

20-22 juni 2005

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

26 juni 2005

Epilepsie Mini Symposium tijdens het 8th European Congress of Neuropathology
 Focal Lesions Associated with Epilepsy: Cellular and Molecular Pathogenesis
 Locatie: AMC, Amsterdam
 Informatie: www.euro-cns.org/2005

28 augustus – 1 september 2005

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

31 august-3 september 2005

Conference of the European Society for Cognitive Psychology
 Locatie: Leiden
 Informatie: www.escop.nl/conference

14-17 september 2005

6th European Paediatric Neurology Society Congress
 Locatie: Göteborg, Zweden
 Informatie: www.congrex.se/epns2005

17-20 september 2005

9th Congress of the European Federation of Neurological Societies
 Locatie: Athene, Griekenland
 Informatie: www.kenes.com/efns2005

18-25 september 2005

An International Educational Course: Pharmacological Treatment of Epilepsy
 Locatie: Eilat, Israel
 Informatie: www.eilat-aeds.com/eilatedu

5-11 november 2005

XVIIIth World Congress of Neurology
 Locatie: Sydney, Australië
 Informatie: www.wcn2005.com

2-6 december 2005

59th Annual meeting American Epilepsy Society
 Locatie: Washington, DC
 Informatie: www.aes.org

16 december 2005

Najaarsbijeenkomst SWO
 Locatie: UMC Utrecht
 Informatie: G.Hoogland@NP.unimaas.nl

2-6 juli 2006

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

8-12 juli 2006

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

10-14 september 2006

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

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



Epilepsie

Periodiek voor professionals

Casuïstiek

Epilepsie en Leerling Gebonden Financiering: de rol van de medicus | 3

Wetenschappelijk onderzoek

Absence epilepsie: focaal of toch generaliseerd? | 6

De rol van de cortex bij gegeneraliseerde absence epilepsie | 6

Frontale absences bij kinderen: refractair aan standaard therapie | 8

Absence epilepsie: classificatie, behandeling en prognose | 10

Historische wetenswaardigheden

Herman Boerhaave over de vallende ziekte | 13

Proefschriftbesprekingen

Absence epilepsie in ratten: 'how nurture shapes nature' | 16

Verantwoorde epilepsiezorg

SEIN partner World Health Organization | 17

Praktisch Pedagogische Thuiszorg | 18

Agenda | 20

Nederlandse Liga tegen Epilepsie

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



Inspiratie

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

Netwerk

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

Maar het lidmaatschap biedt meer:

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

Bent u beroepsmatig werkzaam in de epilepsiezorg?

Dan zult u de Liga als een inspiratiebron ervaren. Als student of assistent in opleiding (AIO) bent u ook welkom.

Bel of mail naar info@epilepsieliga.nl, 030 63 440 63.

Kennis

Colofon

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

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Willy Renier
Steven de Froe
Boudewijn Gunning
Joke van den Boogaard, secretariaat
Natascha den Hartog, bladmanager

Redactieraad:

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

Aan dit nummer werkten verder mee:

Willem-Frans Arts, Hanneke de Boer,
John van de Corput, Ariadne van der
Does, Rien Franken, Lieven Lagae,
Saskia van der Linden - Aussems,
Fernando Lopes da Silva,
Gilles van Lijstelaar

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. Jaarlijks komt er een speciaal nummer uit, 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 redactie-secretariaat. Ingezonden kopij wordt beoordeeld door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om deze te weigeren of in te korten.

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

Secretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie
Joke van den Boogaard
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 63 440 63
Email info@epilepsieliga.nl

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

ISSN 1571 - 0408

Van de redactie

De zorg in Nederland, dus ook de epilepsiezorg, wordt een zaak tussen aanbieders en gebruikers van zorg en de zorgverzekeraars. In dit nieuwe stelsel zal de patiënt steeds meer consument worden, die op basis van het (over)aanbod aan informatie een verantwoorde keuze moet maken. Niet iedereen is hier even goed toe in staat. Ook deze mensen moeten echter kunnen vertrouwen op goede zorg als die nodig is. De overheid moet daarop toezien.

De Kwaliteitswet Zorginstellingen omschrijft 'verantwoorde zorg' als zorg die doeltreffend, doelmatig en patiëntgericht is en draagt de zorginstellingen op dit te realiseren en te bewaken. De redactie van 'Epilepsie' volgt de ontwikkelingen en bericht hierover in de nieuwe rubriek met de toepasselijke naam 'Verantwoorde epilepsiezorg'. Deze rubriek houdt u op de hoogte van initiatieven, gericht op verbetering van de kwaliteit, de organisatie of de samenhang van de zorg voor mensen met epilepsie.

Wij wensen u veel leesplezier.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@Kempenhaeghe.nl

Door: Geert Thoonen, GZ-psycholoog, Onderwijscentrum De Berkenschutse en

John van de Corput, landelijk coördinator Steunpunten, Landelijk Werkverband Onderwijs & Epilepsie.

Epilepsie en Leerling Gebonden Financiering: de rol van de medicus

De regeling 'Leerling Gebonden Financiering (LGF), het rugzakje' heeft de toewijzing van ambulante begeleiding voor leerlingen met epilepsie en een ernstige onderwijsbeperking danig veranderd. Standaardisatie van de toekenningsprocedures heeft niet alleen gevolgen voor direct betrokkenen, zoals ouders en leerkrachten maar ook voor professionals. Aan de hand van twee casussen wordt geïllustreerd, hoe belangrijk de rol van de medicus kan zijn in het al dan niet toekennen van een indicatie voor LGF.

Sinds 2003 is de wetgeving voor toelating tot het speciaal onderwijs gewijzigd. Het kind met een handicap en ernstige onderwijsbeperking moet aan strikte criteria (zie kader B) voldoen, die door een onafhankelijke, regionale Commissie van Indicatiestelling (CvI) worden getoetst. Na een positief toelaatbaarheidsoordeel geeft deze commissie een beschikking af waarmee ouders hulp vanuit één onderwijscluster (zie kader A) kunnen inschakelen. Ouders hebben de keuze de toegekende hulp om te zetten in plaatsing op een school voor speciaal onderwijs of plaatsing in het regulier onderwijs met ambulante begeleiding vanuit het speciaal onderwijs. Deze laatste vorm van begeleiding vindt plaats vanuit de regeling Leerling Gebonden Financiering (LGF ofwel 'het rugzakje').

Het merendeel van de kinderen met epilepsie hoeft geen beroep te doen op voorzieningen vanuit het Speciaal

Onderwijs omdat de onderwijsbeperkingen (als ze die al hebben!) opgevangen kunnen worden vanuit zorgstructuren binnen het reguliere onderwijs, zoals remedial teaching of plaatsing in speciaal basisonderwijs. Bij kinderen met refractaire epilepsie is het risico op ernstige (schoolse) ontwikkelingsproblemen echter beduidend hoger. Vaak kunnen de reguliere zorgsystemen niet of onvoldoende tegemoet komen aan de complexe onderwijsbeperkingen en begeleidingsbehoeften van deze kinderen.

Praktijkervaringen tonen aan dat de indicatieprocedure toch tot een negatief besluit kan leiden. Voornamelijk een onvoldoende onderbouwing van de leerachterstand en/of ontoereikendheid van reguliere zorgstructuur (zie punt b en c in kader B) blijken de primaire afwijzingsgronden voor een 'Rugzak'. Ter illustratie volgt de volgende casusbeschrijving.

A. Indeling categorieën voor speciaal onderwijs

Cluster 1: blinde- en slechthorende kinderen.

Cluster 2: dove- of slechthorende kinderen of kinderen met ernstige spraak- en/of taalmoeilijkheden.

Cluster 3: kinderen met een verstandelijke beperking (ZMLK), lichamelijke beperking (Mytyl en Tyltyl), (somatische) langdurig zieke kinderen (LZK, waaronder epilepsie).

Cluster 4: kinderen met een psychische stoornis en ernstige gedragsproblemen.

B. Indicatiecriteria LGF (LZK-epilepsie)

Een leerling komt in aanmerking voor speciaal onderwijs/ leerling-gebonden financiering wanneer er sprake is van:

- a. een ernstige stoornis of beperking (bv. epilepsie);
- b. een belemmering in de onderwijsparticipatie, zoals:
 1. achterstand in cognitieve leervoorwaarden / leervorderingen of
 2. vermindering effectieve leertijd met meer dan 25% t.g.v. (a) of
 3. zeer geringe zelfredzaamheid;
- c. het niet adequaat onderwijs kunnen bieden door de reguliere school met inschakeling van beschikbare zorg.

Casus 1

Bij een CvI wordt door de ouders een beschikking aangevraagd voor LGF en ambulante begeleiding vanuit epilepsieschool De Berkenschutse. De leerling (11 jaar; groep 6 basisonderwijs) is tien maanden bekend met complex partiële epilepsie. Het EEG-beeld toont frequente epileptische activiteit met een frontaal focus. Het gebruik van anti-epileptica heeft een positief regulerend effect op de aanvalsfrequentie. Psychologisch onderzoek wijst op gemiddelde intellectuele vermogens bij een disharmonisch profiel. Er is sprake van onvoldoende inzichtelijk vermogen in complexe (sociale) situaties en een zwakke mondelinge uitdrukkingsvaardigheid. De schoolse vorderingen zijn van redelijk niveau. De sociale interactiepatronen staan in sterke mate onder druk ten gevolge van woedeaanvallen die door medeleerlingen als bedreigend worden ervaren. Na een woedeaanval is de leerling lange tijd niet aanspreekbaar. Er is een relatie tussen de emotionele ontregelingen en het medicatiegebruik. De school zit in ernstige handelingsverlegenheid vanwege de opstapeling van gedragsproblemen en heeft gevolgen voor het klassengebeuren. Er volgt een afwijzing van de beschikkingsaanvraag LGF op basis van het niet voldoen aan het leerachterstandcriterium of verzuimcriterium.

Deskundigheid indicatiesteller

De indicatiestelling blijft in sterke mate afhankelijk van de deskundigheid betreffende epilepsie van de leden van de diverse regionale commissies, waaronder een jeugdarts. Hoewel de expertise bij en communicatie tussen leden van de indicatiecommissies en de verschillende werkvelden (o.a. onderwijs en zorg) de laatste jaren ontegenzeggelijk is verbeterd, komt het nog steeds voor dat een 'foutieve' interpretatie van de medische beschrijving in het dossier (mede) leidt tot een onterechte afwijzing van een aanvraag LGF.

Medische behandelaars dienen zich rekenschap te geven van het beperkte referentiekader dat de commissieleden qua kennis en informatiebronnen ter beschikking hebben. Zij dienen het medisch beeld en consequenties op ontwikkelingsdomeinen als leren en gedrag zo eenduidig mogelijk te formuleren. In onderstaand lijstje worden in willekeurige volgorde een aantal exemplarische afwijzingsgronden genoemd vanuit het stoorniscriterium betreffende epilepsie:

- sprake van een waarschijnlijkheidsdiagnose (vermoeden van epilepsie);
- geen klinische verschijnselen waarneembaar die wijzen op epileptische activiteit;
- er is sprake van een benigne vorm van epilepsie;
- medisch beeld is langere tijd stabiel en medicatie is in afbouw;
- de leerling is aanvalsvrij met goed ingestelde medicatie;

- er is alleen sprake van nachtelijke aanvallen en geen aanvallen tijdens schooltijden.

Er is een drietal misvattingen te noemen die vooral bijdragen aan een misinterpretatie van het epilepsiebeeld. Ten eerste heerst nog te vaak de veronderstelling dat epilepsie is te behandelen, terwijl dat alleen voor de manifestaties van epilepsie (aanvallen) geldt. Regulatie van de epilepsie met medicatie wil dan ook niet zeggen dat er geen ontregelingen in de hersenactiviteit zijn, maar zegt alleen iets over de klinische waarneembaarheid van epileptische aanvallen. Ten tweede dient er vanuit de indicatiecriteria een lineaire relatie aangegeven te worden tussen de klinische verschijnselen en cognitieve stoornissen en/of schoolse problemen, terwijl die vaak afwezig is. Een kortdurende epileptische ontregeling of aanval blijkt soms een ernstig versturende invloed te hebben op het functioneren van een leerling (zgn. 'transient cognitive impairment'). Ten derde wordt de complexiteit van het epilepsiebeeld (in termen van voorspelbaarheid en waarneembaarheid) vaak onderschat. Hierbij moet gedacht worden aan veranderingen in het epilepsiebeeld die zich representeren in toe- of afname van stagnaties in de leerontwikkeling maar ook aan toenemende leerproblemen bij een relatief stabiel epilepsiebeeld. De volgende casus illustreert de problemen bij de indicatiestelling op basis van medische aspecten.

Casus 2

Bij een CvI wordt door de ouders een beschikking aangevraagd voor LGF en ambulante begeleiding vanuit de epilepsieschool De Waterlelie. Het kind is bekend met epilepsie en heeft een leerachterstand van 2 jaar.

In de aangeleverde informatie wordt het medische beeld als volgt beschreven:

'Het EEG toont 's nachts een forse toename van de pieken en piekgolven, maar niet zodanig dat er sprake is van ESES. De aanvallen welke patiëntje overdag had treden niet meer op. Als medicatie gebruikt hij momenteel

Patiëntje is bekend met epilepsie, vermoedelijk lokalisatiegebonden. Patiënt is aanvalsvrij sinds november 2002. Gedurende de EEG-registratie kwam frequent epileptiforme activiteit voor gedurende de nacht, echter zonder specifiek ESES-beeld.'

De CvI concludeert, het kind is vanaf november 2002 aanvalsvrij en voldoet daarmee niet aan het medische criterium voor een indicatie.

De ouders, de basisschool en De Waterlelie tekenen bezwaar aan tegen het besluit van de CvI. De commissie wordt gewezen op de volgende zinsnede uit het neuropsychologisch onderzoek:

'Het EEG wijst op een lokalisatiegebonden epilepsie met het karakter van een of meer foci in de intra Sylvische regio. De aard en hoeveelheid van de epileptiforme activiteit plaatsen dit beeld in de groep van de cognitieve epilepsie. Van deze vorm van



epilepsie is bekend dat ze een negatieve invloed op de cognitieve functies heeft.'

De behandelend neuroloog ondersteunt het bezwaarschrift met de volgende aanvullende informatie:

'Patiënt is bekend met epilepsie, vermoedelijk lokalisatiegebonden. Gezien de aard van de elektro-encefalografische bevindingen behoren cognitieve moeilijkheden c.q. moeilijkheden in de leerprocessen gerelateerd aan deze afwijkingen tot de mogelijkheden waardoor extra ondersteuning wenselijk is.'

Op basis van het bezwaarschrift wordt alsnog een beschikking toegekend.

Tot slot

Een beoogd doel van het 'Rugzakje' is, op basis van landelijke uniforme toelatingscriteria, de positie van leerlin-

gen met een beperking/handicap en hun ouders binnen het onderwijs te versterken. De specifieke rol van de medicus bij een Rugzakaanvraag is altijd redelijk onderbelicht gebleven. Het is voor een medicus van belang om de afwegingsgronden van een indicatiecommissie te kennen en zich te realiseren dat de medische beschrijving (mede) tot afwijzing van een 'rugzak' kan leiden. Van professionals binnen het werkveld epilepsie mag accurate risicoanalyse van consequenties van medische factoren (o.a. epilepsievorm, aanvalstypen, medicatiebeleid) op ontwikkelingsdomeinen (waaronder schoolse ontwikkeling) worden verwacht. Het op schrift stellen van deze risicofactoren kan de indicatiestelling onderbouwen en bovendien de indicatieprocedure bespoedigen wat vanuit preventief oogmerk niet onbelangrijk is.

Door: Fernando Lopes da Silva, Swammerdam Instituut voor levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam en Pauly Ossenblok, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze

Absence epilepsie: focaal of toch gegeneraliseerd?

De workshop die door de Sectie Wetenschappelijk Onderzoek van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie tijdens het Kempenhaeghe symposium werd georganiseerd, ging dit jaar over 'epilepsiesyndromen met absences'. Dit thema werd vanuit verschillende perspectieven gepresenteerd. Op dit ogenblik beginnen nieuwe inzichten in de neurobiologische processen, die aan deze syndromen ten grondslag liggen, duidelijker contouren te krijgen. Het concept dat de typische 3 Hz piekgolfontladingen, die kenmerkend zijn voor absence epilepsie, gegeneraliseerd over de cortex ontstaan, staat ter discussie door de bevinding dat deze oscillaties in de WAG/Rij-rat, een genetisch diermodel van absence epilepsie, hun oorsprong in een specifiek deel van de cortex (somato-sensorische gebied voor de representatie van het gezicht) hebben. Hiervoor werd experimenteel bewijs geleverd, niet alleen door middel van een niet-lineaire analyse van electrofysiologische metingen bij dit ratmodel, maar ook door recente farmacologische experimenten (zie bijdrage van Gilles van Luijtelaaar), en door EEG-fMRI onderzoek bij dieren (Hal Blumenfeld, Yale University School of Medicine). Het neurobiologische substraat van de toegenomen excitabiliteit van het corticale focale gebied kan een verhoogde

expressie van een bepaald subtype van natriumkanalen zijn. Recent werd deze verhoogde expressie in laag II-IV van het gebied van de somato-sensorische cortex, waar de representatie van het gezicht gelokaliseerd is, door de groep van Blumenfeld aangetoond. Of absences ook bij de mens een focale corticale oorsprong hebben, is nog onderwerp van discussie en verder onderzoek. Naar verwachting zullen simultane EEG-fMRI-registraties, die sinds kort mogelijk zijn, bijdragen aan nieuw inzicht in de focale versus gegeneraliseerde oorsprong van absence epilepsie bij de mens (Louis Lemieux, University College London).

Ook klinische waarnemingen in een bepaalde groep kinderen met absences hebben laten zien dat ontladingen in het EEG een frontaal begin hebben (zie bijdrage Lieven Lagae). Uit klinisch onderzoek blijkt dat epilepsiesyndromen met absences een heterogene verzameling van klinische beelden vormen, die toch een verschillende prognose kunnen hebben (zie bijdrage Willem-Frans Arts). Duidelijk is dat er meer onderzoek naar genetische en pathofysiologische mechanismen nodig is, om een betere klinische classificatie van epilepsiesyndromen met absences bij de mens te kunnen ontwikkelen.

Door: Gilles van Luijtelaaar, Biologische Psychologie, Nijmeegs Instituut voor Cognitie en Informatie, Radboud Universiteit Nijmegen.

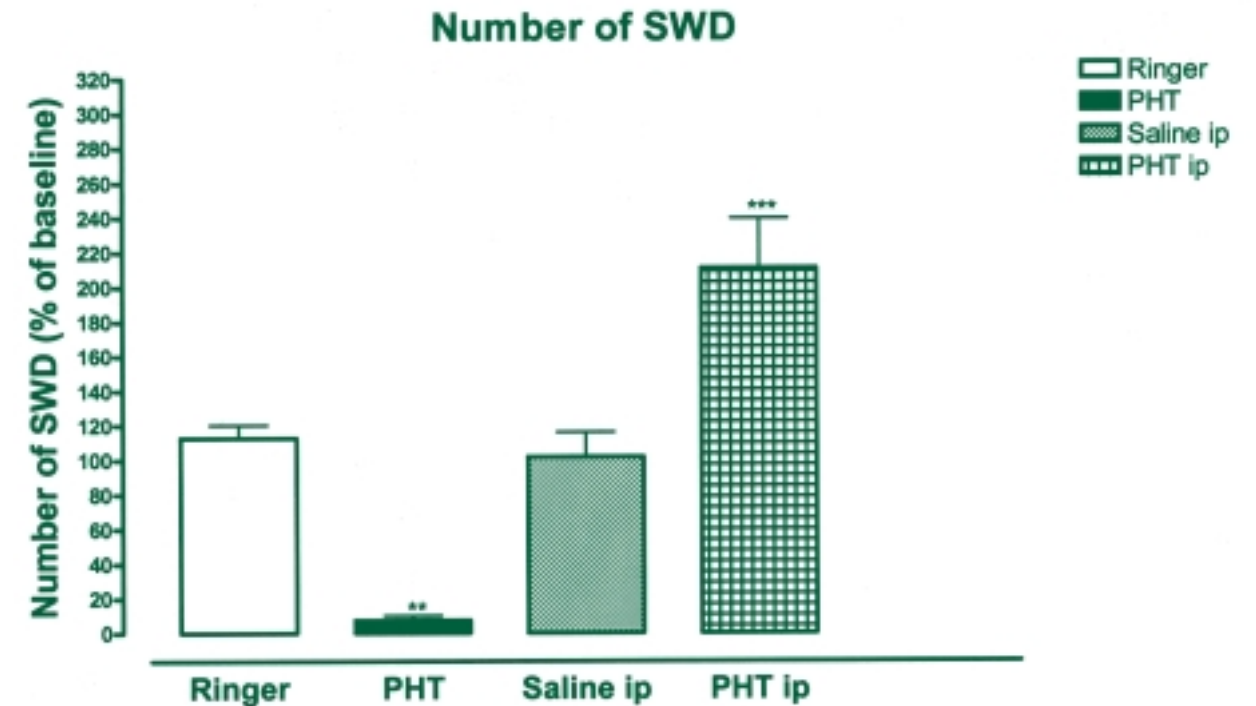
De rol van de cortex bij gegeneraliseerde absence epilepsie

De 3 Hz piekgolfontladingen, die kenmerkend zijn voor absence epilepsie, komen bilateraal en gegeneraliseerd over de cortex voor. Op basis hiervan wordt absence epilepsie dan ook ingedeeld bij de primair gegeneraliseerde epilepsieën. De pacemaker voor de ritmische oscillaties is naar alle waarschijnlijkheid de thalamus. Recent onderzoek laat zien dat absences een focale oorsprong hebben en dat het focus in de cortex is gelegen. Daarom staat de indeling bij de primair gegeneraliseerde epilepsieën sinds enige tijd ter discussie.

Primair gegeneraliseerd

De centrencephale en de reticulo-corticale theorie hebben de afgelopen vijftig jaar richting gegeven aan het onder-

zoek naar het ontstaan van absence epilepsie. Penfield introduceerde de term 'thalamus' voor een diffuus sub-corticaal neuronale systeem, dat in het diencephalon en in



Figuur 1 Locale injecties in de hersenen van WAG/Rij-ratten met Phenytoïne (PHT) in het focale corticale gebied onderdrukken piekgolfontladingen (SWD), systemische injecties zorgen voor de gebruikelijke toename in aantal piekgolfontladingen (Azizova, A., Onat, F., van Luijtelaaar, G., in prep).

de hersenstam gelegen is, en dat verantwoordelijk is voor zowel de gegeneraliseerde piekgolfontladingen als voor de daling in het bewustzijn. Voorts veronderstelt de reticulo-corticale theorie, die vooral door Pierre Gloor, George Kostopolous and Massimo Avoli naar voren gebracht is, een thalamische generator van slaapspoelen, die, in het geval van een hyperexcitabele cortex, gemodificeerd worden tot gegeneraliseerde piekgolfontladingen.

Thalamo-corticale netwerken

Het fundamentele onderzoek naar de betrokkenheid van de thalamus en cortex werd tot halverwege de zeventiger jaren gedaan bij de kat, terwijl er de laatste drie decennia genetische diermodellen voor absence epilepsie beschikbaar kwamen. Aanvankelijk waren het de muizenstammen die vaak, naast absences, ook andere pathologieën lieten zien. Later zijn het vooral de GAERS en de WAG/Rij-ratten, respectievelijk een selectielijn en een inteeltstam, die leeftijdsgerelateerde (dat wil zeggen op jonge leeftijd nog geen en later in de ontwikkeling per dag tot honderden) piekgolfontladingen vertoonden. Deze dieren vertonen, voor zover bekend, geen andere neurologische afwijkingen en geen grote cognitieve veranderingen, anders dan de bewustzijnsdaling tijdens de aanvallen. Met beide diermodellen zijn genetische, farmacologische, biochemische, neurofysiologische en gedragsexperimenten uitgevoerd teneinde de modellen te valideren of om de mechanismen te ontrafelen, die verantwoordelijk zijn voor de piekgolfontladingen. Beide modellen zijn behoorlijk valide: de overeenkomst tussen

patiënt en model is uitstekend als het gaat om reacties op geneesmiddelen, de vigilantietoestand waarin de piekgolfontladingen voorkomen en de daling in de responsiviteit die tijdens de aanvallen optreedt (1). In het neurofysiologisch onderzoek is ook veelvuldig gebruik gemaakt van een *in vitro*-model, de thalamische coupe, meestal van de fret. De uitkomsten van de *in vitro*- en *in vivo*-studies laten duidelijk de betrokkenheid van de thalamus zien. Preciezer gezegd; de typerende oscillaties worden opgewekt in een netwerk dat uit drie kernen bestaat: de reticulair thalamische kern, de specifieke thalamische kernen met de schakelcellen, en de corticale neuron, alle met elkaar verbonden in een cortico-thalamo-corticaal netwerk.

De rol van de cortex

De rol van de cortex in dit alles bleef onderbelicht: de aanwezigheid van een functionerende cortex was vereist voor de aanwezigheid van piekgolfontladingen, echter de precieze rol van de cortex bleef steken in verhoogde excitatie en of verminderde inhibitie. Tot in 2002. Toen kwamen we op grond van niet-lineaire signaalanalyses van het corticale en thalamische EEG van de WAG/Rij-rat tot de conclusie, dat er sprake is van een corticaal focus dat gelegen is in de somatosensorische cortex. Hier worden de piekgolfontladingen opgeroepen en vanaf hier verspreiden ze zich razendsnel over de cortex en via corticale-thalamische projecties naar de thalamus. Met andere woorden, bij absence epilepsie is sprake van een primair focus en dus van een secundair gegeneraliseerde epilepsie (2).

Dit nieuwe gezichtspunt leidde tot de 'cortical focus'-theorie voor absence epilepsie en tot diverse aanzetten om de theorie verder te toetsen. Inmiddels zijn er op diverse instituten allerlei initiatieven tot stand gekomen waarbij de 'cortical focus'-theorie verder onderzocht wordt. Wij vonden in de WAG/Rij-rat dat systemische injecties met phenytoïne het aantal piekgolfontladingen verhoogt, terwijl injecties in het corticale focus de aanvallen vrijwel volledig onderdrukten (figuur 1). Ionkanaalstudies lieten verder zien, dat er sprake is van een verhoogde expressie van de subtypes van Na⁺ kanalen, exclusief in laag I-IV in het focale gebied, dan wel een verandering in het Ih Ca²⁺ kanaal. Deze veranderingen zouden de oorzaak kunnen zijn van de grotere excitabiliteit in het focale gebied. Er is ook sprake van een toename in het messenger RNA voor GABA(B₁) in de somatosensorische cortex van GAERS, immunocytochemische data lieten een verhoogde expressie zien van zowel de GABA(B₁) en GABA(B₂) receptor subunits en veranderingen in parvalbumine bevattende neuronen in de somatosensorische cortex bij de WAG/Rij-rat (parvalbumine is gecolocaliseerd met GABA), en een verminderd aantal NMDA en AMPA subunits in het focale corticale gebied (3). Het is wel belangrijk op te merken, dat er soms ook immunochemische veranderingen gerapporteerd worden in andere delen van het thalamo-corticale gebied of zelfs in andere gedeelten van het brein en dat daarom niet alle gevonden veranderingen specifiek zijn voor het corticale focale gebied. Tenslotte zijn er morfometrische Golgi-studies gedaan naar eigenschappen van cellen in en buiten het focale gebied bij WAG/Rij- en controle ratten. De uitkomsten van deze studies laten zien

dat pyramidaal cellen in laag II en III in het focale gebied langer zijn dan die van niet-epileptische ratten en dat er sprake is van een verhoogde arborizatie (4).

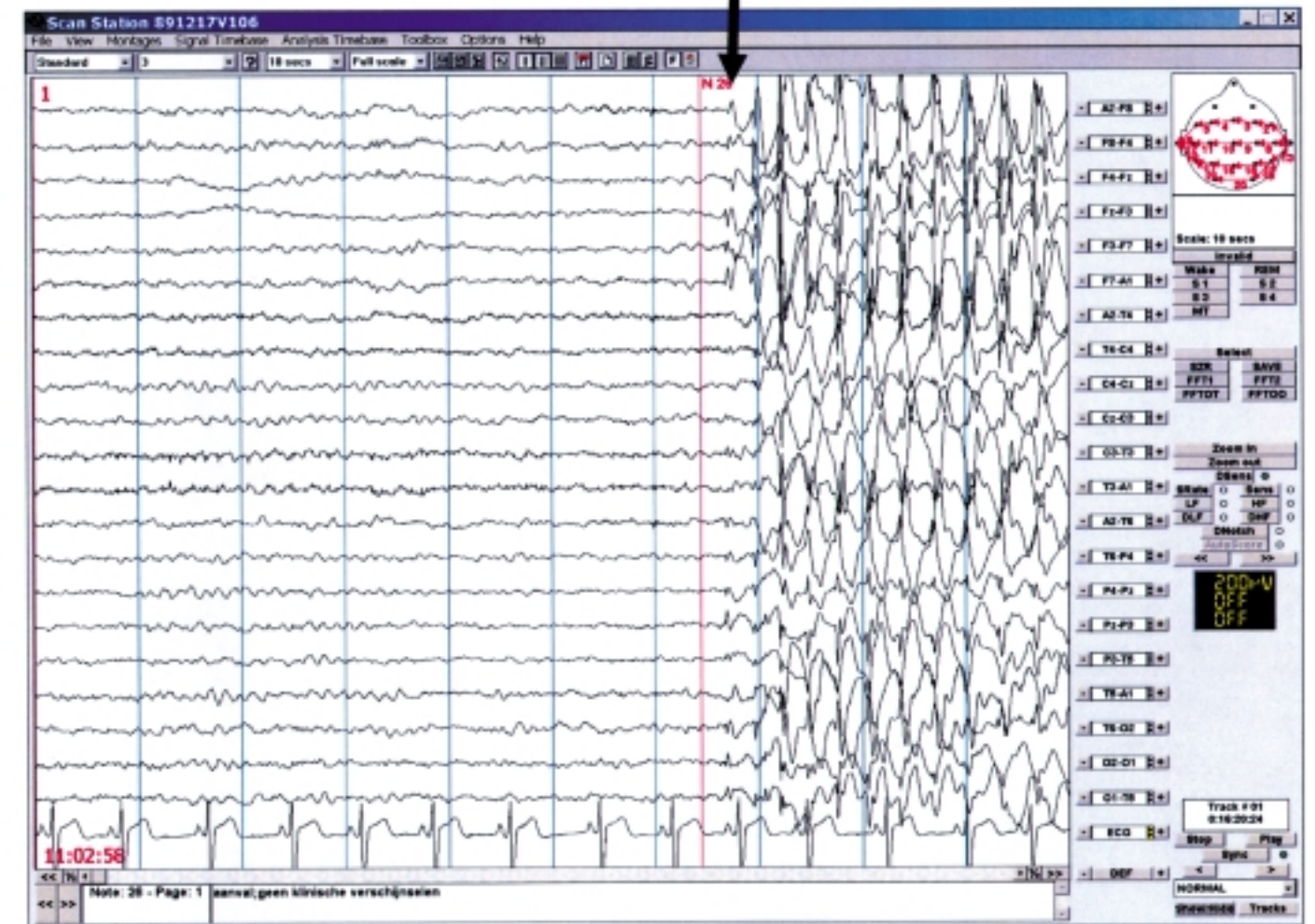
Conclusie

Geconcludeerd kan worden dat de corticale focus-theorie het neurobiologisch onderzoek naar de grondslagen van absence epilepsie een nieuwe wending heeft gegeven. Opvallend is, dat er allerlei veranderingen zijn in het focale gebied, maar soms ook daarbuiten. Of al die veranderingen het gevolg of de oorzaak zijn van de absences, is vooralsnog niet duidelijk. Of absences bij de mens evenzeer een focale corticale oorsprong hebben, dient met nieuwe en gevoelige methodes onderzocht te worden.

Referenties

1. Coenen AM, van Luijtelaar EL. Genetic animal models for absence epilepsy: a review of the WAG/Rij strain of rats. *Behav Genet.* 2003; 33: 635-55.
2. Meeren H, van Luijtelaar G, Lopes da Silva F, et al. Evolving concepts on the pathophysiology of absence seizures. *The cortical focus theory.* *Archives Neurology.* 2005; 62: 371-6.
3. van de Bovenkamp-Janssen MC, Korosi A, Veening J, et al. Neuronal parvalbumin and absence epilepsy in WAG/Rij rats. In: van Luijtelaar G, Kuznetsova G, Coenen A, et al. eds. *The WAG/Rij model of absence epilepsy: the Nijmegen-Russian Federation papers*, NIGI, Nijmegen, 2004, 29.
4. Karpova AV, Bikbaev AF, Coenen AM, et al. Morphometric Golgi study of cortical locations in WAG/Rij rats: the cortical focus theory. *Neurosci Res.* 2005; 51: 119-28.

Frontaal maximum



Figuur 1 Een voorbeeld van een frontaal begin van een absence. Deze gegeneraliseerde 3 Hz piekgolfontlading wordt voorafgegaan door een piek met een links frontaal maximum.

Door: Lieven Lagae, Kinderneurologie, Universitaire Ziekenhuizen KU Leuven, België.

Frontale absences bij kinderen: refractair aan standaard therapie

Voor een bepaalde groep kinderen met absences vertoont het EEG duidelijke aanwijzingen voor een frontaal begin van de gegeneraliseerde epileptische ontladingen (1). Deze absences zijn moeilijk te behandelen met de klassieke anti-epileptica. Bovendien vertonen veel van deze kinderen cognitieve en gedragsproblemen.

Absence epilepsie bij kinderen is meestal een relatief goedaardige epilepsie welke gemakkelijk te controleren is met standaard anti-epileptica, zoals valproïnezuur, lamotrigine of ethosuximide. Het EEG toont tijdens de absences het typische gegeneraliseerde 3 Hz 'spike-and-

waves'-patroon. Gedurende de laatste jaren hebben we een subgroep van kinderen met absences kunnen herkennen, waarbij het EEG eerst duidelijke unilaterale frontale epileptische afwijkingen vertoont die na 500-2000 msec secundair generaliseren.

Elektroclinisch onderzoek

Bij 59 kinderen met het vermoeden van absence epilepsie werd een langdurig video-EEG (minimum 4 uur) uitgevoerd. De volgende EEG-parameters werden in detail geanalyseerd: maturiteit van de achtergrondsactiviteit, gemiddelde duur van de gegeneraliseerde spike-and-waves ontladingen en onset van de spike-and-waves ontladingen. In deze studie betekent frontale onset dat er voor de start van de gegeneraliseerde epileptische activiteit een duidelijk unilaterale frontale spike werd gezien (figuur 1). Daarnaast werd ook gezocht naar geïsoleerde interictale spikes.

De volgende klinische parameters werden genoteerd: leeftijd bij het begin van de aanvallen; type absence (met of zonder geassocieerde motorische verschijnselen); gemiddeld aantal absences per dag; reactie op ingestelde anti-epileptica, beeldvorming, cognitieve en gedragsproblematiek. Cognitieve en gedragsproblemen werden genoteerd indien het kind speciaal onderwijs volgde, extra professionele schoolse ondersteuning kreeg of gevolgd werd door een kinderpsychiater voor gedragsproblemen.

Frontaal focus?

Bij 23 kinderen werden er tijdens het langdurig video-EEG gegeneraliseerde spike-and-waves geregistreerd. Nauwkeurige analyse van het begin van deze gegeneraliseerde epileptische ontladingen toonde aan dat er bij tien kinderen een duidelijk frontaal begin was. De twee groepen (dertien kinderen met klassieke primair gegeneraliseerde spike-and-waves en tien kinderen met frontale onset spike-and-waves) werden op EEG en klinisch gebied met elkaar vergeleken. Wat betreft het EEG, konden we vaststellen dat er bij acht van de tien kinderen uit de frontale onset groep, interictale frontale spikes werden teruggevonden. Dit was slechts het geval bij één op de dertien kinderen met de 'klassieke' absences. Achtergrond, duur van de ontladingen, reactie op hyperventilatie en intermittente lichtstimulatie was niet verschillend tussen de twee groepen. Op klinisch gebied was het meest opmerkelijke verschil te zien op het gebied van de controleerbaarheid van de absences: slechts bij drie van de tien kinderen in de frontale onset groep werd een goede reactie (>50% reductie) op de standaard anti-epi-

leptica verkregen. In de klassieke groep reageerde acht van de tien kinderen goed. Beginleeftijd van de aanvallen en type absence was niet verschillend tussen de twee groepen. Verschillen werden wel opgemerkt in de cognitieve en gedragskenmerken. Zes kinderen in de frontale onset groep had duidelijk leerproblemen, terwijl dit maar aanwezig was bij één kind in de klassieke absence groep. Bovendien werden drie van de tien kinderen in de frontale onset groep gevolgd door een kinderpsychiater voor ernstige gedragsproblemen.

Bespreking

Deze observationele video-EEG studie illustreert dat er een subgroep van kinderen met absences te herkennen is met een duidelijk frontaal begin van de naderhand generaliseerde spike-and-waves ontladingen. Interictaal hebben deze kinderen ook meer frequent geïsoleerde frontale spikes. Het lijkt hier dus te gaan om een secundair generaliseerd epilepsiebeeld. Bovendien vertonen deze kinderen een typisch klinisch beeld: alhoewel de absences op zichzelf klinisch niet verschillen van de klassieke absences, zijn ze wel veel moeilijker onder controle te krijgen, zodat we bij een deel van die kinderen over een refractaire epilepsie kunnen spreken. Veel van de kinderen met frontale onset absences hebben leerproblemen en/of gedragsproblemen. Covanis et al. (2) hebben soortgelijke bevindingen gerapporteerd: bij 27% van de patiënten met absences werd een frontaal begin gevonden. Dit bleek in hun studie een slechte prognostische factor te zijn: veel

patiënten met een frontaal begin vertoonden een opleving van de epilepsie na het stoppen van de medicatie.

Deze klinische studie kan ook gebruikt worden in de nog steeds actieve discussie over de pathogenese van absence aanvallen. Frontale onset absences zijn niet zo eenvoudig te verklaren vanuit het klassieke thalamocorticale dysfunctie model (3). Lombroso heeft reeds vroeger aangetoond dat 56% van de patiënten met gegeneraliseerde epilepsie ook interictaal focale epileptische afwijkingen vertoont, wat een sterk klinisch argument blijft voor een corticale onset van gegeneraliseerde epilepsie (4). Dit wordt nu ook bevestigd in verschillende fMRI-studies die tijdens de spike-and-waves-ontladingen toch duidelijke frontale corticale hyper- of hypoactiviteit aantonen (5).

Referenties

1. Lagae L, Pauwels J, Monte CP, Verhelle B, Vervisch J. Frontal absences in children. *Eur. J. Ped Neurology*, 2001; 5: 243-251.
2. Covanis A, Skiadas K, Loli N, et al. Absence epilepsy: early prognostic signs. *Seizure* 1992, 1: 281-289.
3. Fatatsugi Y, Riviello JJ. Mechanisms of generalized absence epilepsy. *Brain Devel* 1998; 20: 75-79.
4. Lombroso CT. Consistent EEG focalities detected in subjects with primary generalized epilepsy monitored for 2 decades. *Epilepsia* 1997; 38: 797-812.
5. Aghakhani Y, Bagshaw AP, Benar CG, Hawco C, Andermann F, Dubeau F, Gotman J. fMRI activation during spike and wave discharges in idiopathic generalized epilepsy. *Brain*. 2004; 127: 1127-44.

Door: Willem-Frans Arts, Kinderneurologie, Erasmus MC – Sophia, Rotterdam

Absence epilepsie: classificatie, behandeling en prognose

Epilepsiesyndromen met absences vormen een heterogene verzameling met waarschijnlijk diverse pathogenetische mechanismen. Klinische en epidemiologische onderzoeken betreffende de behandeling en de prognose zijn dus weinig betrouwbaar als er geen duidelijke classificerende indeling is gemaakt. Gegevens over de juiste therapeutische benadering zijn niet voldoende evidence-based.

Typische versus atypische absence epilepsie

Typische absences worden gekenmerkt door een korte duur (seconden tot een halve minuut) en een abrupt begin en eind. Tijdens een absence worden de activiteiten onderbroken, er is een duidelijk waarneembare daling van het bewustzijn en amnesie voor het gebeurde. Men ziet tijdens de absence hooguit geringe motorische activiteit

in de zin van automatismen of spierschokjes. Het kind staart voor zich uit; vaak ziet men de ogen omhoog wegdraaien. Op grond van de anamnese alleen is het vaak moeilijk om een onderscheid te maken tussen typische absences en kortdurende complexe partiële aanvallen met relatief weinig motorische activiteit enerzijds en atypische absences anderzijds. Atypische absences kunnen bijvoor-

beeld gepaard gaan met forse myoclonieën van de oogleden, de handen of meer diffuus in het lichaam.

Typische absences komen voor bij een aantal epilepsie-syndromen. De belangrijkste hiervan zijn 'childhood absence epilepsy' (CAE), juveniele absence epilepsie (JAE) en juveniele myoclonus epilepsie (Janz, JME). Of alle vormen van epilepsie met atypische absences ieder voor zich een apart syndroom vormen, is nog omstreven. Er zou sprake zijn van myoclonische absence epilepsie, het syndroom van Jeavons (absences met ooglid myoclonieën), epilepsie met absences met periorale myoclonieën en symptomatische absences bij epileptische encefalopathieën. Hier is weer eens sprake van de voortgaande discussie binnen de neurologie tussen 'lumpers' en 'splitters'. Dat wil zeggen, diegenen die brede verbanden zien tussen diverse ogenschijnlijk verschillende beelden (de 'continuüm'-gedachte) tegenover diegenen die op grond van vaak subtiele verschillen steeds verschillende syndromen afbakenen. Uiteindelijk zal deze discussie pas worden beslecht als de genetische mechanismen en de correlatie tussen genotype en fenotype beter bekend zullen worden.

'Childhood Absence Epilepsy'

Het archetypische beeld is het syndroom van de CAE (1). De typische absences beginnen tussen de leeftijd van vier en tien jaar, de ontwikkeling vóór en tijdens de ontplooiing van het syndroom is normaal, het EEG toont de klassieke paroxysmen van bilateraal synchrone piekgolfcomplexen met een frequentie van 3 pieken per seconde. De aanvalsfrequentie kan oplopen tot tientallen, zelfs honderden absences per dag. De diagnose CAE is niet correct als het bewustzijn niet of slechts in lichte mate gedaald is, de absences tegelijk voorkomen met andere aanvalstypen (myoclonieën, gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen), of als de absences consequent worden uitgelokt door lichtflitsprikkeling of andere sensore stimuli. Een kind dat uitsluitend sporadische episoden van een 'absence status' heeft, heeft geen CAE (meestal ziet men dit zeldzame fenomeen bij JAE). Al met al zijn de criteria die men moet hanteren om de juiste syndroomdiagnose te stellen de volgende: beginleeftijd, beschrijving van de absences, het voorkomen van geassocieerde aanvallen en/of lichtflitsgevoeligheid en de afwijkingen op het EEG. Het beloop tijdens de follow-up kan nog wel eens leiden tot de noodzaak om de syndroomclassificatie te herzien, al is dat voor CAE heel ongebruikelijk (2).

Dit alles betekent niet dat de diagnose CAE moet worden verworpen als er bepaalde atypische kenmerken zijn. Zo heb ik een aantal kinderen gezien die werden gediagnosticeerd als benigne myoclonische epilepsie van de

peuterleeftijd (BMEI), die goed reageerden op behandeling, maar enige jaren later typische absences ontwikkelden die leidden tot de diagnose CAE. Ook worden soms kinderen gezien bij wie het EEG naast de typische bilateraal synchrone afwijkingen focale epileptiforme afwijkingen vertoont, frontaal, pariëtaal of centropocentraal. Ook de combinatie met rolandische pieken is beschreven (3).

Prognose

De prognose van absence epilepsie wordt door de meeste deskundigen als gunstig beschouwd. Niettemin vermelden de verrichte studies zeer verschillende remissiepercentages. Dit hangt waarschijnlijk samen met de lastige classificatie, met als consequentie dat in verschillende series kinderen met meerdere verschillende syndromen met verschillende prognoses zijn vervolgd. Dit is ook het probleem bij de diverse meta-analyses die op deze studies zijn gedaan. Een goed voorbeeld is de meta-analyse van Bouma et al. (4), die uitsluitend studies in de analyse betrof als zij betrekking hadden op CAE en JAE. Maar CAE en JAE hebben een verschillende prognose, zeker als er later ook nog gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen (GTCS) bij optreden. Dit komt dan ook tot uiting in hun resultaten. Het percentage, dat aanvalsvrij werd, werd lager als er GTCS optraden in het beloop van de epilepsie (80% zonder en 35% met GTCS). GTCS komen veel vaker voor bij JAE dan bij CAE (40 à 50% bij CAE tegenover 80 à 90% bij JAE). Indirect kan men concluderen dat ook een latere beginleeftijd dus met een minder goede prognose is geassocieerd. Verder waren de verschillen tussen de studies ook zo groot dat het geven van een gemiddeld remissiepercentage weinig zinvol leek. In de 'Dutch Study of Epilepsy in Childhood' werd na vijf jaar follow-up een terminale remissie langer dan één jaar gevonden bij 85% van 47 kinderen met CAE, 63% van acht kinderen met JAE en 75% van acht kinderen met JME (5). Hierbij kan worden opgemerkt dat CAE inderdaad ongeveer 10% van de epilepsie op de kindereleeftijd uitmaakt (47 van 453 kinderen). JAE is veel zeldzamer, JME was misschien ondergediagnosticeerd. Ter vergelijking: in het hele cohort van 453 prospectief vervolgd kinderen vonden wij na vijf jaar bij 76% een terminale remissie van langer dan één jaar.

Bezien vanuit het gezichtspunt van beperkingen en handicap zijn absences, ondanks de ogenschijnlijk geringe ernst van de wegrakingen, wel degelijk bedreigend voor de kwaliteit van leven. Kinderen met absences zijn 'accident-prone' (6) en dreigen achter te raken op school doordat zij voortdurend informatie missen. Of er ook werkelijk achteruitgang van de intelligentie optreedt bij kinderen met CAE, is discutabel. Van belang is in dit verband de respons op anti-epileptische medicatie: kinderen die refractair blijken voor de behandeling,

vertonen wel een (tijdelijke) achteruitgang, kinderen die snel op de behandeling reageren, niet.

Behandeling

Er zijn drie anti-epileptica die frequent worden toegepast bij absences: natrium valproaat, ethosuximide en lamotrigine. Een recent Cochrane review (7) toonde aan dat er geen goede evidence-based onderzoeken zijn gedaan die aannemelijk maken dat een van deze middelen alleen of in combinatie met een van de beide anderen superieur is. Uiteraard zal men bij een grote kans op geassocieerde GTCS niet voor monotherapie met ethosuximide kiezen. Opvallend is de waarneming dat veel kinderen met CAE zeer snel op behandeling met welk middel dan ook reageren en daarna na betrekkelijk korte behandeltijd (6 tot 12 maanden) de medicatie weer kunnen staken. Als kinderen niet goed op een eerste monotherapie reageren, wordt de uiteindelijke prognose slechter en is de kans aanwezig dat het beeld zich uiteindelijk zal ontwikkelen richting de JME van Janz.

Referenties

- Loiseau P, Panayiotopoulos CP, Hirsch E. Childhood absence epilepsy and related syndromes. In: Roger J, Bureau M, Dravet Ch, et al, eds. *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence (3rd ed)*. Eastleigh, John Libbey & Co, 2002: 285-303.
- Middendorp CM, Geerts AT, Brouwer OF, et al. Nonsymptomatic generalized epilepsy in children younger than six years: excellent prognosis, but classification should be reconsidered after follow-up: The Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 2002; 43: 734-9.
- De Weerd AW, Arts WF. Significance of centro-temporal spikes on the EEG. *Acta Neurol Scand* 1993;87:429-33.
- Bouma PAD, Westendorp RGJ, van Dijk JG, et al. The outcome of absence epilepsy: a meta-analysis. *Neurology* 1996; 47: 802-8.
- Arts WFM, Brouwer OF, Peters ACB, et al. Course and prognosis of childhood epilepsy: 5-year follow-up of the Dutch study of epilepsy in childhood. *Brain* 2004; 127: 1774-84.
- Wirrell EC, Camfield PR, Camfield C,S et al. Accidental injury is a serious risk in children with typical absence epilepsy. *Arch Neurol* 1996; 53: 929-32.
- Posner EB, Mohamed K, Marson AG, Ethosuximide, sodium valproate or lamotrigine for absence seizures in children and adolescents. *The Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003; 3; CD003032.

Door: Paul Eling, neuropsycholoog, Nijmeegs Instituut voor Cognitie en Informatie, Katholieke Universiteit, Nijmegen

Herman Boerhaave over de vallende ziekte

Herman Boerhaave is de bekendste Nederlandse arts. Toch was Boerhaave geen onderzoeker, geen origineel denker en ook geen bijzonder schrijver. Door niemand minder dan de grote fysioloog Albrecht von Haller, eens leerling van hem, wordt hij 'communis Europae praeceptor' genoemd, de leraar van heel Europa. Dat was dus zijn grootste kwaliteit. Hoe keek hij aan tegen epilepsie?



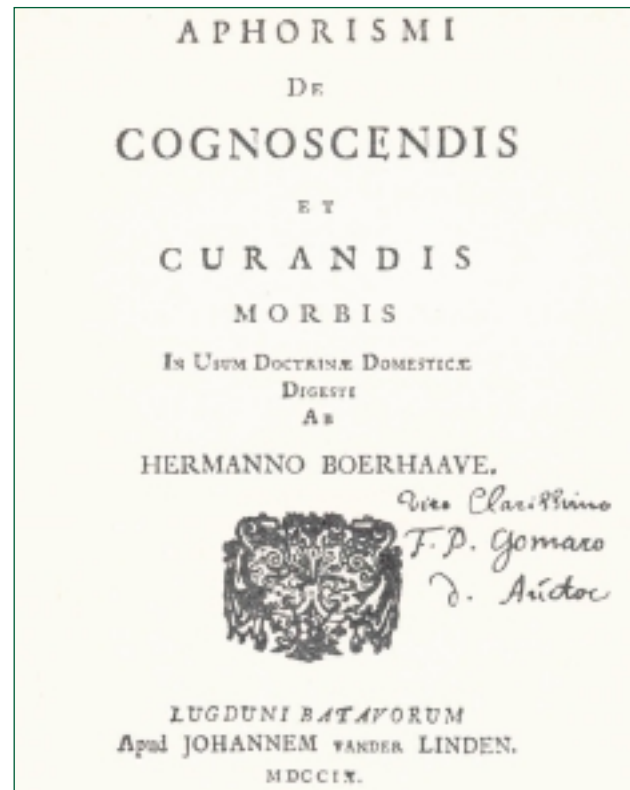
Korte Biografische schets

Er is veel over hem geschreven, maar dat lijkt vaak een parafrazering van een lofrede van een collega-hoogleraar, Albert Schultens, uitgesproken kort na het overlijden van Boerhaave in 1737¹. Een gedetailleerde biografie is vervaardigd door Lindeboom (1), maar het is raadzaam om de relativerende kanttekeningen van Cook (2) er naast te houden.

Boerhaave is geboren in Voorhout als zoon van een dominee. Hij wilde oorspronkelijk ook dominee worden en studeerde in Leiden filosofie en theologie. In 1690 verdedigde hij met succes zijn dissertatie (*De distinctione mentis a corpore*) en wierp zich op de afronding van zijn theologie-studie. De secretaris van de Curatoren, Jan van den Berg (in 1703 burgemeester van

Leiden geworden), adviseerde Boerhaave om geneeskunde te gaan doen, omdat de toekomst voor jonge dominees niet zo rooskleurig was. Hij deed dat door oude teksten te bestuderen. In juli 1693 haalde hij zijn graad in de geneeskunde, zonder enig college gevolgd te hebben met zijn proefschrift 'De utilitate explorandum in aegris excrementorum ut signorum' (Over de zin van de bestudering van de uitwerpselen als teken van ziekte). Hij ging hiervoor naar Harderwijk –de grootste reis in zijn leven– omdat daar de promotieprocedure goedkoper was. De medische opvattingen van Boerhaave waren sterk gekleurd door zijn religieuze opvattingen, hoezeer hij ook zijn best deed om juist niet verzeild te raken in theoretische onderbouwingen (3).

Boerhaave was vooral een groot leermeester. In 1701 werd hij benoemd tot lector in de geneeskunde, met de belofte (in 1703) dat de eerst vrijkomende leerstoel binnen de medische faculteit voor hem zou zijn. Op deze manier bleef Boerhaave behouden voor Leiden. Overeenkomstig de beloften van de Curatoren werd Boerhaave in 1709 benoemd tot hoogleraar in de botanie en geneeskunde, zonder dat hij ook maar iets afwist van plantkunde, hoewel hij zich wel inzette voor de hortus botanicus. In 1714 nam hij de leerstoel over in de praktische geneeskunde van de overleden Govert Bidloo. Twee keer per week gaf hij klinische les in het St. Augustinus ziekenhuis. Omdat Boerhaave al lang scheikundig doceerde aan zijn studenten, werd die leerstoel, toen die in 1718 vrijkwam, ook aan hem toegewezen. Zijn studenten kwamen van heinde en verre: inderdaad uit heel Europa, en zij keerden vaak terug naar plaats van herkomst en brachten Boerhaave's ideeën in de praktijk (4). Vanwege zijn zwakke gezondheid deed hij in 1729 afstand van de leerstoelen voor botanie en scheikunde. Op 23 september 1738 overleed hij aan de gevolgen van buikwaterzucht, veroorzaakt door een hartaandoening. Zijn grafmonument is te zien in de Pieterskerk in Leiden. Zijn motto, dat op sommige portretten is te zien, was: *Simplex sigillat verum* (Eenvoud is het kenmerk van het ware).



Titelpagina van het boek 'Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis' (1709).

Zijn werk

Voor een overzicht van welke werken wel en niet door Boerhaave zelf geschreven zijn, verwijs ik naar Schulte (5). Diverse leerlingen, waaronder Gerard van Swieten, hebben college-aantekeningen uitgewerkt en er lijkt nogal wat onduidelijkheid te zijn over wat tot de echte 'Boerhavia' moet worden gerekend. Ik noem hier zijn bekendste boeken. Dat is op de eerste plaats *Institutiones medicae*, uitgewerkte college-aantekeningen over theoretische geneeskunde (1708). Het handelt over de fysiologie, ziekteleer en behandeling. Hier is geen vertaalde versie van beschikbaar. In 1709 verscheen zijn *Aphorismi de cognoscendis et curandis morbis* (Aforismen over de diagnose en behandeling van ziekten). In 1709 werd onder redactie van Lindeboom de Aforismen ofwel de 'Kortbondige Spreuken wegens de Ziekten' opnieuw uitgegeven (6). De Aforismen zijn geïnspireerd op het Hippocratische model: korte omschrijvingen van ziektebeelden met aanwijzingen voor de diagnose, prognose en de behandeling. Op het eind van het boek worden chronische ziekten behandeld, waaronder de Vallende Ziekte, welke gezegd wordt, er te zijn, 'zo dikmaals als mensch schielijk werd neergeslagen, verliezende de uiterlijke zinnen, en inwendige, met een geweldige tezamenstooting, onwillig van al de spieren, of eenigen keeren wedergaande, met een rust van nu 't een, dan 't ander, en

nieuwe verheffing'. Vele vreemde bewegingen kan men observeren maar het gaat altijd om bewegende ledematen en dus om spiertrekkingen, ofwel door 'verscheidende invloeiingen van 't zenuwachtige vocht', ofwel door een gevolg hiervan op de 'gemeene zitplaats' (de sensus communis die traditioneel gelocaliseerd werd in de eerste cel ofwel zijventrikels in de hersenen), en zijn dus afkomstig uit het brein.

Dat Boerhaave vooral om zijn didactische kwaliteiten werd gewaardeerd, blijkt ook uit het feit dat zijn belangrijkste werken tekstboeken waren. We kennen echter ook nog steeds het 'syndroom van Boerhaave'. Het is een ziektebeeld dat Boerhaave beschreef in 1723 bij baron Jan van Wassenaar, admiraal van de Nederlandse vloot. Deze man overleed aan de gevolgen van het scheuren van de slokdarm na braken (om van een copieuze maaltijd af te komen), wat leidt tot gevaarlijke ontstekingen in de buikholte.

Epilepsie in de Praelectiones

Van 1730 tot 1735 gaf Boerhaave, met tussenpozen, een reeks colleges over het zenuwstelsel. De aantekeningen daarvan (van zijn student Jacobus van Eems) zijn in 1761 uitgegeven als de 'Praelectiones publice habitae de morbis nervorum' (5). In wezen wijkt de tekst niet veel af van wat Boerhaave in de aforismen zegt, hoewel er toch ook een paar belangrijke verschillen aan te geven zijn. Bovendien worden nu voorbeelden beschreven van patiënten. Boerhaave onderscheidt een *eigenlijdige* (idiopathische) vorm van epilepsie, die soms wel te genezen is en een *medelijdige* (sympathische) vorm, die beter behandelbaar lijkt. Voor de diagnose 'idiopathisch' was het van belang dat de naaste oorzaak in de hersenen was gelegen en dat hield tevens in dat epilepsie ten gevolge van een letsel van de hersenen ook als een idiopathische vorm werd gezien. Boerhaave noemt zeven naaste of proximale oorzaken: erfelijkheid, zwangere moeder die naar een epilepticus keek, aanvreting van de schedel, in staat van ontbinding verkerend vocht in de hersenen, kwaadaardige aantasting van het hersenvlies, overvloed van vocht en ontzaglijke schrik. Vervolgens beschrijft hij uitlokkende oorzaken, factoren die een aanval uitlokken: hevige gemoedsbewegingen, ontzaglijke werkzaamheid van het gemeenzintuig ('zoals bij hard nadenken of ingespannen verbeelding bij het zoeken in het geheugen), geslachtelijke gemeenschap, dronkenschap en volbloedigheid'. Er zijn drie manieren van behandelen: wegnemen van de voorbeschikende oorzaak, wegnemen van de uitlokkende oorzaak en tenslotte kan men de aanval zelf behandelen. Het is belangrijk om goed te kijken of je een primaire oorzaak kunt vinden en daarvoor moet je goed het hele beeld van de aanval bekijken. Ook moet er goed rekening worden

gehouden met waar en wanneer de aanval optreedt. De aanval zelf kan men behandelen door voorzichtig de ledematen te spreiden, zachte massage van de in kramp verkerende spieren, plaatsen van kurk tussen de tanden, voorzorgsmaatregelen nemen tegen het stoten van het hoofd en bij een afwezigheid van de pols een massage van de aderen. Naast idiopathische aanvallen zijn er aanvallen die een vreemde verschijningsvorm hebben en beginnen op andere plaatsen in het lichaam dan in de hersenen. Boerhaave geeft enkele voorbeelden: een patiënt kon dagelijks in enige kringen rondlopen en dan vallen. Een andere patiënt wreef met grote kracht met zijn handen over zijn gezicht. Eén epileptica zong, een andere danste of lachte. De aanval kan bijvoorbeeld beginnen met prikkelingen in de maag. Boerhaave laat de mogelijkheid open dat de aanval dan toch wel ontstaat in de hersenen, maar dat we die dan eerst in andere delen van het lichaam waarnemen, zoals 'in de ogen, de oogleden, de mond, de tong, de lippen, de hals, de schouderbladen, de armen, de hand, de vingers, de pink, de dijbenen, de onderbenen, de voeten, de tenen, die eerst jeukten, daarna in beweging werden gezet, trilden en krampen vertoonden'. 'Beven van de rechterarm; trillen van de bovenlip; verdoving van de rechterhand; samentrekkingen van drie vingers, met strekken van de wijsvinger, van de ringvinger af' zijn eveneens bij epileptici waargenomen. De beschrijvingen deden mij sterk denken aan Hughlings-Jackson. Dat Boerhaave deze vormen toch niet onder de idiopathische rekent, maakt duidelijk dat Boerhaave weliswaar het onderscheid 'idiopathisch – sympathisch' hanteerde maar wel op een heel andere manier dan nu gebruikelijk is. Bij deze sympathische vormen van epilepsie kan men verschillende behandelingen toepassen: samendrukking, afbinding of een diepwerkend etsmiddel (zuur, dat braken kan oproepen), zenuwsnede, wondkoorden, kunstmatig verwekte en onderhouden zweer tot 'afleiding' van schadelijke stoffen (men noemde dat een fontanel; de oude heelmeesters brachten deze fontanellen dikwijls aan op

het ontmoetingspunt van de kroonnaad en de pijlnaad, vandaar de naam), inkrassen van de huid, het zuigen van laatkoppen (aderlaten), Spaanse vliegen, mosterdpleisters, zweren van het hoofd, abscessen en neusbloedingen. Deze aanpak lijkt gebaseerd op de 'galenische' opvatting dat er bij epilepsie te veel vocht in het hoofd zit. Een wel heel opmerkelijke behandeling die Boerhaave in de literatuur had gevonden was 'het huwelijck'.

De betekenis van Boerhaave voor de epilepsie

Boerhaave wordt gezien als een eclecticus. Hij kende de klassieke auteurs zeer goed en nam daarvan wat hem praktisch van pas kwam. Dat vind je terug in de vele verwijzingen in de Praelectiones. In theoretisch of therapeutisch opzicht heeft Boerhaave niets nieuws gebracht ten aanzien van de epilepsie. Hij kon wellicht uitgroeien tot de belangrijkste leermeester in de geneeskunde doordat hij niet op een bepaald theoretisch aambeeld hamerde, maar wel alle zaken goed op een rij had.

Referenties

1. Lindeboom GA. Herman Boerhaave: The man and his work. London: Methuen & Co, 1968.
2. Cook, HJ. Boerhaave and the flight from reason in medicine. Bulletin of the History of Medicine 2000; 74: 221-240.
3. Knoeff R. Herman Boerhaave (1668-1738): Calvinist chemist and physician. Amsterdam: Royal Netherlands Academy of Arts and Sciences, 2002.
4. Underwood EA. Boerhaave's men at Leyden & after. Edinburgh: University Press, 1977.
5. Schulte B. Hermanni Boerhaave: Praelectiones de morbis nervorum, 1730-1735. Dissertatie: Universiteit van Leiden, Leiden: Brill, 1959.
6. Boerhaave H. Kortbondige spreuken wegens de ziekten. Heruitgave door GA Lindeboom. Alphen aan de Rijn: Stafleu, 1979.

¹ Zie voor de biografie van de Engelse schrijver Samuel Johnson de website <http://www.samueljohnson.com/boerhaave.html>

Absence epilepsie in ratten: 'how nurture shapes nature'

Op 21 maart van dit jaar promoveerde Ulrich Schridde op zijn onderzoek naar de invloed van genotype en omgeving op veranderingen in piekgolfcomplexen, die typisch zijn voor absence epilepsie³. Schridde deed zijn onderzoek in een diermodel voor absence epilepsie, de WAG/Rij-rat. Dieren van deze inteeltstam zijn een veelgebruikt diermodel voor absence epilepsie.

Invloed van de omgeving

Absence epilepsie is een typisch erfelijke vorm van epilepsie. De bijdrage van de omgeving of van de interactie tussen omgeving en genotype is echter nooit goed vastgesteld. Prepuberale ratten hebben nog geen absences, op volwassen leeftijd neemt de incidentie en de ernst van de aanvallen toe. In dit onderzoek werd eerst de invloed van het genotype vanaf prepuberale (ratten-)leeftijd tot volledige volwassenheid op de ontwikkeling van piekgolfontladingen onderzocht. De ratten werden grootgebracht tot in hun vroege of late adolescentie in een zgn. verrijkte omgeving (met andere soortgenoten, veel wisselende voorwerpen in een grote kooi), dan wel in een saai omgeving (alleen in een kleine kooi, geen speeltjes). De uitkomsten laten zien dat de incidentie, het aantal en de gemiddelde duur van de aanvallen zeer sterk beïnvloed wordt door de leeftijd en door het genotype, maar in zeer beperkte mate door de aard van de huisvesting.

De eerste levensjaren

Vervolgens werd nagegaan in hoeverre manipulaties in de vroege neonatale omgeving de piekgolfontladingen op latere leeftijd beïnvloeden. Babyratten werden op de 1^e tot de 21^e dag na de geboorte ofwel door de onderzoeker in een andere kooi gelegd (neonataal handelen), of de moeder werd weggehaald (maternale deprivatie), of het nestje werd juist met rust gelaten. Op volwassen leeftijd werden de EEG's van de dieren geanalyseerd. Hieruit bleek dat neonataal gehandelde of maternaal gedepriveerde ratten minder aanvallen hebben. De vraag was welk mechanisme verantwoordelijk is voor deze vroege effecten. Schridde vond het antwoord bij een Duitse onderzoeksgroep. Door deze groep werd bij WAG/Rij-ratten een verband gevonden

tussen het aantal aanvallen en veranderingen in een door hyperpolarisatie van zenuwcellen geactiveerde ionstroom (I_h) en de bouwstenen van het bij deze stroom horende ionkanaal (de subunits HCN1-4). Neonataal gehandelde en gedepriveerde ratten bleken zowel een verhoogde I_h als HCN1 proteïne expressie te vertonen, maar geen verandering van het HCN gen zelf. Dit rechtvaardigt het vermoeden dat de verandering in I_h en HCN1 een mechanisme is welke bij de reductie van absence aanvallen in neonataal 'gehandelde' en maternaal gedepriveerde ratten betrokken is.

Conclusie

De belangrijkste conclusie van dit proefschrift is, dat alleen vrij ingrijpende manipulaties vlak na de geboorte leiden tot een reductie van ca. 35% van de aanvallen. Overige veranderingen, hebben betrekking op de gemiddelde duur van de aanvallen, op de morfologie van de piekgolfontladingen of op lokaal (centraal/occipitaal) optredende korte aanvalletjes. Al deze variabelen staan min of meer onder invloed van omgevingsfactoren of tonen een interactie tussen omgeving en genotype aan. De bilateraal en gegeneraliseerde aanvallen zijn daarentegen vooral genetisch bepaald. De reductie van aanvallen is beperkt, zelfs in geval van stringente manipulaties vroeg in de ontwikkeling. De schijnbaar enige overgebleven optie voor het genezen van absence epilepsie is identificatie en eventueel modificatie van de verantwoordelijke genen.

³ Ulrich Schridde. *Absence epilepsy in rats: How nurture shapes nature. Genotypic and environmental influences on spike-wave discharges across the lifespan.*, Radboud University Nijmegen, 2005.

SEIN partner World Health Organization

WHO Collaborating Centre for Research, Training and Treatment in Epilepsy

Op 14 oktober 2004 benoemde de World Health Organization (WHO) de Stichting Epilepsie Instellingen Nederland (SEIN) tot 'WHO Collaborating Centre for Research, Training and Treatment in Epilepsy'.



Hoofdkantoor van SEIN. Het pand werd in 1886 aangekocht en bood onderdak aan mannelijke epilepsiepatiënten

Partners van de World Health Organization (WHO) leveren een belangrijke bijdrage aan het bereiken van de doelstellingen van de WHO en moeten daartoe aan de volgende criteria voldoen:

- Een reeds gedurende langere tijd bestaande samenwerking met de WHO.
- Een 'expertise centre' zijn in het land van herkomst.
- Een onderzoeksprogramma uitvoeren dat ook sociale relevantie heeft.
- Strategieën en programma's moeten in lijn zijn met die van de WHO.
- De aanwezigheid van een toegewijd team van medewerkers en de bereidheid medewerking te verlenen aan de verbetering van de internationale gezondheidszorg. WHO Collaborating Centres vormen wellicht de meest geformaliseerde wijze van samenwerking met de WHO.

SEIN - WHO Collaborating Centre

Alle activiteiten waaraan SEIN zal deelnemen als partner van de WHO zullen uitgevoerd worden in samenwerking met het WHO Department of Mental Health onder auspiciën van de Global Campaign. Ten behoeve van WHO en de Global Campaign zal SEIN de volgende activiteiten coördineren:

- Het verzamelen van data met betrekking tot epilepsiezorg van landen in Europa en de publicatie van een regionaal rapport over de beschikbare epilepsiezorg.
- De organisatie van een conferentie over epilepsie als een aspect van 'public health'.
- Het assisteren bij de initiëring van een Demonstratie Project in Oost Europa.
- Het ontwikkelen van een fellowshipsprogramma voor jonge wetenschappers uit ontwikkelingslanden.

Enkele voorbeelden van activiteiten waarbij SEIN betrokken is:

Demonstration Project in China:

Dit project is vrijwel voltooid. De eerste resultaten hebben reeds grote invloed gehad op de continuïteit van dit project. Het demonstratie project toonde een prevalentie van 7/1.000 (in tegenstelling tot eerdere bevindingen van 4.4/1.000). De gegevens die verkregen werden met betrekking tot de 'treatment gap' tonen aan dat 63% van de mensen met een actieve epilepsie niet worden behandeld in plaats van de eerder geschatte 40-50%. Binnen het project werden 2.653 nieuwe patiënten geïdentificeerd en behandeld, er werden 354 specialisten en 464 dorpsdokters getraind. Verder was er veel aandacht voor epilepsie in de media.

Inmiddels heeft het Ministerie van Volksgezondheid in Beijing toegezegd de bestaande projecten, die uitgevoerd worden in zes provincies (aantal inwoners 3.000.000), te continueren. Tevens heeft het Ministerie besloten de epilepsieprojecten uit te breiden in nog eens tien provincies (aantal inwoners 15.000.000). Uiteindelijk wil het Ministerie een nationaal programma voor epilepsiezorg ontwikkelen dat het gehele land zal bestrijken.

Demonstration Project in Brazilië:

In het kader van de demonstratie projecten wordt ook allerlei voorlichtingsmateriaal en studiemodules ten bate van professionals ontwikkeld. Het Ministerie van Volksgezondheid in Brazilië heeft een verzoek ingediend om zogenaamde 'family-health teams', die in het gehele land werken (community-based) te scholen over epilepsie met gebruikmaking van de modules die voor het project zijn ontwikkeld. Het betreft hier 17.000 van dergelijke teams.

Conclusie

SEIN kijkt uit naar een inspirerende, vernieuwende en stimulerende samenwerking met de Wereldgezondheids-

organisatie en de ILAE/IBE/WHO Global Campaign Against Epilepsy, en dat alles met het doel om epilepsie in het volle licht te plaatsen!

Door: Marion van Ool, Rien Franken, Ariadne van der Does, Saskia van der Linden-Aussems Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze.

Praktisch Pedagogische Thuiszorg

Ouders van kinderen met epilepsie hebben vaak opvoedingsvragen. Epilepsiecentrum Kempenhaeghe heeft een vorm van ondersteuning ontwikkeld die volgens de ouders effectief blijkt te zijn: Praktisch Pedagogische Thuiszorg (PPT). De ouders worden thuis bezocht, krijgen antwoord op vragen en worden getraind in een betere aanpak van het gedrag van hun kind. De ouders voelen zich hierdoor gesteund, worden vaardiger en krijgen meer zelfvertrouwen.

PPT in ontwikkeling

Epilepsie kan een grote impact hebben op het gezinsleven en op de opvoeding. De ouders hebben vragen over epilepsie, over oorzaak en gevolg, regels en vrijheden, toekomstmogelijkheden en er kunnen problemen zijn met het gedrag en de communicatie over en weer. Het kind kan een zwakkere intelligentie hebben en in het gezin kan een veelheid van interfererende problemen ontstaan. Vanaf 2000 bezoeken ervaren en geschoolde medewerkers

de ouders thuis, en zij zoeken samen met hen naar oplossingen. Het team bestaat uit twee agogisch verpleegkundigen en een logopediste, onder supervisie van een neuropsycholoog, die tevens orthopedagoog is, in een totaal dienstverband van één formatieplaats.

PPT is een nieuw onderdeel van de Gedragswetenschappelijke Dienst van Epilepsiecentrum Kempenhaeghe en is door de praktische benadering en de koppeling van opvoedingsvragen en epilepsie uniek.

Het aantal nieuwe gezinnen dat per jaar begeleid wordt, is langzaam gegroeid naar 40 en er is een toenemende vraag van verder weg wonende ouders. De provincies die bestreken worden, zijn Noord-Brabant, Limburg, delen van Gelderland, Utrecht en Zeeland, met dien verstande dat de reistijd maximaal anderhalf uur mag bedragen. Een door Kempenhaeghe behandeld kind wordt intern voor PPT doorverwezen door de behandelend neuroloog. Een extern behandeld kind wordt door de behandelend arts aangemeld voor een poliklinisch consult van een neuroloog van Kempenhaeghe en vervolgens intern doorverwezen voor PPT. Het PPT-team beslist of de behandeling past binnen de doelstellingen van de PPT.

Indicatie

Uit de medische gegevens moet blijken dat er sprake is van epilepsie of 'twijfels rondom de epilepsie' in combinatie met gedragsproblemen van het kind en pedagogische onmacht van de ouders, die naar verwachting zonder begeleiding leidt tot een toename van psychosociale problemen in het gezin.

Individuele en gezinspsychopathologie zijn contra-indicaties, omdat dit een langdurige, meer intensieve behandeling en een andere expertise vraagt.

Doelstelling en methode

Het doel van PPT is om in de thuissituatie op een vraaggestuurde en praktische wijze met de ouders oplossingen te vinden voor pedagogische problemen in relatie tot epilepsie, gericht op de mogelijkheden om de draagkracht van het gezinssysteem te versterken (1).

PPT werkt methodisch in de volgende stappen:

Voorselectie met betrekking tot de vraag of de behandeling haalbaar is aan de hand van criteria, zoals epilepsie bij het kind of verdenking daarop, opvoedingsvragen en omstandigheden.

In een oriënterend huisbezoek worden vragen geïnventariseerd, de pedagogische situatie in kaart gebracht en wordt ingeschat of de veranderingscondities gunstig zijn. Vervolgens wordt een behandelingsplan gemaakt en aan de ouders voorgelegd. Hoekstenen van de behandeling zijn: informatieoverdracht, analyse van de problematische opvoedingssituatie, inzicht geven in de determinanten van het gedrag van kind en ouders, inzicht geven in de sociale interacties in het gezin en oefenen van een effectievere aanpak van gewenst en ongewenst gedrag. Als hulpmiddelen kunnen model-lernen en video-hometraining gebruikt worden. PPT richt zich meer op de mogelijkheden dan op de problemen in het gezin (2).

De PPT-contacten met de ouders variëren van twee tot twaalf huisbezoeken en enkele telefoongesprekken. Van alle contacten wordt een verslag gemaakt dat intern in de werkvergadering van het PPT-team besproken wordt en

aan de ouders ter beschikking wordt gesteld. Dit maakt de inhoud en werkwijze van de begeleiding zichtbaar en controleerbaar.

De begeleiding wordt beëindigd als de doelstellingen (in redelijke mate) bereikt zijn. Indien nodig wordt een vervolgbehandeling geadviseerd. De ouders krijgen literatuur die achtergrondinformatie geeft over pedagogische en medische kwesties en antwoord geeft op opvoedingsvragen.

Resultaten

Onze ervaring leert, dat niet alleen de ouders beter leren omgaan met hun kind, meestal door gedrag meer te structureren en door beter grenzen aan te geven, maar dat ook de frequentie van telefoontjes en bezoeken aan artsen afneemt. Soms kan een opname voorkomen worden of kan een kind eerder met ontslag. Het komt ook voor dat de problemen met epilepsie dusdanig zijn, dat een opname geadviseerd wordt. Concurrentie met GGZ, Bureau Jeugdzorg en met MEE (voorheen Sociaal Pedagogische Dienst) is er niet. PPT voegt iets toe, omdat de kennis over epilepsie en over de mogelijke verbanden tussen epilepsie en gedrag uniek is voor PPT (3). Er wordt echter met genoemde instellingen in allerlei vormen samengewerkt. Alle begeleiding is zinvol geweest, ook al lukte het niet altijd om alle vragen geheel te beantwoorden. Als er meer langdurige hulp nodig is of een andere vorm van vervolgbehandeling wordt doorverwezen naar het Algemeen Maatschappelijk Werk, Bureau Jeugdzorg, GGZ of MEE, of naar de epilepsieverpleegkundige op de polikliniek. Tot maximaal een jaar na het afronden van een casus wordt telefonisch contact met de ouders onderhouden. Objectieve metingen van resultaten hebben niet plaatsgevonden. Uitgangspunt is de subjectieve tevredenheid van ouders tijdens de begeleiding en bij telefonisch vervolcontact. Hieruit blijkt dat de ouders met meer succes zijn gaan opvoeden, meer structuur bieden, beter grenzen aangeven en meer nadruk leggen op positieve feedback. Dit vergroot het zelfvertrouwen, zowel bij de ouders als bij het kind. Het geeft meer rust, een betere sfeer in het gezin en vaak ook een grotere harmonie tussen de ouders.

Referenties

- 1 Aldenkamp AP, Franken MLO. *Praktisch Pedagogische Thuiszorg voor ouders van kinderen met epilepsie. Werkprotocol, Kempenhaeghe, Heeze, 1999.*
- 2 Van Ool MJH. *Praktisch Pedagogische Thuiszorg werkt! Beleidsnotitie in opdracht van Hogeschool Utrecht. Kempenhaeghe, Heeze, 2000.*
- 3 Franken MLO. 'Die neerwaartse spiraal kunnen we doorbreken.' *Episcoop 2003;3:16.*