEN-CILAG B.V.**

VERKORTE PRODUKTINFORMATIE

Samenstelling: Orisule tablet van 250 mg, 500 mg of 1000 mg levitracetam. **Indicaties:** Adjunctie therapie voor de behandeling van partiële beginnende aanvallen met of zonder secundaire generalisatie bij patiënten met epilepsie. **Dosering:** Volwassenen (> 16 jaar). De therapie wordt aangevoerd met 500 mg tweemaal daags 500 mg. Afhankelijk van het klinische resultaat en de verdraagzaamheid kan de dagelijkse dosis worden verhoogd tot tweemaal daags 1.500 mg, stapsgewijs iedere twee weken met tweemaal daags 500 mg. **Contra-indicaties:** Overgevoeligheid voor levitracetam of andere gylolidoederivaten of voor één van de hulpstoffen. **Waarschuwingen en voorzorgen:** Wanneer met Keppra® moet worden gestopt wordt aanbevolen de dosering geleidelijk af te bouwen, bij iedere vier weken een stapsgewijze verlaging met tweemaal daags 500 mg. Bij toediening van Keppra® aan patiënten met een nierfunctiestoornis of een ernstige leverfunctiestoornis wordt aanbevolen de nierfunctie te bepalen alvorens de dosis vast te stellen. **Zwangerschap en borstvoeding:** Keppra dient niet te worden gebruikt tijdens de zwangerschap, tenzij dit absoluut noodzakelijk is. Stoppen van de behandeling met anti-epileptica kan resulteren in een verslechtering van schadelijk zijn voor moeder en foetus. Vrouwen die Keppra gebruiken dienen geen borstvoeding te geven. **Interacties:** Keppra® beïnvloedt de serumconcentratie van bestaande anti-epileptica (fenytoïne, carbamazepine, valproïnezuur, fenobarbital, lamotrigine, gabapentine en primidon) niet en deze anti-epileptica beïnvloeden de farmacokinetiek van Keppra® niet. Keppra® in een dosering van 1.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van orale contra-ceptieve (ethinylestradiol en levonorgestrel); endocriene parameters (kwaliteitsvrijheidsniveau en progesteron) werden niet veranderd. Keppra® in een dosering van 2.000 mg per dag had geen invloed op de farmacokinetiek van digoxine en warfarine; de prothrombine tijd werden niet veranderd. Gelijktijdige toediening met digoxine, orale contra-ceptiva en warfarine beïnvloedde de farmacokinetiek van Keppra® niet. **Bijwerkingen:** Uit het geheel aan veiligheidgegevens blijkt dat uit onderzoek werd verkregen bleek dat in de Keppra®-groep en in de placebo-groep respectievelijk 46,4% en 42,2% van de patiënten bijwerkingen ondervonden, in de Keppra®-groep en in de placebo-groep onderscheiden respectievelijk 2,4% en 2,9% van de patiënten ernstige bijwerkingen. De meest voorkomende bijwerkingen die werden geassocieerd (> 10%) zijn somnolentie en asthenie. Uit de analyse van het geheel aan veiligheidgegevens bleek dat er geen duidelijk dosis afhankelijk verband was, maar de incidentie en ernst van de aan het contrast van ernstige bijwerkingen verminderde in de tijd. Andere voorkomende bijwerkingen (> 1%, < 10%) toevallige verandering, hoofdpijn, anorexia, diarree, diplopie, nauzea, amnesie, ataxie, convulsie, depressie, duizeligheid, emotionele labiliteit, vingerspijnen, insomnie, nervositeit, tremor, vertigo, halspijn, coördinatie, diplopie. **Vergoeding en prijs:** Keppra® wordt vergoed binnen het GVS. Voor prijzen zie 2-index taxen. **Afleverstatus:** U.R. **Verpakking:** Doseer- van 60 tabletten in strips. **Datering:** Januari 2003

Raadpleeg voor meer informatie de volledige I-B tekst.

 **UCB Pharma**
Druivenstraat 6, 4816 KB Breda, tel: 076 573 11 41, fax: 076 573 52 64,
www.ucbpharma.com