

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Jos Hendriksen en Hans Vles - Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen Kempenhaeghe | 3

Casuïstiek

Roland Thijs en Stylian Kalitzin - De kat en de hamster in één hok | 6

Verantwoorde epilepsiezorg

Anti-epileptica | 8

Hans-peter Bootsma - Bijwerkingen bepalen of de patiënt blijft slikken | 8

Sabine Uijl - Zorg voor mensen met goed behandelbare epilepsie blijft nodig | 11

Gerrit-Jan de Haan - Midazolam neusspray bij aanvalsonregeling | 15

Forum

Chantal Hubens, Geert Schenk, Erno Vreugdenhil en Rob Voskuyl - Babyneuronen in het volwassen brein en epilepsie | 17

Proefschriftbesprekingen

Robrecht Raedt - Transplantatie van stamcellen ter behandeling van temporaalkwab epilepsie | 20

Ingezonden berichten

Harry Meinardi - Uitreiking Harry Meinardi proefschriftprijs | 22

Agenda | 24

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 Ligid kunt u zich aansluiten bij de SWO. De SWO levert een vaste bijdrage aan dit blad. De werkgroep

Netwerk

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

Kennis

Colofon

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

Redactie:

Pauly Ossenblok, hoofdredacteur
Gerrit-Jan de Haan
Willem Alpherts
Cyrille Ferrier
Govert Hoogland
Robert ten Houten
Kees Braun
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Annemarie Beun, Eva Brilstra, Hans Carpay, Peter Edelbroek, Paul Eling, Kitty Harrison, Theo Heisen, Jos Hendriksen, Loretta van Iterson, Vivianne van Kranen-Mastenbroek, Richard Lazeron, Marian Majoie, Tineke van Rijn, Olaf Schijns, Ton Tempels, Roland Thijs, Geert Thoonen, Christian Vader, Rob Voskuyl.

Aan dit nummer werkten verder mee:

Hans-peter Boomsma, Chantal Hubens, Stylian Kalitzin, Harry Meinardi, Robrecht Raedt, Geert Schenk, Roland Thijs, Sabine Uijl, Hans Vles, Erno Vreugdenhil.

Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, Utrecht

Drukwerk:

Roto Smeets Grafiservices Utrecht

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

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand ná verschijning weten aan het 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
E-mail info@epilepsieliga.nl
www.epilepsieliga.nl

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

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

ISSN 1571 - 0408

Van de redactie

Circa tweederde van de mensen met epilepsie heeft op langere termijn baat bij medicijnen die hun aanvallen onderdrukken. De meeste middelen grijpen echter op meerdere punten aan: naast de aanvalsonderdrukkende werking zijn er ook bijwerkingen. Bijwerkingen zijn zelfs bepalend bij de keuze van een anti-epilepticum en niet zozeer de werking van dit middel, zo blijkt uit de bijdragen in dit blad. De effecten van anti-epileptica zijn sterk afhankelijk van individuele factoren. Er zijn fysieke verschillen, maar het zijn vooral de neurotoxische effecten (slaperigheid, cognitieve- en stemmingsstoornissen) die op individueel niveau onvoorspelbaar zijn. Gelet hierop is de keuze voor het toe te dienen anti-epilepticum een specialisme dat aandacht verdient. Het is om die reden een terugkerend onderwerp in dit blad. Bent u van mening dat bepaalde aspecten van dit thema onvoldoende worden belicht, laat dit de redactie dan weten.

Pauly Ossenblok

OssenblokP@kempenhaeghe.nl

Door: Jos Hendriksen (hendriksenj@kempenhaeghe.nl), gedragswetenschappelijke dienst, Kempenhaeghe en Hans Vles, kinderneurologie, Kempenhaeghe en Maastricht Universitair Medisch Centrum.

Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen Kempenhaeghe

Het Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen beschikt over specifieke en unieke expertise op het gebied van leren en ontwikkeling bij kinderen met een aangeboren en verworven hersenafwijking. Deze expertise is gebaseerd op het werk binnen Kempenhaeghe van kinderneurologie, klinische neuropsychologie, epileptologie, psychiatrie, slaapgeneeskunde en licht verstandelijk gehandicaptenproblematiek. In deze bijdrage wordt kort de werkwijze toegelicht en geïllustreerd aan de hand van een korte bespreking van de kinderen die tot nu toe voor diagnostiek en behandeling naar het centrum werden verwezen.

Kempenhaeghe heeft zich ontwikkeld tot een expertisecentrum voor neurologische leer- en ontwikkelingsstoornissen. Deze expertise ligt in het verlengde van de huidige kennis binnen Kempenhaeghe over 'hersenen, leren en ontwikkeling' en is gebaseerd op de expertise met betrekking tot epileptologie en slaapgeneeskunde en de consequenties hiervan voor het neurocognitieve functioneren. Bovendien wordt er nauw samengewerkt met andere partners uit de ketenzorg zoals GGZ, Bureau Jeugdzorg en kinderrevalidatiecentra. Eind 2008 is dankzij een subsidie van de zorgverzekeraars het Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen (CNL) gestart op locatie Heeze. Sinds die tijd werden in totaal 165 kinderen met een leer- en ontwikkelingsstagnatie, waarbij sprake was van (het vermoeden op) een neurologische stoornis, onderzocht en zijn behandeladviezen gegeven vanuit met name de kinderneurologische en neuropsychologische discipline. Het programma is eind 2010 goedgekeurd door de zorgverzekeraars als verzekerde zorg en wordt vanaf januari 2011 aangeboden als reguliere zorg op de twee locaties van Kempenhaeghe: Heeze en Oosterhout.

De doelgroep

Het centrum is een derdelijns expertisecentrum op het gebied van leer- en ontwikkelingsstoornissen als gevolg van een (vermoedelijk) neurologische etiologie. Hieronder verstaan we in dit verband: dysfuncties in de ontwikkelingsprocessen van motoriek, waarneming, taal, denken, geheugen, concentratie en informatieverwerking leiden tot discrepanties tussen potentiële (intelligentie) en feitelijk behaalde leerresultaten (in lezen, spellen, schrijven en rekenen) bij kinderen met in principe vol-

doende verstandelijke vermogen om tot leren te komen (IQ > 50) zonder duidelijke zintuiglijke, emotionele en opvoedingsproblemen en waarbij een neuropsychologische disfunctie als gevolg van een neurologische oorzaak is aangetoond of mag worden verondersteld (Aldenkamp et al., 2001; Hendriksen et al., 2007). Het betreft een centrum voor gezondheidszorg zodat kinderen uitsluitend verwezen kunnen worden vanuit de tweede lijn, door een neuroloog, kinderarts, jeugdarts, kinderpsychiater, klinisch geneticus, maar ook door gezondheidszorgpsychologen werkzaam in de gezondheidszorg.

Wie komen er in aanmerking?

In principe is het programma van het CNL toegankelijk voor kinderen in de leeftijd vanaf twee jaar, waarbij er sprake is van ontwikkelingsstoornissen en/of leerproblemen en/of ontwikkelingsstoornissen als primaire problematiek bij het vermoeden van neurologische pathogenese. Daarbij valt specifiek te denken aan kinderen met een centrale casu quo perifeer neurologische aandoening, zoals cerebrale dysgenese, maar ook niet aangeboren hersenletsel; kinderen met een neuromusculaire ziekte, kinderen met een neurocutane ziekte of kinderen met een stofwisselingsziekte.

Uitgesloten worden kinderen waarbij een dusdanige kinderpsychiatrische, dan wel opvoedkundige of sociaal-emotionele problematiek bestaat, dat diagnostiek en behandeling door de GGZ is geïndiceerd. Ook kinderen met een diagnose van enkelvoudige ADHD of een enkelvoudige leerstoornis zoals dyslexie of dyscalculie worden uitgesloten. Daarnaast worden ook kinderen uitgesloten waarbij epilepsie en haar gevolgen op de voorgrond

Morbus Duchenne	6%
Myotone dystrofie	9%
Limb girdle dystrofie	4%
Neurofibromatose	8%
Meningitis	6%
Dysfatische ontwikkeling	12%
Niet Aangeboren Hersenletsel (NAH)	
CVA/hersentumor/hemangioom	10%
Congenitale hemiplegie	5%
Prematuriteit	11%
Cerebellaire ataxie	5%
Spina bifida	3%
Schizis	3%
TOTAAL	82%

Tabel 1 Medische diagnostiek bij aanmelding bij het Centrum voor Neurologische Leer- en ontwikkelingsstoornissen.

staan of kinderen met een dusdanige medische en/of somatische problematiek dat behandeling van de lichamelijke problematiek prioriteit heeft. Tot slot worden ook kinderen met een ernstige mentale retardatie (IQ < 50) uitgesloten.

De pilotstudie

In de periode oktober 2008 tot en met december 2010 werden circa 165 kinderen gediagnosticeerd en behandeld. De belangrijkste kengetallen uit deze studie (65 procent jongens; 35 procent meisjes; gemiddelde leeftijd 9,8 jaar) zijn:

- Verreweg de belangrijkste verwijzer naar dit programma is conform verwachting de kinderneuroloog (67 procent), gevolgd door de kinderarts (13 procent), jeugdarts (7 procent), algemeen neuroloog (6 procent), revalidatie-arts (5 procent) en psycholoog (2 procent).
- De medische diagnose bij aanmelding blijkt zeer divers. Een belangrijk deel van de verwijzingen (20 procent) betreft neuro-musculaire aandoeningen (NMA), zoals Duchenne, Myotone dystrofie en Limb girdle dystrofie. In tabel 1 wordt een overzicht gegeven van de diagnostiek bij aanmelding. Hieruit blijkt dat de problematiek bij aanmelding zeer divers is. Naast genoemde diagnoses waren er ook nog andere kinderen met minder frequent voorkomende aandoeningen, zoals het syndroom van Kabuki of ataxie van Friedreich.
- De meerderheid van de kinderen (67 procent) bezoekt het regulier onderwijs (basisschool 52 procent, vmbo 9 procent en havo/vwo 6 procent). Van deze kinderen heeft 18,5 procent een leerlinggebonden financiering (LGF) en dus ondersteuning op de reguliere school. Van de aangemelde 130 kinderen blijkt 39 procent in hun schoolcarrière een groep gedoubleerd te hebben (meestal is dat groep 2 en groep 3). Ter vergelijking: volgens de gegevens van het Centraal Bureau voor de Statistiek is het gemiddelde aantal doublures in de Nederlandse populatie 1,9 procent.
- De kinderen werden bijna allemaal onderzocht met een Wechsler kleuter of kinderintelligentietest (WISC-III-NL of WPPSI-III-NL). Gemiddeld scoort de groep in de laag gemiddelde range: TIQ= 89; VIQ =91; PIQ = 91 (SD=16,6). Verder blijkt dat, conform verwachting, gedragsproblemen zoals gemeten met de *Child Behavior CheckList* niet op de voorgrond staan: de gemiddelde scores voor internaliserende gedragsproblemen en externaliserende gedragsproblemen bevinden zich in de normale range (T-scores respectievelijk 51 en 58). Uit de subschalen van gedragsproblemen blijkt dat aandachtsproblemen het vaakst voorkomen (gemiddelde T-score 63). Samengevat blijken de aangemelde kinderen in principe een normale begaafdheid te bezitten. De meerderheid van hen (67 procent) bezoekt de gewone school, waarbij we aan moeten merken

dat er veel doublures waren; duidelijk meer dan bij leeftijdsgenootjes. Gedragsproblemen en intelligentie als verklarende factor voor deze verschillen in schoolcarrière kunnen uitgesloten worden.

- Het percentage patiënten dat een nieuwe, niet eerder gestelde diagnose krijgt is een belangrijke procesindicator. Het blijkt dat 52 procent van de aangemelde patiënten bij het CNL een nieuwe en/of eerste neuropsychologische diagnose te horen krijgt, terwijl 78 procent van de kinderen al eerder psychologisch werden onderzocht. Bij 69 procent van de kinderen wordt een actief en kortdurend behandelbeleid opgestart. Dit varieert van medicatie voor aandachtsstoornissen tot uitgebreide psycho-educatie, begeleiding door de neuropedagoog, kortdurende ouderbegeleiding, cognitieve training en het aanvragen van ondersteuning in de thuissituatie (persoonsgebonden financiering of PGB) en schoolsituatie. Van de aangemelde kinderen krijgt 38 procent psychostimulantia voorgeschreven in verband met aandachtsproblemen.

Tot slot

Het zorgaanbod van het CNL voldoet aan een vraag vanuit de praktijk. Er is duidelijk behoefte aan tertiaire expertise ten bate van het diagnosticeren en begeleiden van kinderen met neurologische aandoeningen, die daarvoor ook leer- en ontwikkelingsproblemen ontwikkelen. Het resultaat van de pilotstudie toont aan dat de aanmeldingen een zeer heterogene groep kinderen betreft, waarbij de bestaande zorgverlening vanuit bijvoorbeeld GGZ, kinderrevalidatie en kinder- en jeugdpsychiatrie niet blijkt te volstaan. Het centrum vervult een supra-regionale

functie, zoals dat ook in opzet bedoeld is: in 94 procent van de gevallen betrof het een verwijzing uit de regio zuid-Nederland. In vier gevallen werd een beroep gedaan op de expertise die bij het CNL bestaat met betrekking tot neuromusculaire ziekten, waarbij leerstoornissen vaker voorkomen.

In het zorgketenmodel dat nagestreefd wordt: kind/gezin - gezondheidszorg - school, speelt de school een signalerende rol die essentieel is. Intensieve samenwerking met de Berkenschutse, die expertise heeft op het gebied van leren en epilepsie en met langdurig zieke kinderen, is een belangrijke factor gebleken voor het diagnostiek- en behandeltraject. Nu het CNL door de zorgverzekeraars is erkend als tertiair verzekerde zorg zal worden gewerkt aan het opstellen van proto-collen voor diagnostiek en behandeling, zodat de expertise zich verder kan ontwikkelen en verspreiden. Systematische evaluatie van de zorg en systematisch onderzoek van de resultaten van diagnostiek en behandeling (*evidence based care*) is daarvan een noodzakelijk onderdeel. Ook zal de samenwerking met andere ketenpartners verder worden vormgegeven.

Referenties

- Aldenkamp AP, Renier WO, Smit LME (2001) *Neurologische aspecten van ontwikkelingsproblemen bij kinderen*. Garant Uitgevers Apeldoorn / Leuven.
- Hendriksen JG, Keulers EH, Feron FJ et al. (2007) *Subtypes of learning disabilities: Neuropsychological and behavioural functioning of 495 children referred for multidisciplinary assessment*. *European Child & Adolescent Psychiatry* 6(8):517-525.



**DE TEGEN
AANVAL**

In actie voor mensen met epilepsie

Het Nationaal Epilepsie Fonds opent 'De Tegenaanval'

De Tegenaanval is een project waarbinnen iedereen, op zijn eigen manier acties kan starten om geld in te zamelen voor het Nationaal Epilepsie Fonds. Mensen kunnen hun eigen talenten inzetten op creatief, sportief en organisatorisch gebied.

Gaat u mee in De Tegenaanval?

Wilt u een actie organiseren voor De Tegenaanval? Of wilt u een actie steunen met uw hulp of geld? Of deelnemen aan een activiteit, zoals Fit to Finish op 10 september in Eindhoven? Kijk op www.detegenaanval.nl, en doe mee!

Met vragen over De Tegenaanval kunt u bellen met Rob van de Weerd op 030 63 440 63 of mailen naar info@epilepsiefonds.nl.

De kat en de hamster in één hok

Epilepsie kent vele oorzaken. Lang niet altijd is het mogelijk om de precieze oorzaak te achterhalen. De laatste jaren zijn er vooral op immunologisch vlak veel ontwikkelingen gaande. Deze casus illustreert het belang van deze ontwikkelingen voor de klinische praktijk.

Ziektegeschiedenis

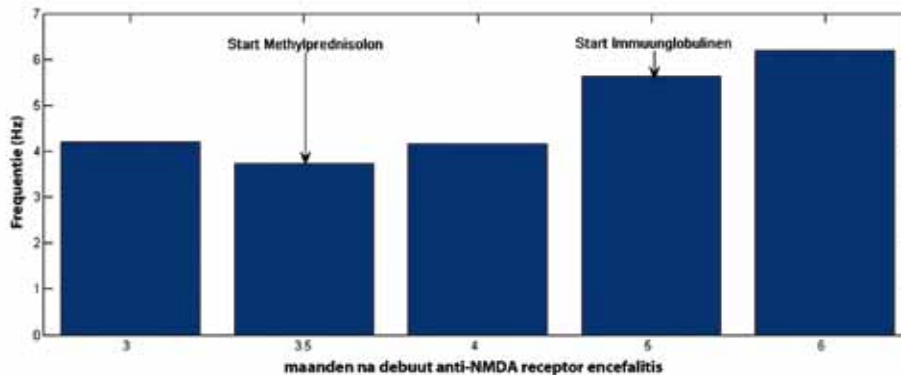
Een 18-jarige mbo-studente werd verwezen in verband met een recent gedebuteerde epilepsie. Op 18 juni 2010 had ze haar eerste epileptische aanval. Haar vriendin zag dat zij verkrampt wegraakte met stuiptrekkingen over haar gehele lichaam en schuim op de mond. Postictaal was zij langdurig verward. Bij deze en volgende aanvallen was zij incontinent en had zij een tongbeet. Vlak voor de derde aanval op 26 juni kreeg zij Depakine voorgeschreven. Op 11 juli vertrok zij met haar ouders naar Turkije, waar zij op 13 juli werd opgenomen in het ziekenhuis. Zij had herhaaldelijk aanvallen met verkramping in het gezicht een starende blik en maakte smakbewegingen. Er was tevens sprake van een temperatuursverhoging en verwardheid met hallucinatoire belevingen. De medicatie werd tijdelijk uitgebreid met fenytoïne en carbamazepine. Tijdens deze opname raakte zij overgevoelig voor zintuiglijke prikkels, met name eetgeluiden veroorzaakten een schrikreactie. Na thuiskomst uit Turkije was zij aanvankelijk nog zeer verward. Zij dacht herhaaldelijk dat haar ouders zouden overlijden en deed vreemde dingen als de kat en de hamster bij elkaar in één hok zetten. De verwardheid verdween geleidelijk. Wel blijft het gedrag van de patiënte anders dan voorheen, onder andere is zij dwangmatig nauwkeurig. Ook is haar geheugenfunctie duidelijk verslechterd en de patiënte kan zich amper concentreren. Hoewel zij nog vooruit gaat, zijn haar gedrags- en cognitieve problemen dusdanig dat ze nog niet in staat is om haar opleiding te hervatten.

De voorgeschiedenis van patiënte vermeldt geen bijzonderheden. Haar medicatie bestaat uit Depakine (drie maal daags 300 mg). Zij heeft nooit drugs gebruikt en het alcoholgebruik beperkt zich tot de weekeinden. De familieanamnese is onbelast ten aanzien van epilepsie; evenmin komen er neurodegeneratieve ziekten voor in de familie. In verband met de recente klachten werd elders een MRI-hersenen gemaakt. Hierop waren geen afwijkingen zichtbaar. Bij neurologisch onderzoek worden geen focale afwijkingen opgemerkt. Het EEG, in aansluiting op het consult in september 2010, drie maanden na aanvang van de ziekte, toont rechts temporaal afwijkende trage activiteit

(deltahaard). Omdat er een vermoeden bestaat dat het gaat om een limbische encefalitis vindt nadere diagnostiek plaats. De MRI-hersenen wordt herhaald, maar toont wederom geen afwijkingen. Bij een lumbaalpunctie wordt een normaal celgetal en eiwitgehalte gevonden. Antilichamen voor de NMDA-receptor worden zowel in het serum als in de liquor aangetoond. Overige paraneoplastische antilichamen (anti-Hu, anti-Yo, anti-Ri, anti-Tr, anti-amphiph, anti-CV2, anti-Mar, anti-Ma2, anti-VGKC) zijn niet aantoonbaar. Een uitgebreide screening naar neoplasma inclusief MRI-abdomen, tumormarkers (CEA, HCG) en een CT-thorax levert geen bijzonderheden op.

Verloop

De conclusie is dat er sprake is van een symptomatische lokalisatiegebonden epilepsie in het kader van een tumor-negatieve anti-NMDA-receptor encefalitis. Patiënte wordt behandeld met een Methylprednisolon kuur (1 gr intraveneus gedurende vijf dagen), gevolgd door hoge doses prednisolon oraal (1 maal daags 60 mg). Het effect van de medicatie wordt frequent poliklinische geëvalueerd. Het kwantitatieve EEG en de antistoffen in de liquor worden gezien als objectieve parameters en daarom regelmatig herhaald. Bij de eerste controle na drie maanden zijn er duidelijke tekenen van verbetering. Patiënte kan goed verslag doen van de gebeurtenissen van de afgelopen dagen hetgeen voorheen juist zeer moeizaam ging. De concentratie is verbeterd in de zin dat zij televisieprogramma's nu wel kan volgen. Van dwangmatige handelingen is nu geen sprake meer. De klinische verbetering gaat gepaard met een afname van de deltagaard (figuur 1, pagina 7) en verandering in de frequentie, zoals berekend met behulp van Gabor filters (Claus et al., 2009). Voor de start van de behandeling is de gemiddelde frequentie laag. De frequentie neemt toe na behandeling met immunosuppressieve therapie. Patiënte wordt echter nog steeds gehinderd door vergeetachtigheid. Ook kan zij zich nog niet zodanig concentreren dat zij een boek kan lezen. In verband met het onvolledige herstel wordt patiënte naar het Leids Universitair Medisch Centrum verwezen voor een aanvullende behandeling met immunoglobulines



Figuur 1 Seriële EEG diagnostiek voor en na behandeling met immunosuppressiva. De afbeelding toont de gemiddelde frequentie rechts temporaal (elektrode T8).

(0,4 g/kg intraveneus gedurende vijf dagen). Tegelijkertijd wordt een onderhoudsbehandeling met azatioprine (2 maal daags 75 mg) geïnitieerd, gevolgd door afbouw van de prednisolon. De immunglobuline-kuur leidt niet tot een duidelijke klinische verbetering. Wel is de deltaxaard in het kwantitatieve EEG nog verder afgenomen. Bij een tweede lumbaalpunctie zes maanden na aanvang van de ziekte worden geen NMDA-antistoffen meer aangetroffen. In verband met een kleine kans op een recidief wordt de immunosuppressieve medicatie gecontinueerd. Patiënte wordt aangemeld voor cognitieve revalidatie.

Het ziektebeeld

Antilichamen tegen de NMDA-receptoren leiden tot een karakteristiek ziektebeeld (Dalmau et al., 2008). De klasieke presentatie bestaat uit focale of gegeneraliseerde epileptische aanvallen, cognitieve achteruitgang, psychiatrische manifestaties, bewegingsstoornissen en autonome ontregeling. De ziekte doet zich vaker voor bij jonge vrouwen en kan een eerste uiting zijn van een ovarium teratoom. Een andere mogelijke onderliggende tumor is een testikel teratoom of een kleincellig longcarcinoom. Ongeveer 40 procent van de patiënten heeft geen tumor. Precieze richtlijnen voor de behandeling zijn niet beschikbaar bij gebrek aan vergelijkende en placebogecontroleerde onderzoeken. Desalniettemin zijn er goede aanwijzingen dat immunosuppressieve therapie (onder andere (methyl) prednisolon, immunglobulines, plasmaferese) het herstel bevordert (Dalmau et al., 2008; Irani et al., 2010a).

De diagnose

Belangrijke aanwijzingen voor de diagnose anti-NMDA receptor encefalitis bij deze patiënte waren de jonge debuutleeftijd, het vrouwelijke geslacht, en de focale epilepsie en met cognitieve en psychiatrische verschijnselen. Bij een limbische encefalitis ten gevolge van LGI-1 of CASPR-2 antilichamen (voorheen in de literatuur aangeduid als anti-voltage gated potassium channel (VGKC) antibodies) wordt de combinatie van cognitieve symptomen en lokalisatiegebonden epilepsie ook gezien, maar begint de ziekte

op oudere leeftijd (meestal >50 jaar), is de man/vrouw verhouding gelijk en zijn de psychiatrische verschijnselen minder uitgesproken (Irani et al., 2010b). In tegenstelling tot de eerder beschreven NMDA casuïstiek, is er bij deze patiënte sprake van een milder verloop met tekenen van spontaan herstel (Dalmau et al., 2008; Irani et al., 2010a). Het herstel van patiënte was echter onvolledig. Hierbij kunnen twee factoren een rol gespeeld hebben. Ten eerste is de prognose minder goed als er zoals bij onze patiënte geen tumor gevonden wordt (Irani et al., 2010a). Ten tweede werd de diagnose later gesteld, waardoor zij pas laat behandeld werd.

Tot slot

Anti-NMDA receptor encefalitis hoort bij de differentiële diagnose van recent gedebuteerde epilepsie. Tijdige onderkenning is van cruciaal belang vanwege de belangrijke therapeutische consequenties. Belangrijke aanwijzingen voor deze diagnose zijn: het vrouwelijke geslacht, cognitieve achteruitgang, psychiatrische verschijnselen, bewegingsstoornissen en autonome dysfunctie.

Referenties

- Claus S, Leijten F, Kallansee P et al. (2009) An electroencephalogram beta gap after induction with diazepam: a localization method in epileptogenic lesions. *Clin Neuro-physiol* 120(7):1235-1244.
- Dalmau J, Gleichman AJ, Hughes EG et al. (2008) Anti-NMDA-receptor encephalitis: case series and analysis of the effects of antibodies. *Lancet Neurol* 7(12):1091-1098.
- Irani SR, Bera K, Waters P et al. (2010a) N-methyl-D-aspartate antibody encephalitis: temporal progression of clinical and paraclinical observations in a predominantly non-paraneoplastic disorder of both sexes. *Brain* 133:1655-1667.
- Irani SR, Alexander S, Waters P et al. (2010b) Antibodies to Kv1 potassium channel-complex proteins leucinerich, glioma inactivated 1 protein and contactin-associated protein-2 in limbic encephalitis, Morvan's syndrome and acquired neuromyotonia. *Brain* 133(9):2734-2748.

Anti-epileptica

In de rubriek 'Verantwoorde epilepsiezorg' komen verschillende aspecten van behandeling met anti-epileptica aan bod, waarbij de nadruk ligt op mogelijke bijwerkingen hiervan. Bijwerkingen zijn zelfs bepalend bij de keuze van een anti-epilepticum en niet zozeer de werking van dit middel, aldus Hans-peter Bootsma. Sabine Uijl onderzocht het effect van medicatiewijziging bij patiënten die weliswaar aanvalsvrij zijn, maar bijwerkingen ondervinden van de anti-epileptica. De bijdragen van beide auteurs zijn gebaseerd op uitgebreid onderzoek dat ten grondslag lag aan een proefschrift. Voor de lezer een buitenkans! De auteurs geven een overzicht van de meest praktische bevindingen die zij bij hun onderzoek zijn tegengekomen en die relevant kunnen zijn in de dagelijkse praktijk. Die relevantie geldt zeker ook voor de derde bijdrage van deze rubriek: wat te doen om een te lang durende aanval te couperen? Zijn er andere behandelingsmogelijkheden dan de diazepam-rectioles die bij volwassen patiënten soms onmogelijk in te brengen zijn? In de bijdrage van Gerrit-Jan de Haan wordt bericht over de jarenlange ervaring die is opgebouwd met andere middelen en toedieningsvormen, aangevuld met recent onderzoek en een enquête onder gebruikers van midazolam neusspray. Er zijn nog verbeteringen mogelijk maar er is een alternatief voor de diazepam rectioles!

Door: Hans-peter Bootsma (BootsmaHP@kempenhaeghe.nl), apotheek, St. Anna Ziekenhuis, Geldrop en Kempenhaeghe, Heeze.

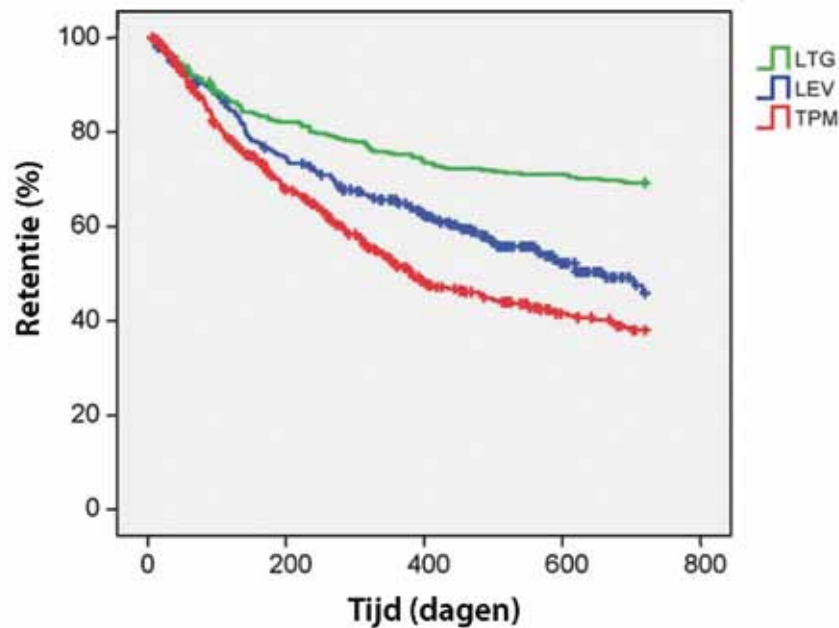
Bijwerkingen bepalen of de patiënt blijft slikken

Hoe lang patiënten een anti-epilepticum blijven gebruiken, blijkt maar in geringe mate af te hangen van verschillen in effectiviteit. Veel belangrijker zijn de bijwerkingen. Bij farmacoresistente patiënten verschilt het bijwerkingenprofiel, en daarmee de persistentie, aanzienlijk. Dit werd in Kempenhaeghe onderzocht voor lamotrigine, levetiracetam en topiramaat.

Nederland kent ongeveer 100.000 mensen met epilepsie. Voor bijna al deze patiënten vormen geneesmiddelen het belangrijkste element van hun epilepsiebehandeling. Het doel van de behandeling met geneesmiddelen is volledige remissie van epileptische aanvallen. Ongeveer 20 tot 30 procent van de patiënten wordt niet aanvalsvrij door gebruik van anti-epileptica. Bovendien hebben veel patiënten last van bijwerkingen.

Mensen die niet aanvalsvrij worden op twee of meer

anti-epileptica worden refractaire of farmacoresistente patiënten genoemd. Deze categorie patiënten was betrokken bij de in Kempenhaeghe uitgevoerde langetermijnonderzoeken met drie anti-epileptica: lamotrigine, levetiracetam en topiramaat. Voor een juiste interpretatie van de resultaten is het van belang zich te realiseren dat de kans om goed te reageren op anti-epileptica afhankelijk is van de behandelhistorie van de gebruiker. Elke twee anti-epileptica die in het verleden ineffectief zijn gebleken halveert het percentage patiënten dat goed



Figuur 1 Geschatte retentie aan de hand van de Kaplan-Meier overlevingsanalyse; vergelijking tussen lamotrigine (groen), levetiracetam (blauw) en topiramaat (rood).

reageert op een volgende anti-epilepticum (Schiller en Najjar, 2008).

Geneesmiddelen trials

Het oordeel van de registratieautoriteiten is voornamelijk gebaseerd op kortetermijn, gerandomiseerde, placebogecontroleerde, parallelgroep en *add-on* studies. De patiënten die deelnemen aan een trial zijn streng geselecteerd wat er toe leidt dat 70 tot 90 procent van de epilepsiepatiënten niet kan deelnemen (Tlusta et al., 2008). De trials duren maar 12 tot 16 weken terwijl epilepsie doorgaans een chronische behandeling vraagt. Bovendien worden in de trials vaste doseringen gebruikt terwijl in de praktijk patiënten meestal langzaam getitreerd worden naar een individueel vast te stellen dosis. Het resultaat van een registratieonderzoek kan een anticonvulsief geneesmiddel zijn dat effectiever is dan een placebo, maar dit onderzoek kan ons niet vertellen welk nieuw anti-epilepticum in de klinische praktijk het beste zal zijn. Registratieonderzoeken zijn nodig om de effectiviteit en de veiligheid van nieuwe anti-epileptica vast te stellen maar langetermijnstudies kunnen waardevolle informatie toevoegen. Belangrijke maten voor de effectiviteit in langetermijnstudies zijn aanvalsvrijheid en persistentie (ook wel retentie genoemd). Persistentie is het percentage patiënten dat in een bepaalde periode het nieuw geïntroduceerde geneesmiddel blijft gebruiken. Verder moet veel meer aandacht worden gegeven aan het bespreken en registreren van bijwerkingen omdat deze vaak leiden tot het stoppen van de behandeling met een anti-epilepticum.

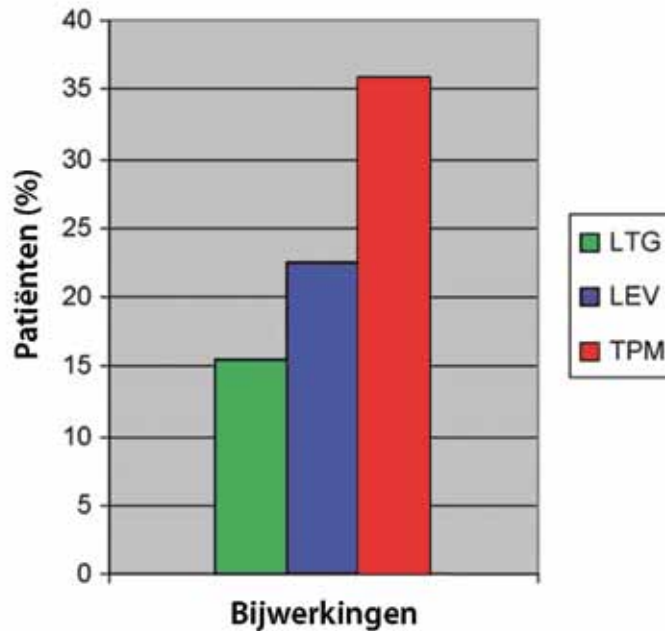
Onderzoek in Kempenhaeghe

Alle patiënten die door neurologen van het epilepsiecentrum Kempenhaeghe werden behandeld met lamotrigine, levetiracetam of topiramaat, zijn gedurende vier jaar gevolgd. De eerste 300 tot 400 patiënten zijn geïncludeerd na de marktintroductie van het geneesmiddel. In totaal betrof het 1066 patiënten (Bootsma et al., 2004; 2007; 2008; 2009). Op een gestandaardiseerde wijze zijn gegevens over de patiënten verzameld (leeftijd, geslacht, gewicht, duur van de epilepsie, verstandelijke handicap, CT/MRI abnormaliteit), geneesmiddelhistorie, titratie van het nieuwe anti-epilepticum, duur van het gebruik van het nieuwe anti-epilepticum (retentietijd), effectiviteit, bijwerkingen en - indien van toepassing - de reden om te stoppen met het nieuwe anti-epilepticum. Het type epilepsie en het aanvalstype zijn geclassificeerd volgens de ILAE-richtlijnen.

Resultaten onderzoek

Na één jaar bedroeg de persistentie 75,2 procent voor lamotrigine, 65,6 procent voor levetiracetam en 51,7 procent voor topiramaat. Na twee jaar was de retentie verder afgenomen tot 69,2 procent voor lamotrigine, 45,8 procent voor levetiracetam en 38,3 procent voor topiramaat (figuur 1).

Het percentage patiënten dat aanvalsvrij werd op lamotrigine, levetiracetam of topiramaat verschilde niet significant. Bij het stoppen van de behandeling met lamotrigine gaf 15,5 procent van de patiënten het optreden van bijwerkingen als reden op. Voor levetiracetam



Figuur 2 Percentage van de studiepopulatie waarbij bijwerkingen een rol speelden bij het stoppen met de medicatie. Een vergelijking tussen lamotrigine (groen), levetiracetam (blauw) en topiramaat (rood).

was dit 22,5 procent en voor topiramaat was dit 35,9 procent (figuur 2). Bij topiramaat ging het in de helft van de gevallen om neurocognitieve bijwerkingen.

Conclusies onderzoek

Een geneesmiddel dat slechts matig effectief is maar een goed veiligheidsprofiel heeft, geeft betere retentietijden dan een geneesmiddel dat beter werkt maar ernstige bijwerkingen heeft. De retentietijden van lamotrigine, levetiracetam en topiramaat worden in deze groep farmacoresistente patiënten vooral bepaald door de bijwerkingen. Als alleen naar de retentietijd gekeken wordt, blijken er grote verschillen tussen de drie middelen te bestaan. Lamotrigine is in dit opzicht duidelijk het beste geneesmiddel. Topiramaat komt er als slechtste uit wat veroorzaakt wordt door de grote mate waarin het cognitieve bijwerkingen veroorzaakt.

Observationeel onderzoek

Gerandomiseerd onderzoek staat hoog aangeschreven in de geneeskunde en blijft de gouden standaard voor de bepaling van de werkzaamheid van een geneesmiddel. Observationeel onderzoek is de beste methode om de oorzaken van ziekten en de bijwerkingen van geneesmiddelen te vinden, vooral als ze relatief weinig voorkomen en pas na lange tijd optreden (Köhler, 2009). Bedenk daarbij dat patiënten in gerandomiseerd onderzoek vaak streng geselecteerd zijn en geen goede afspiegeling vormen van de patiënten die in de klinische

praktijk behandeld worden. Naast het gerandomiseerde onderzoek bestaat dus dringend behoefte aan *comparative effectiveness research*: onderzoek dat therapeutische alternatieven met elkaar vergelijkt in de klinische praktijk.

Referenties

- Bootsma HP, Coolen F, Aldenkamp AP et al. (2004) Topiramate in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behavior* 5:380-387.
- Bootsma HP, Ricker L, Diepman L et al. (2007) Levetiracetam in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behavior* 10:296-303.
- Bootsma HP, Vos AM, Hulsman J et al. (2008) Lamotrigine in clinical practice: long-term experience in patients with refractory epilepsy referred to a tertiary epilepsy center. *Epilepsy Behavior* 12:262-268.
- Bootsma HP, Ricker L, Hekster YA et al. (2009) The impact of side effects on long-term retention in three new anti-epileptic drugs. *Seizure* 18(5):327-331.
- Köhler W. Goed kijken mag weer. NRC Handelsblad 6 juni 2009; Wetenschapsbijlage: 8-9.
- Schiller Y & Najjar Y (2008) Quantifying the response to antiepileptic drugs. Effect of past treatment history. *Neurology* 70:54-65.
- Tlusta E, Handoko KB, Majoie M et al. (2008) Clinical relevance of patients with epilepsy included in clinical trials. *Epilepsia* 49(8):1479-1480.

Zorg voor mensen met goed behandelbare epilepsie blijft nodig

In deze pragmatische trial is gekeken naar de waarde en risico's van het aanpassen van medicatie op basis van bijwerkingen die mensen met een goed behandelbare epilepsie ondervonden. Mensen met bijwerkingen werden gerandomiseerd voor wel of niet aanpassen van de medicatie. Na de follow-up was de kwaliteit van leven in de interventiegroep hoger dan in de controlegroep zonder een sterke verhoging van het risico op aanvallen.

Veel mensen gebruiken langdurig anti-epileptica, ook als de epileptische aanvallen onder controle zijn. Het is bekend dat anti-epileptica bijwerkingen geven die in de dagelijkse neurologische praktijk niet altijd als dusdanig onderkend worden (Uijl et al., 2006). Vaak is zowel de arts als de patiënt blij dat de aanvallen onder controle zijn, en wordt niet specifiek doorgevraagd naar mogelijke bijwerkingen. Dit was de aanleiding om een pragmatische trial te starten naar het effect van actieve medicatiewijziging bij mensen die bijwerkingen van hun medicatie ervaren. De vraag die centraal stond in dit onderzoek was: 'Wat is de waarde en wat zijn de risico's van actieve medicatieverandering bij mensen met epilepsie, die met behulp van anti-epileptica goed behandeld kunnen worden'.

De trial

Aan deze trial werkten zeven ziekenhuizen in Nederland mee. Volwassen mensen met epilepsie werden gevraagd om mee te doen. De epilepsie moest goed behandelbaar zijn, waarbij in het afgelopen half jaar geen medicatieveranderingen waren geweest en op het moment van includeren ook geen reden voor medicatiewijziging aanwezig was. Patiënten hoefden niet aanvalsvrij te zijn.

Aan de hand van een vragenlijst naar bijwerkingen van anti-epileptica, de *Side Effects of Anti-Epileptic Drugs* (SIDEAD), is nagegaan hoeveel mensen bijwerkingen ondervonden. Deze lijst bestaat uit 46 items, gescoord op geen, mild, matig of een ernstig probleem met bijwerkingen van de anti-epileptica. Het aangeven van minimaal één matig of ernstig probleem was gedefinieerd als zijnde een bijwerking van anti-epileptica (Uijl et al., 2006).

Het onderzoek

Aan de trial namen 111 mensen met goed behandelbare epilepsie en bijwerkingen van anti-epileptica deel. Deze groep werd gerandomiseerd naar twee behandelgroepen: 1) de interventiegroep, bij wie de medicatie aangepast wordt, en 2) de controlegroep, bij wie de neuroloog geen

actieve wijziging voorstelt. De behandelend neuroloog werd gevraagd om de medicatie van de deelnemers aan de interventiegroep aan te passen. Iedere wijziging was hierin mogelijk, zoals vermindering van dosis, overstap naar andere medicatie of een combinatie. Patiënten waren vrij de medicatiewijziging te weigeren. In de follow-up van zeven maanden werden eventuele wijzigingen in de medicatie van de deelnemers aan de interventiegroep extra gecontroleerd, op een, drie en vijf maanden na de start van het onderzoek.

De primaire uitkomstmaten van het onderzoek waren een verandering in kwaliteit van leven en een verandering in bijwerkingen. Kwaliteit van leven werd gemeten met de Qolie-10, een korte ziektespecifieke vragenlijst voor mensen met epilepsie (Cramer et al., 1996). Verandering in bijwerkingen werd gemeten met de SIDAED. Daarnaast werden *adverse events* en aanvallen bijgehouden. *Adverse events* konden iedere onverwachte gebeurtenis zijn, al dan niet gerelateerd aan epilepsie of de behandeling daarvan.

De gegevens van het onderzoek werden geanalyseerd op basis van het *intention-to-treat* principe. De interventie- en controlegroep werden met elkaar vergeleken door de relatieve risico's te bepalen voor zowel verbetering in kwaliteit van leven, als verbetering in bijwerkingenprofiel. Daarnaast werden de relatieve risico's voor het optreden van zowel *adverse events* als aanvallen berekend.

Het resultaat

In de zeven deelnemende ziekenhuizen namen in totaal 173 patiënten deel aan het onderzoek. Deze mensen werd gevraagd om de SIDAED vragenlijst in te vullen om te achterhalen of ze bijwerkingen hadden. Dit bleek bij 67 procent het geval te zijn. Van de 111 patiënten met bijwerkingen die de trial hebben afgerond, waren er 53 gerandomiseerd voor de interventiegroep en 58 voor de controlegroep. De gegevens van deze patiënten zijn weer-

		Interventiegroep	Controlegroep
Aantal patiënten		53	58
Leeftijd (jaar)		48 ± 16	48 ± 17
Geslacht (% man)		38	52
Body mass index		25 ± 4	26 ± 4
Totale duur epilepsie (jaar)		11 ± 15	12 ± 15
Epilepsie type	Gelokaliseerd (%)	59	72
	Gegeneraliseerd (%)	36	19
Aanvalsclassificatie	Partieel (%)	57	76
	Gegeneraliseerd (%)	42	24
Minimaal 6 maanden aanvalsvrij (%)		77	79
Aanvalsfrequentie (maandelijks) (mediaan; range)		0; 0-150	0; 0-24
Ooit status epilepticus gehad (%)		9	10
Huidig anti-epilepticum (%)	Valproïnezuur (chrono)	28	33
	Carbamazepine (retard)	19	16
	Lamotrigine	15	21
	Levetiracetam	9	14
	Valproïnezuur	11	7
	Oxcarbazepine	8	5
	Carbamazepine	8	7
	Fenytoïne	4	7
Aantal anti-epileptica in verleden gebruikt		2,4 ± 1,6	2,4 ± 1,4
Gestopt door inefficiëntie (gemiddeld %)		30 ± 41	17 ± 31
Gestopt door bijwerkingen (gemiddeld %)		57 ± 40	49 ± 45
Comorbiditeit (%)		57	50
Gebruik comedicaatie (%)		60	53
Bijwerkingen schaal (SIDAED) score (range 0-230)		29,0 ± 25,0	26,9 ± 20,1
Bijwerkingen schaal (SIDAED) score (mediaan; range)		20; 3-130	21; 3-81
Kwaliteit van leven (Qolie 10) score (range 1-5)		3,8 ± 0,8	4,0 ± 0,7

Tabel 1 Patiëntgegevens bij de start van het onderzoek voor beide randomisatiegroepen (N.B. waarden geven gemiddelde ± standaarddeviatie, behalve waar dit anders aangegeven is).

gegeven in tabel 1. Er lijkt geen verschil te zijn tussen de beide groepen bij de start van het onderzoek. Echter in de interventiegroep zat een patiënt met 150 therapieresis-

tente partiële aanvallen per maand. Het weglaten van deze patiënt in de analyses veranderde de resultaten van de analyse niet.

	Interventie- groep N(%) verbeterd	Controle- groep N(%) verbeterd	Number needed to treat/ harm	Relatief risico	95% BI
Primaire uitkomstmaten	N=53	N=58			
Kwaliteit van Leven (Qoliero)	23 (43%)	14 (24%)	6	1,80	1,04 – 3,12
Bijwerkingen (SIDAED)	27 (51%)	22 (38%)	8	1,34	0,88 – 2,05
Secondaire uitkomstmaten					
Adverse event in follow-up	15 (28%)	9 (16%)	13	1,82	0,87 – 3,81
Aanvallen tijdens de trial	15 (28%)	10 (17%)	11	1,64	0,81 – 3,33

Tabel 2 Effect van interventie op de uitkomstmaten (Verbetering SIDAED: een afname van 20 procent in bijwerkingen, vergeleken met het moment van inclusie; 95 procent BI is een betrouwbaarheidsinterval van 95 procent. Number needed to treat/harm is het aantal patiënten bij wie je een wijziging in medicatie moet voorstellen om de betreffende uitkomstmaat in een patiënt te bereiken, zoals een verbetering in kwaliteit van leven of optreden van een aanval).

De verschillen na follow-up tussen de deelnemers aan beide groepen, de controle- en interventiegroep zijn weergegeven in tabel 2. De interventiegroep had een bijna twee maal zo grote kans op verbetering in kwaliteit van leven, dat wil zeggen een toename in Qoliero score van meer dan de helft van de standaard deviatie op het moment van inclusie, vergeleken met de controlegroep. Daarnaast lijkt er een verbetering in bijwerkingen, welke echter niet significant is. Adverse events en aanvallen kwamen ook niet significant vaker voor in de interventiegroep vergeleken met de controlegroep (Cohen 1977).

Bij de start van het onderzoek was 22 procent van de patiënten minimaal een half jaar aanvalsvrij. De resultaten van een aparte analyse van deze groep van 87 patiënten laat zien dat in de interventiegroep (N=41) zowel een verbetering van kwaliteit van leven (relatief risico van 1.94, 95 procent BI van 1.05 tot 3.57) als een afname van bijwerkingen (relatief risico van 1.65, 95 procent BI 1.00 tot 2.72) optrad, vergeleken met de controlegroep (N=46). Binnen de interventiegroep kregen 7 van de 41 patiënten (17 procent) een aanval gedurende de trial en binnen de controlegroep was dit twee van de 46 patiënten (4 procent).

Van de interventiegroep weigerden 22 patiënten (41 procent) de voorgestelde medicatiewijziging. Waarschijnlijk was men bang voor het opnieuw optreden van aanvallen of bijwerkingen. Dit grote percentage kan een verklaring zijn voor het niet significante verschil in verandering in bijwerkingen. Om hier meer inzicht in te krijgen werd de analyse opnieuw uitgevoerd waarbij alleen de 31 patiënten met medicatiewijzigingen in de analyse meegenomen

werden. De kwaliteit van leven verbeterde en de bijwerkingen verminderden met odds ratio's van, respectievelijk 3,35 (95 procent BI 1,33 tot 8,47) en 30,23 (95 procent BI 2,34 tot 392,38). Optreden van adverse events en aanvallen waren ook in deze analyses niet significant.

Discussie en conclusie

Deze trial toont aan dat actieve medicatieverandering bij mensen met epilepsie, die met behulp van anti-epileptica goed behandeld worden, de kwaliteit van leven van deze groep mensen verhoogt (Uijl et al, 2009). Het is ook opvallend dat tweederde van de mensen die goed behandeld worden voor hun aanvallen toch bijwerkingen rapporteren. Men zou kunnen beargumenteren dat de behandelend neurologen niet genoeg aandacht hebben voor mogelijke bijwerkingen. Echter wij zijn van mening dat dit niet meer is dan een spiegel van de gang van zaken in de dagelijkse praktijk, waarbij tijd een belangrijke rol speelt (Gilliam et al., 2004; Uijl et al., 2006). Een vragenlijst naar bijwerkingen, welke in de wachtkamer door de patiënt ingevuld kan worden, kan de neuroloog helpen de mogelijke problemen van zijn/haar patiënt op een efficiënte manier in kaart te brengen. In een eerdere studie bij mensen met onbehandelbare epilepsie bleek alleen de vragenlijst al de kwaliteit van leven te verbeteren. In onze groep van goed behandelbare patiënten blijkt ook een actieve wijziging van medicatie nodig om tot dit resultaat te komen (Gilliam et al., 2004).

Het doel van dit onderzoek was om het effect te bekijken van een behandelstrategie, oftewel het evalueren van de dagelijkse praktijk. Dit is een andere vorm van

onderzoek dan in de meer gangbare gecontroleerde trials, waarbij de omstandigheden voor het onderzoek aangepast worden, zodat een optimale vergelijking gemaakt kan worden tussen bijvoorbeeld een medicijn en een placebo. De bekeken effecten in een pragmatische trial bevatten ook gedragsveranderingen van de behandelend neuroloog en de patiënt, wat de resultaten klinisch relevant maakt en direct toepasbaar in de dagelijkse praktijk (Hotopf, 2002).

De conclusie lijkt gerechtvaardigd dat het gebruik van een standaard vragenlijst in de dagelijkse praktijk de neuroloog in staat stelt om bijwerkingen als zodanig te herkennen zodat de behandelstrategie van de patiënt hierop aangepast kan worden. Ondanks een mogelijk risico op aanvallen, zal aanpassing van de behandelstrategie de kwaliteit van leven van de patiënt verhogen.

Dankwoord

Dit onderzoek werd gesponsord door GlaxoSmithKline BV, Nederland. De sponsor had geen enkele invloed op de opzet, uitvoering of analyse. Aan dit onderzoek hebben meegewerkt: Cees A. van Donselaar (Maasstad Ziekenhuis Rotterdam), Cuno S.P.M. Uiterwaal (Julius Center for Health Sciences and Primary Care, Universitair Medisch Centrum Utrecht), Albert P. Aldenkamp (Universitair Ziekenhuis Maastricht en Epilepsy Centrum Kempen-

haeghe, Heeze), Johannes A. Carpay (Tergooi ziekenhuizen, Laren), Jan C. Doelman (Oosterschelde ziekenhuis, Goes), Koos Keizer (Catharina ziekenhuis, Eindhoven), Charles J. Vecht (Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag) en Marc C.T.F.M. de Krom (Universitair Ziekenhuis Maastricht).

Referenties

- Cohen J. Statistical power analysis for the behavioral sciences. New York: Academic Press, 1977.
- Cramer JA, Perrine K, Devinsky O et al. (1996) A brief questionnaire to screen for quality of life in epilepsy: the QOLIE-10. *Epilepsia* 37(6): 577-582.
- Gilliam FG, Fessler AJ, Baker G et al. (2004) Systematic screening allows reduction of adverse antiepileptic drug effects: a randomized trial. *Neurology* 62(1): 23-27.
- Hotopf M (2002) The pragmatic randomised controlled trial. *Adv Psychiatr* 8: 326-333.
- Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP et al. (2006) A cross-sectional study of subjective complaints in patients with epilepsy who seem to be well-controlled with anti-epileptic drugs. *Seizure* 15: 242-248.
- Uijl SG, Uiterwaal CS, Aldenkamp AP et al. (2009) Adjustment of treatment increases quality of life in patients with epilepsy: a randomized controlled pragmatic trial. *Eur J Neurol* 16(11):1173-1177.



Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Algemene Ledenvergadering op donderdag 26 mei 2011

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op donderdag 20 mei 2010 ten kantore van het Nationaal Epilepsie Fonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur.

Wij hopen u te mogen verwelkomen op deze jaarvergadering.

Gerrit-Jan de Haan, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:

Joke van den Boogaard (telefoon 030 63 440 63 of e-mail vdboogaard@epilepsiefonds.nl)

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

Midazolam neusspray bij aanvalsonregeling

Midazolam is een kortwerkende benzodiazepine die gebruikt kan worden bij een aanvalsonregeling. Nasale toediening hiervan middels een neusspray of toediening via de wangzak zijn elegante alternatieven voor de 'ouderwetse' diazepam rectioles. Hier worden de verschillende vormen van toediening van benzodiazepines in de thuissituatie met elkaar vergeleken.

In de jaren zestig van de vorige eeuw nam het gebruik van benzodiazepines een grote vlucht. Ze hadden sterk sederende eigenschappen en onderdrukte epileptische aanvallen beter dan alle medicatie die daarvoor in gebruik was. Verder waren ze, vergeleken met de barbituraten, veel veiliger, met minder kans op ademhalingsdepressie. In de ziekenhuissituatie waren de benzodiazepines de eerste keuze voor het onderbreken van aanvallen. Rond 1980 zijn de rectioles diazepam ontwikkeld, die in de thuissituatie eenvoudig door ouders en verzorgend personeel kunnen worden toegediend bij een (dreigende) aanvalsonregeling. Het sociale leven van mensen met epilepsie verbeterde daarna sterk, omdat medisch ingrijpen en ziekenhuispresentaties vanwege aanvallen veel minder voorkwamen.

Rectaal versus buccaal

Midazolam is een kortwerkende benzodiazepine met een vetoplosbare ringstructuur, waardoor het gemakkelijk de hersenen binnendringt. Na twee tot drie uur is het uitgewerkt. In een zure oplossing staat de ring open en wordt de stof wateroplosbaar. Het kan daardoor de slijmvliezen gemakkelijk passeren, en neemt vervolgens in het bloed weer de ringstructuur aan.

Het voordeel van rectale toediening is dat stoffen direct in de circulatie terecht komen, en niet voor een belangrijk deel bij de eerste passage in de lever worden afgebroken. De medicatie werkt zo sneller en sterker. Maar de nadelen van rectale toediening komen steeds meer op de voorgrond te staan: het positioneren van een zware of rolstoelgebonden patiënt voor het toedienen van een rectiole is lastig en niet zelden in strijd met arbeidstechnische criteria. En deze handelingen kunnen als ongewenst seksueel worden geïnterpreteerd.

Alternatieve methoden voor toediening voor het couperen van aanvallen in de thuissituatie zijn het wanglijmvlies (buccaal), onder de tong of in de neus. Gebruikers

prefereren de buccale toediening boven de rectale (McMullen et al., 2010). De meeste ervaring bestaat met clonazepam (Rivotril®) druppelvloeistof in de wangzak; tien druppels (1 mg) in de wangzak is vergelijkbaar met 1 rectiole (10 mg) diazepam. Meestal wordt 1 tot 2 ml van de injectievloeistof gebruikt (5 tot 10 mg). In Engeland is ervaring met een geconcentreerde midazolam vloeistof (Epistatus) voor buccale toediening, maar deze is in Nederland nog nauwelijks beschikbaar.

De neusspray

In 1999 is door Pieter Knoester in de Haarlemse ziekenhuisapotheek een midazolam (Dormicum®) neusspray ontwikkeld, die inmiddels veel gebruikt wordt in Nederland. Het gaat over een geconcentreerde, zure oplossing, waarvan per pufje 2,5 mg midazolam vrij komt in wateroplosbare vorm. Bij volwassenen is 5 tot 10 mg effectief, dat wil zeggen 2 tot 4 pufjes.

Midazolam neusspray versus diazepam rectiole

Enkele jaren geleden is een onderzoek naar de werkzaamheid van de midazolam neusspray gedaan, in vergelijking met diazepam rectioles (De Haan et al., 2010). Patiënten van de Cruquiushoeve werden geïncludeerd na het geven van toestemming als ze per jaar minstens tien aanvalsonregelingen hadden (status epilepticus of serie aanvallen), waarvoor coupeermedicatie nodig was. De vraag was of midazolam effectiever of sneller werkzaam was dan diazepam bij het couperen van een aanvalsonregeling, en wat de patiënt en de zorgverlener vonden van het gebruiksgemak en de bijwerkingen. Er werden 21 patiënten geïncludeerd bij wie in totaal 124 aanvalsonregelingen konden worden geanalyseerd, 61 met midazolam en 63 met diazepam. Er was geen verschil tussen beide middelen in effectiviteit of snelheid van aanvalsonderdrukking. Als belangrijkste bijwerking bij beide middelen werd slaperigheid gemeld. Bij de neusspray werd lokale irritatie gemeld door 7/21 deelnemers, maar niemand

beschouwde het als ernstig. Uiteindelijk hadden 16/21 patiënten en verzorgers een voorkeur voor de neusspray. Deze voorkeur was afhankelijk van de werkzaamheid, niet van de bijwerkingen.

In 2010 werd door de apotheek van de Haarlemse Ziekenhuizen, in samenwerking met de Epilepsie Vereniging Nederland, een enquête gehouden onder gebruikers van de neusspray (Noll en van der Hoeven, 2011). De vraag was wat het effect van midazolam neusspray was op de kwaliteit van leven, vergeleken met het gebruik van diazepam rectioles, van patiënten die in het verleden wel coupeermedicatie hadden besteld, maar het nu niet (meer) gebruikten. In totaal werden 165 patiënten geselecteerd, waarvan ongeveer de helft om uiteenlopende redenen niet meedeed. Van de 86 deelnemers was de helft onder de achttien jaar en twee derde verstandelijk beperkt. De scores op de QOLIE 31 (de best gevalideerde *quality of life* schaal voor mensen met epilepsie) waren laag, zonder verschil tussen de midazolam- en de diazepam-groep. Deze scores stemmen overeen met de ernst van de epilepsie in de onderzoeksgroepen. Ook in dit onderzoek wordt lokale irritatie als belangrijkste nadeel gemeld (tranende ogen 54 procent, prikkelen neus 68 procent en loopneus 57 procent). Het gebruiksgemak werd genoemd als belangrijkste voordeel van de neusspray. Nadelen waren de beperkte houdbaarheid, de noodzaak het flesje neusspray recht te houden en de noodzaak om in de lucht te spuiten om de functie te testen. Het onderzoek toont echter aan dat de gebruikers de nasale toediening prefereren (De Haan et al., 2010; Noll et al., 2011).

Conclusies

Het gebruik van de diazepam rectioles lijkt geleidelijk

af te nemen bij het in de thuissituatie behandelen van een aanvalsonregeling. De buccale en nasale toediening zijn geschikte alternatieven, even effectief, sneller toegankelijk en meer sociaal acceptabel dan de rectioles. De midazolam neusspray is een waardevol en veilig alternatief gebleken en is in Nederland grotendeels geaccepteerd. Verbeteringen in de spray zijn mogelijk voor wat betreft de beperkte houdbaarheid, het flesje dat rechtop gehouden moet worden en de lokale irritatie. Er zijn plannen om een sterker geconcentreerde spray in een eenheidsdosering te produceren. Verder is het een bezwaar dat sommige verzekeraars de spray nog niet vergoeden.

Referenties

- De Haan GJ, Van der Geest P, Doelman G et al. (2010) A comparison of midazolam nasal spray and diazepam rectal solution for the residential treatment of seizure exacerbations. *Epilepsia* 51(3):478-482.
- Knoester PD, Jonker DM, Van Der Hoeven RT et al. (2002) Pharmacokinetics and pharmacodynamics of midazolam administered as a concentrated intranasal spray. A study in healthy volunteers. *Br J Clin Pharmacol* 53(5):501-507.
- McMullan J, Sasson C, Pancioli A et al. (2010) Midazolam versus diazepam for the treatment of status epilepticus in children and young adults: a meta-analysis. *Acad Emerg Med* 17(6):575-582.
- Noll C, Verweij SL, Van der Hoeven RTM (2011) Het effect van midazolam neusspray en diazepam rectiole op de kwaliteit van leven van epilepsiepatiënten. *Pharmaceutisch Weekblad*: accepted for publication.
- Tenk H, Van der Hoeven RTM, Edelbroek P (2003) Studie naar Farmacokinetische en Farmacodynamische Eigenschappen van midazolam neusspray bij Patiënten met Epilepsie. Personal communication.

Epilepsy & Sleep Update@kempenhaeghe.nl

24 en 25 maart 2011
Kempenhaeghe, Heeze

Informatie: www.kempenhaeghe.nl

Babyneuronen in het volwassen brein en epilepsie

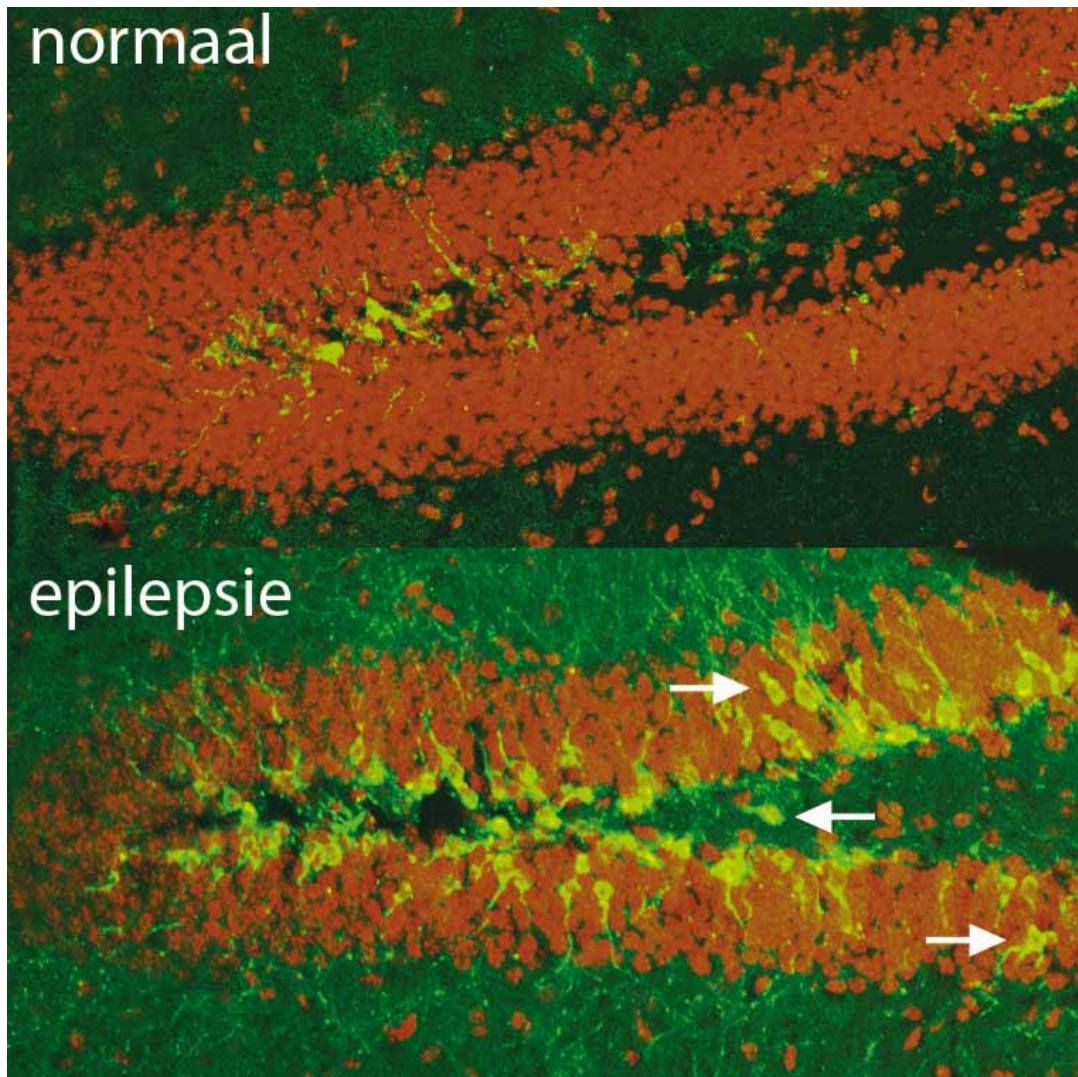
Ontwikkeling en integratie van neuronen in het volwassen brein zijn belangrijk voor het goed functioneren van het centraal zenuwstelsel, met name voor leer- en geheugenprocessen. Epilepsie stimuleert vorming van nieuwe neuronen maar verstoort tevens de migratie, differentiatie en integratie van nieuwe neuronen in bestaande netwerken. Het leren beheersen en normaliseren van verstoorde neurogenese kan een belangrijke bijdrage leveren aan de verbetering van de therapie van epilepsie en het tegengaan van de cognitieve achteruitgang die bij sommige vormen van epilepsie kan voorkomen.

Men heeft lang gedacht dat wanneer de ontwikkeling van de hersenen eenmaal voltooid is er geen nieuwe neuronen meer gevormd kunnen worden. De beschikbare neuronenvoorraad zou dan de voorraad neuronenvoorraad zijn waarmee je het de rest van je leven moet doen. Vooral in de afgelopen 20 jaar werd door verschillende onderzoekers aangetoond dat neurogenese, de geboorte van nieuwe neuronenvoorraad, ook in het volwassen brein voorkomt (Eriksson et al., 1998; Kuhn et al., 1996). Neurogenese is een complex proces waarbij verschillende stadia te onderscheiden zijn: 1) proliferatie van neuronale stamcellen, 2) migratie van neuronale precursor cellen, 3) differentiatie naar neuronenvoorraad, en 4) de functionele integratie in neuronale circuits. Neurogenese is ook geen statisch proces maar het kan zowel positief als negatief worden beïnvloed door omgevingsfactoren, fysiologische processen en moleculaire factoren (Parent, 2007). Voorbeelden daarvan zijn veroudering, stress, fysieke inspanning, verrijking van de omgeving, neuronale groeifactoren en activiteit van neurotransmitters zoals GABA en glutamaat. De stamcellen in het brein waaruit de 'babyneuronenvoorraad' ontstaan, worden specifiek aangetroffen in de subgranulaire zone van de gyrus dentatus van de hippocampus en in de subventriculaire zone. De stamcellen in de gyrus dentatus ontwikkelen zich in enkele maanden tot neuronenvoorraad met dezelfde morfologie en vergelijkbare neuronale eigenschappen als de korrelcellen in dat gebied en integreren op een volwaardige manier in de lokale neuronale netwerken. De strikte lokalisatie van neurogenese heeft geleid tot de speculatie dat het proces niet simpelweg of uitsluitend dient ter vervanging van afstervende neuronenvoorraad, maar dat neurogenese een actieve bijdrage levert aan de leer- en geheugenprocessen die zich afspelen in de hippocampus en daar een extra dimensie aan toevoegt. Wanneer neurogenese geblokkeerd wordt door bijvoorbeeld de celdeling te ver-

storen of door röntgenstraling, heeft dit een negatieve invloed op hippocampus-afhankelijke leer- en geheugenprocessen. Niet aan de hippocampus gebonden leer- en geheugenprocessen worden echter niet beïnvloed. Omgekeerd is het ook zo dat leer- en geheugentaken neurogenese bevorderen en dat *long-term potentiation* (een fysiologisch proces dat naar alle waarschijnlijkheid ten grondslag ligt aan het vastleggen van geheugensporen) gemakkelijk is op te wekken in nieuwgeboren neuronenvoorraad. Babyneuronenvoorraad worden ook bij voorkeur geactiveerd bij nieuwe leertaken. De precieze relaties tussen babyneuronenvoorraad en leren zijn nog niet helemaal duidelijk, maar alles bij elkaar suggereren de beschikbare data wel een duidelijke rol voor neurogenese bij leer- en geheugenprocessen (zie onder andere Balu & Lucki (2009) voor een review).

Neurogenese en epilepsie

Naast natuurlijke factoren hebben ernstige verstoringen van de normale hersenactiviteit eveneens een sterk stimulerende invloed op neurogenese (Parent, 2003). De meest in het oog springende aandoeningen waarbij dit voorkomt zijn herseninfarcten en epilepsie (Blümcke et al., 2001; Crespel et al., 2005). Versterkte neurogenese treedt op na inductie van status epilepticus, maar ook na mildere stimuli zoals spontane of kunstmatig opgewekte enkelvoudige aanvallen. Een voor de hand liggende veronderstelling is dat de toegenomen neurogenese een poging van het brein is om schade te voorkomen of te repareren, bijvoorbeeld doordat nieuwgeboren neuronenvoorraad beschadigde zenuwcellen vervangen. Het alternatief is dat de nieuwe cellen zodanig in de bestaande netwerken integreren dat ze de verstoorde netwerkactiviteit normaliseren. Mocht dit inderdaad het geval zijn dan opent dat in principe de mogelijkheid om endogene neuronale stamcellen beter te sturen met als inzet om de schade, bijvoorbeeld na een herseninfarct, zo goed mogelijk te



Figuur 1 Babyneuronen (groene cellen) in de subgranulaire zone van de gyrus dentatus. Opvallend is dat er niet alleen meer babyneuronen zijn in het epileptische brein (epilepsie) maar ook dat een aantal daarvan afwijkend (ectopisch) gelokaliseerd zijn in vergelijking met het normale brein (normaal). De rood gekleurde cellen zijn volwassen granulaire neuronnen.

repareren. Dat zou een aantal van de ethische en praktische hindernissen die er bestaan bij implantatie van exogene stamcellen in de hersenen uit de weg ruimen. In het geval van epilepsie is er echter ook een serieuze mogelijkheid dat aanvallen of een status epilepticus de normale neurogenese verstoren en dat versterkte neurogenese juist bijdraagt aan de ontwikkeling en eventuele progressie van epilepsie. Neurogenese na status epilepticus is niet alleen veel sterker dan onder normale omstandigheden maar vertoont ook opvallende verschillen. De morfologie van babyneuronen wijkt af, de migratie verloopt anders en er worden veel meer van deze neuronnen gevonden op een andere plaats dan normaal, bijvoorbeeld de zogenaamde 'ectopische' cellen tussen de bladen van de gyrus dentatus in de hilus van de hippocampus. Bovendien zijn deze ectopische babyneuronnen hyperexciteerbaar (Scharfman, 2000).

Op grond van deze bevindingen heeft Parent (2007) de

'aberrant neurogenesis' hypothese geformuleerd. Deze houdt in dat de ectopische cellen op een abnormale manier integreren in het locale neuronale netwerk en dat ze door hun hogere exciteerbaarheid de ontwikkeling van epileptische activiteit bevorderen in plaats van deze te onderdrukken. Een van de consequenties zou ook kunnen zijn dat de normale functie van neurogenese verstoord is, met andere woorden dat veranderde neurogenese medeoorzaak is van cognitieve achteruitgang. Het is inderdaad bekend dat status epilepticus, opgewekt bij proefdieren, leidt tot leer- en geheugenstoornissen (Jessberger et al., 2007; Müller et al., 2009). Muizen hebben na blootgesteld te zijn aan status epilepticus, aanmerkelijk meer moeite met het leren en onthouden van taken die afhankelijk zijn van het goed functioneren van de hippocampus. In de zogenaamde Novel Object Recognition Test kunnen deze dieren zich veel minder goed dan gezonde proefdieren herinneren welke voorwerpen er de vorige keer in de testopstelling stonden. Jessberger (2007) heeft de

opmerkelijke ontdekking gedaan dat valproaat, toegediend vijf uur na het begin van status epilepticus, in staat was om zowel de toename in neurogenese als de afwijkende ontwikkeling in morfologie van nieuwgeboren neuronen en de verslechtering van de prestaties in de *Novel Object Recognition Test* tegen te houden. In de eerste plaats zijn deze resultaten consistent met een belangrijke rol voor neurogenese bij leer- en geheugenprocessen, maar tevens laat dit zien dat verstoorde neurogenese mede verantwoordelijk kan zijn voor cognitieve achteruitgang. Dit zou kunnen betekenen dat het in principe mogelijk is om cognitieve achteruitgang, zoals die frequent voorkomt bij temporaalkwab epilepsie, tegen te gaan.

Therapeutische opties: het stress systeem

Onderzoek naar neurogenese en de rol daarvan bij de ontwikkeling van epilepsie staat volop in de belangstelling. Het implanteren van stamcellen, waaruit nieuwe neuronen geboren worden, heeft tot nu toe nog niet de spectaculaire successen opgeleverd waarop gehoopt werd. Misschien is het een betere strategie om te proberen te begrijpen hoe neurogenese precies gereguleerd wordt en deze kennis in te zetten om neurogenese zodanig te sturen dat ontwikkeling en progressie van epilepsie, alsmede de negatieve consequenties van verstoorde neurogenese op cognitie en geheugen voorkomen kunnen worden. Alleen al het terugdringen van cognitieve achteruitgang, zelfs zonder het beïnvloeden van epileptogenese, zou een grote stap voorwaarts zijn.

Om verstoring van het proces van neurogenese te kunnen normaliseren is het in de eerste plaats nodig om het mechanisme goed te begrijpen. Welke fase van de ontwikkeling is kritiek: de celdeling, de migratie, de differentiatie, het maken van contacten met aanwezige netwerken? Gelukkig zijn er diverse moleculen die specifiek zijn voor bepaalde fasen in de ontwikkeling van nieuwgeboren neuronen en die derhalve als markers gebruikt kunnen worden om de verschillende stadia van neurogenese op de voet te volgen. In de tweede plaats moeten we weten welke factoren van belang zijn voor de regulatie van neurogenese. Een belangrijke kandidaat is het stress systeem. Dit systeem dient er voor om een organisme staande te houden onder snel wisselende omstandigheden. Dit kan goed of verkeerd uitpakken. Stress is een interessante kandidaat vanuit het oogpunt van epilepsie omdat het een sterke invloed kan hebben op het verloop van de aandoening. Alertheid (gezonde, acute stress) kan aanvallen onderdrukken, terwijl chronische stress juist averechts kan werken. Stress en stress hormonen (glucocorticoiden) hebben belangrijke effecten op leren en geheugenvorming. Bovendien heeft stress een grote invloed op de celdeling en differentiatie van neuronale

stamcellen in de gyrus dentatus (Cameron & Gould, 1994). De stress hormoon receptoren, met name de glucocorticoid receptor, zijn prominent aanwezig in neuronale stamcellen in de subgranulaire zone. Daarmee vormen deze receptoren interessante doelwitten voor onderzoek naar de rol van neurogenese bij leren en geheugenvorming en naar therapeutische beïnvloeding van epileptogenese en cognitieve achteruitgang.

Referenties

- Balu DT, Lucki I (2009) Adult hippocampal neurogenesis: regulation, functional implications, and contribution to disease pathology. *Neurosci Biobehav Rev* 33(3): 232-252.
- Blümcke I, Schewe JC, Normann S et al. (2001) Increase of nestin-immunoreactive neural precursor cells in the dentate gyrus of pediatric patients with early-onset temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 11: 311-332.
- Cameron HA en Gould E (1994) Adult neurogenesis is regulated by adrenal steroids in the dentate gyrus. *Neuroscience* 61 203-209
- Crespel A, Rigau V, Coubes P, Rousset MC, de Bock F, Okano H, Baldy-Moulinier M, Bockaert J, Lerner-Natoli M (2005) Increased number of neural progenitors in human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol* 19: 436-450
- Crespel A, Rigau V, Coubes P et al. (2005) Increased number of neural progenitors in human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol* 19: 436-450
- Eriksson, PS, Perfilieva E, Björk-Eriksson T et al. (1998) Neurogenesis in the adult human hippocampus. *Nat Med* 4(11): 1313-1317.
- Jessberger S, Nakashima K, Clemenson GD Jr et al. (2007) Epigenetic modulation of seizure-induced neurogenesis and cognitive decline. *J Neurosci* 27(22): 5967-75.
- Kuhn HG, Dickinson-Anson H, Gage FH (1996) Neurogenesis in the dentate gyrus of the adult rat: age-related decrease of neuronal progenitor proliferation. *J Neurosci* 16(6): 2027-2033.
- Müller CJ, Gröticke I, Bankstahl M et al. (2009) Behavioral and cognitive alterations, spontaneous seizures, and neuropathology developing after a pilocarpine-induced status epilepticus in C57BL/6 mice. *Exp Neurol* 219(1): 284-297.
- Parent JM (2003) Injury-induced neurogenesis in the adult mammalian brain. *Neuroscientist* 9(4): 261-272.
- Parent JM (2007) Adult neurogenesis in the intact and epileptic dentate gyrus. *Prog Brain Res* 163: 529-540.
- Scharfman HE, Goodman JH, Sollas AL (2000) Granule-like neurons at the hilar/CA3 border after status epilepticus and their synchrony with area CA3 pyramidal cells: functional implications of seizure-induced neurogenesis. *J Neurosci*, 20(16): 6144-6158.

Transplantatie van stamcellen ter behandeling van temporaalkwab epilepsie?

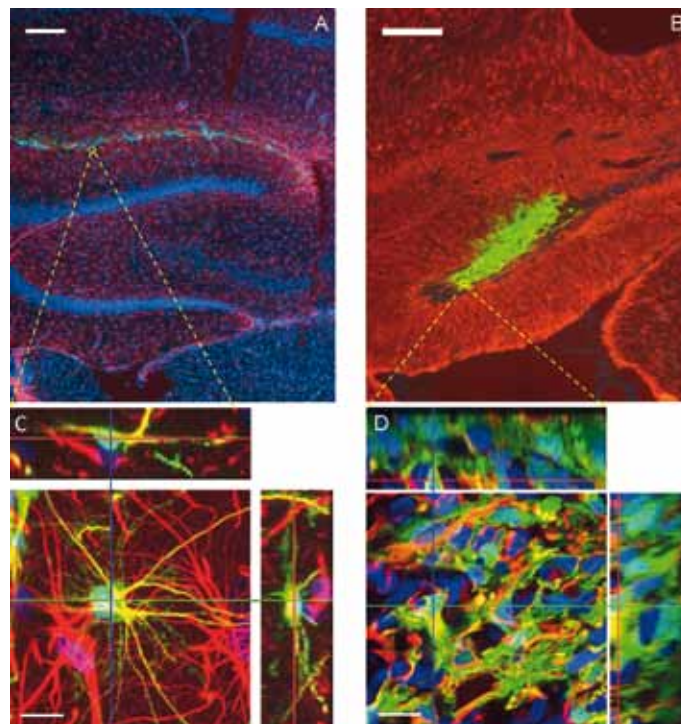
Op 6 oktober 2010 promoveerde Annelies van Dycke aan de Universiteit Gent met haar proefschrift getiteld 'Local delivery strategies with adenosine in an animal model for refractory epilepsy: use of minipumps and stem cell transplantation'. Haar onderzoek, waarbij zij gebruik maakt van een diermodel voor temporaalkwab epilepsie, toont aan dat intrahippocampale infusie van adenosine potentieel een anti-epileptisch effect heeft. Daarnaast is er een eerste aanzet tot transplantatie van adenosine-secreterende neurale stamcellen als mogelijke therapie voor epilepsie.

Heelkundige verwijdering van littekenweefsel is de meest succesvolle behandeling voor refractaire temporaalkwab epilepsie (TLE), maar helaas is deze therapeutische optie niet mogelijk voor alle patiënten. Eén van de alternatieve behandelingen bestaat uit lokale afgifte van anti-epileptische stoffen met behulp van infusiepompen of via secretie door getransplanteerde cellen. In deze studie werd de haalbaarheid van beide strategieën getoetst. Hierbij werd de nadruk gelegd op adenosine omdat deze stof 1) potente inhibitorische effecten heeft, 2) door lichaamseigen cellen

wordt aangemaakt, en 3) niet systematisch kan toegediend worden omwille van de ernstige perifere neven-effecten.

Het onderzoek

Het effect van intrahippocampale adenosine toediening na het optreden van spontane epileptische aanvallen werd onderzocht met behulp van het kainaat model. Er werden osmotische minipompen gebruikt die, met een debiet van 0,23 $\mu\text{l}/\text{uur}$, fysiologische vloeistof met of zonder



Figuur 1 Neurale stamcellen (groen) zijn in staat om minstens zes weken te overleven na transplantatie in een normale (A) en sclerotische (B) hippocampus (i.jklijn = 200 μm). Confocale microscopie toont aan dat de meerderheid van de getransplanteerde stamcellen de glial fibrillary acidic protein GFAP (rood) tot expressie brengt in een normale (C) en een epileptische (D) hippocampus (i.jklijn = 10 μm).

adenosine (6 mg/ml) bilateraal in beide hippocampi afgeven. Daarnaast wordt onderzocht of neurale stamcellen (NSC), geïsoleerd vanuit de subventriculaire zone en geëxpandeerd in vitro, in staat zijn om te overleven in een sclerotische hippocampus van het intrahippocampaal kinaat model voor TLE. Tenslotte worden NSC geïsoleerd uit transgene muizen, bij wie het gen voor adenosine kinase, het belangrijkste afbraakenzym van adenosine, uitgeschakeld is. Met behulp van *liquid chromatography-tandem mass spectrometry* wordt onderzocht of de cellen voldoende adenosine afgeven om in aanmerking te komen als celbron voor celtherapie bij refractaire epilepsie.

Het resultaat

De resultaten tonen aan dat: 1) bilaterale, intrahippocampale infusie van adenosine resulteert in een daling van 33 procent van de gemiddelde aanvalsfrequentie in vergelijking met de periode voor de toediening van adenosine (wanneer alleen een fysiologische oplossing toegediend

werd); 2) ongeveer 1 procent van de getransplanteerde NSC in staat zijn om minstens zes weken te overleven in een sclerotische hippocampus waarbij de meerderheid van de NSC (ongeveer 60 procent) differentieert naar astrocyten (figuur 1 pagina 17); 3) NSC van de transgene muizen per dag tot 137 ± 5 ng adenosine kunnen afgeven per 10^5 cellen terwijl dit bij *wild type* (WT) NSC tien tot vijftien keer minder is.

Conclusie

De resultaten van dit doctoraatsonderzoek tonen aan dat lokale afgifte van adenosine ter hoogte van de aanvalsfocus spontane epileptische aanvallen kan onderdrukken. Bovendien toont dit onderzoek aan dat NSC, omwille van hun stabiele overleving na transplantatie in de aanvalsfocus, kunnen worden gebruikt voor lokale afgifte van anti-epileptische stoffen. Uiteindelijk blijkt uit dit proefschrift dat transplantatie van adenosine secreterende NSC een mogelijke optie is voor de behandeling van refractaire TLE.



Epilepsie, wij weten wat het is

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

Word donateur • giro 222111

1 op de 150 mensen heeft epilepsie. Met epilepsie is een 'normaal' leven niet vanzelfsprekend. Door de aanvallen missen mensen met epilepsie soms letterlijk stukken uit hun leven. Het Nationaal Epilepsie Fonds helpt deze mensen. Helpt u mee? Er is nog zo veel te doen.

Vragen over epilepsie?
Epilepsie Infolijn
0900 821 24 11 (10 cent per minuut)

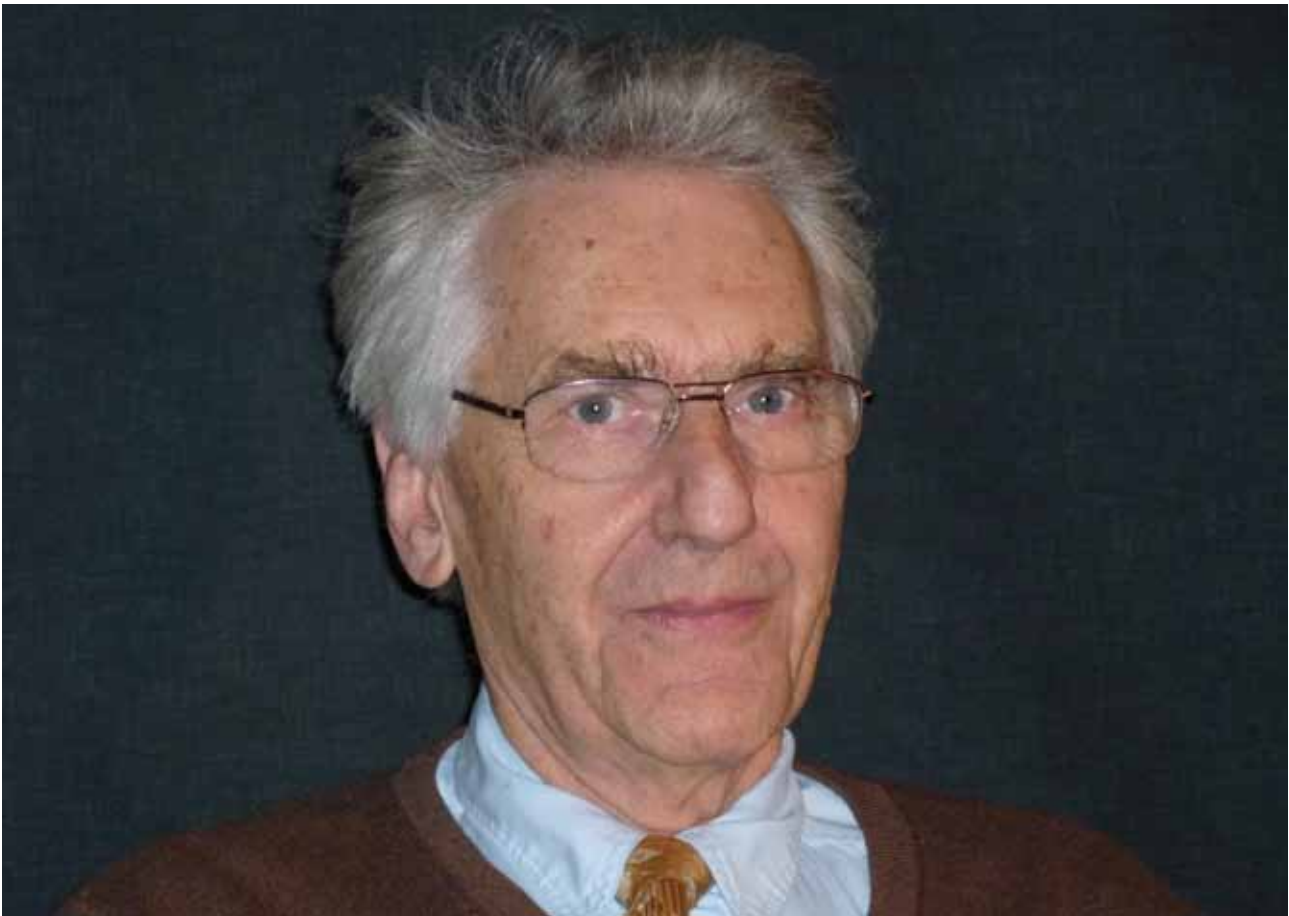
Postbus 270 • 3990 GB HOUTEN
giro 222111 • www.epilepsiefonds.nl



Door: Harry Meinardi

Uitreiking Harry Meinardi proefschriftprijs

Harry Meinardi schreef naar aanleiding van de eerste maal dat de proefschriftprijs werd toegekend een lofrede. Meinardi geeft aan dat het de laatste bijdrage van zijn hand is in de epilepsiezorg. Hij noemt het zelfs zijn 'zwanenzang'. We weten echter hoezeer hij betrokken is bij de ontwikkelingen in de epilepsiezorg, dus hoe definitief het afscheid is valt nog te bezien. Hier volgt de integrale tekst van de lofrede.



Harry Meinardi

'Het benoemen van een prijs naar een persoon geeft enerzijds een waardering aan voor de betekenis van de naamgever, anderzijds suggereert het dat de ontvanger van de prijs een bijzondere prestatie heeft verricht in de lijn van hetgeen de naamgever voor ogen stond. Vaak is de naamgever al overleden en zijn het de prijsuitvaardigers die diens betekenis invullen volgens eigen beleving. De prijs die vandaag voor het eerst uitgereikt wordt door het Nationaal Epilepsie Fonds is vernoemd naar een persoon die nog in leven is, waar denkt hijzelf dat hij een voorbeeld in kan vervullen?

In de eerste plaats de onderkenning dat een intermitterende aandoening die zich tientallen jaren blijft manifesteren en constante medische behandeling vereist ook duidelijk maatschappelijke gevolgen heeft, waarbij medische kennis de maatschappelijke hulpverlening dient te steunen en deze disciplines elkaar onderling goed op de hoogte moeten houden.

Ten tweede dat het doel van medisch handelen is genezing te brengen, dat wil zeggen de oorzaak van de ziekteverschijnselen uit te schakelen, daarvoor is het nuttig dat

de persoon die zich met de behandeling van een ziekte bezighoudt óók onderzoek doet naar de oorzaken van de ziekte, met andere woorden een deel van zijn tijd besteed aan toegepast wetenschappelijk onderzoek.

Ten derde dat heden ten dage het niet langer mogelijk is dat een mens zijn gehele vakgebied en alles wat daar buiten voor dat vakgebied van belang is van A tot Z kent en weet te gebruiken, dat het daarom van groot belang is om wereldwijd samen te werken met anderen die zich met de door hem gekozen onderwerpen bezig houden; en daarvoor de meest geschikte organisaties of kanalen tot stand te brengen en te houden.

Ten vierde is er de vierde macht. Het ambtelijk apparaat

dat behoort de gang van zaken in de maatschappij ordelijk te houden. Ook dit apparaat heeft zijn beperkingen. Wanneer de regels of het ontbreken van regels het eigen functioneren van de arts en/of onderzoeker belemmeren dan dient niet uit het oog te worden verloren dat alleen door interactie, met gebruik van door beide partijen begrijpbare taal, problemen opgelost kunnen worden. Maar vergeet niet: 'Vaak komt pas na veel zwoegen het lang verwachte genoegen.'

Over spreuken gesproken, Harry Meinardi heeft zijn eerste veertien levensjaren (1932-1946) in het voormalig Nederlands Indië doorgebracht en heeft als het ware met de papepel de lijfspreuk van Jan Pieterszoon Coen meegekregen: 'Ende Dispereert Niet.'



Nationaal Epilepsie Fonds

Harry Meinardi proefschriftprijs

Op voorspraak van haar Wetenschappelijke Adviesraad stelt het Nationaal Epilepsie Fonds een proefschriftprijs in voor het beste proefschrift. Deze prijs wordt eens per twee jaar uitgereikt.

Doelstellingen:

1. Het aantrekkelijker maken van het epilepsieveld voor onderzoekers.
2. Aandacht voor epilepsieonderzoek bij een breder publiek genereren.

De naam van deze proefschriftprijs is verbonden aan een bekendheid die toonaangevend is geweest in de epilepsiewereld: prof. dr. Harry Meinardi. De prijs wordt om het jaar uitgereikt aan een promovendus die een baanbrekend proefschrift heeft gepubliceerd, waarmee mensen met epilepsie verder komen. Het onderzoek moet duidelijk de verbinding naar mensen met epilepsie aangeven, ook als het fundamenteel onderzoek betreft.

De proefschriften worden beoordeeld door een commissie van drie leden, waarvan er twee afkomstig zijn uit de Wetenschappelijke Adviesraad en één uit het Bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie.

De Harry Meinardi proefschriftprijs wordt in 2012 uitgereikt. De uitreiking is een moment waarop extra publiciteit kan worden gegenereerd. Naast de eer en de extra pr voor het onderzoek, bestaat de prijs uit een geldbedrag van € 2.500 en een oorkonde.

Meer informatie over deze prijs en prof. dr. Harry Meinardi zijn te vinden op www.epilepsiefonds.nl/meinardiprijs. Daarnaast wordt een brief verstuurd naar alle onderzoeksinstituten om de proefschriftprijs onder de aandacht te brengen.

Proefschriften (uit 2010 en 2011) kunnen in drievoud worden ingediend door de promotoren van de promovendi en vóór 1 januari 2012 worden verstuurd naar:

Directiesecretariaat Nationaal Epilepsie Fonds, Postbus 270, 3990 GB HOUTEN

Alle proefschriften die binnenkomen dingen mee naar de Harry Meinardi proefschriftprijs.