

Epilepsie

Periodiek voor professionals

Actueel

Europese subsidies voor onderzoek en innovatie | 3
Pauly Ossenblok

Casuïstiek

De kameleon | 6
Hans Stroink

Wetenschappelijk onderzoek

Nieuwe anti-epileptica nader toegelicht | 9
Emmeke Wammes-van der Heijden en Marian Majoie

Historische wetenswaardigheden

Hippocrates en de school van Hippocrates over epilepsie | 14
Willy Renier en Paul Eling

Verantwoorde epilepsiezorg

Polikliniek voor volwassenen met epilepsie en een verstandelijke beperking | 17
Pieternel van der Linden et al.

Proefschriftbesprekingen

Verstoord functioneel hersennetwerk bij patiënten met een hersentumor en epilepsie | 21
Jaap Reijneveld

Ingezonden berichten

In memoriam: Harry Meinardi | 23
Martin Boer

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
Govert Hoogland
Robert ten Houten
Kees Braun
Ben Vledder
Marian Majoie
Odile van Iersel, bladmanager

Redactieraad:

Eleonora Aronica, Eva Brilstra, Renée Dabekaussen-Spiering, Paul Eling, Anita Geertsema, Richard Lazeron, Olaf Schijns, Hans Stroink, Ton Tempels, Roland Thijs, Mariëlle Vlooswijk, Rob Voskuyl en Al de Weerd

Aan dit nummer werkten verder mee:

Martin Boer, Gerard van Erp, Pieter van der Linden, Jaap Reijneveld, Willy Renier, Jurgen Schelhaas, Francis Tan en Emmeke Wammes-van der Heijden

Projectredactie:

Epilepsiefonds, Houten

Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, De Bilt

Drukwerk:

ZuidamUithof Drukkerijen, 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
Odile van Iersel
Postbus 270, 3990 GB Houten
Telefoon 030 634 40 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

Het is bijna dagelijks nieuws: een nieuwe vinding in het medisch wetenschappelijk onderzoek. Een dergelijk bericht eindigt meestal met de vaststelling dat er nog een lange weg te gaan is voordat dit resultaat kan opleveren voor behandeling. Het vervolg zal zijn dat er onderzoek wordt gedaan naar de toepassing van dit onderzoek in bijvoorbeeld een epilepsiecentrum. Hiervoor kunnen allerlei middelen worden aangeboord. Het probleem ontstaat pas als de vinding en zelfs de toepassing daarvan niet nieuw meer is, terwijl deze ook nog niet kan worden aangeboden als een zorgproduct. In dit niemandsland ontstaat een dilemma: er is geen geld om het product toe te passen én er is geen geld om het product verder te ontwikkelen. Er zou daarom, in aanloop naar een definitieve goedkeuring voor vergoeding van een medisch innovatief product, ruimte moeten zijn voor de implementatie hiervan. Lees hierover meer in dit nummer van 'Epilepsie'.

Pauly Ossenblok
ossenblokpk@kempenhaeghe.nl

Door: Pauly Ossenblok (OssenblokP@kempenhaeghe.nl), klinische fysica, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze.

Europese subsidies voor onderzoek en innovatie

De middelen voor epilepsieonderzoek zijn beperkt. Er zijn in Nederland slechts enkele kandidaten die bij kunnen en/of willen dragen aan wetenschappelijk onderzoek waarbij epilepsie centraal staat. ‘Europa’ biedt de mogelijkheid om nieuwe bronnen aan te boren, niet alleen voor onderzoek, maar vooral voor het vervolg hierop, het in de kliniek implementeren van de resultaten van onderzoek.

Project ‘Central nervous System Imaging’

In oktober 2013 werd in Kempenhaeghe het project *Central Nervous System Imaging* (CSI) gepresenteerd en afgesloten. De door de Europese Unie (EU) aangestelde commissie beoordeelde het eindresultaat als zeer positief. De subsidieverstrekker was onder de indruk, niet alleen van de nieuw ontwikkelde systemen, maar vooral ook van de directe toepassing hiervan in een klinische omgeving.

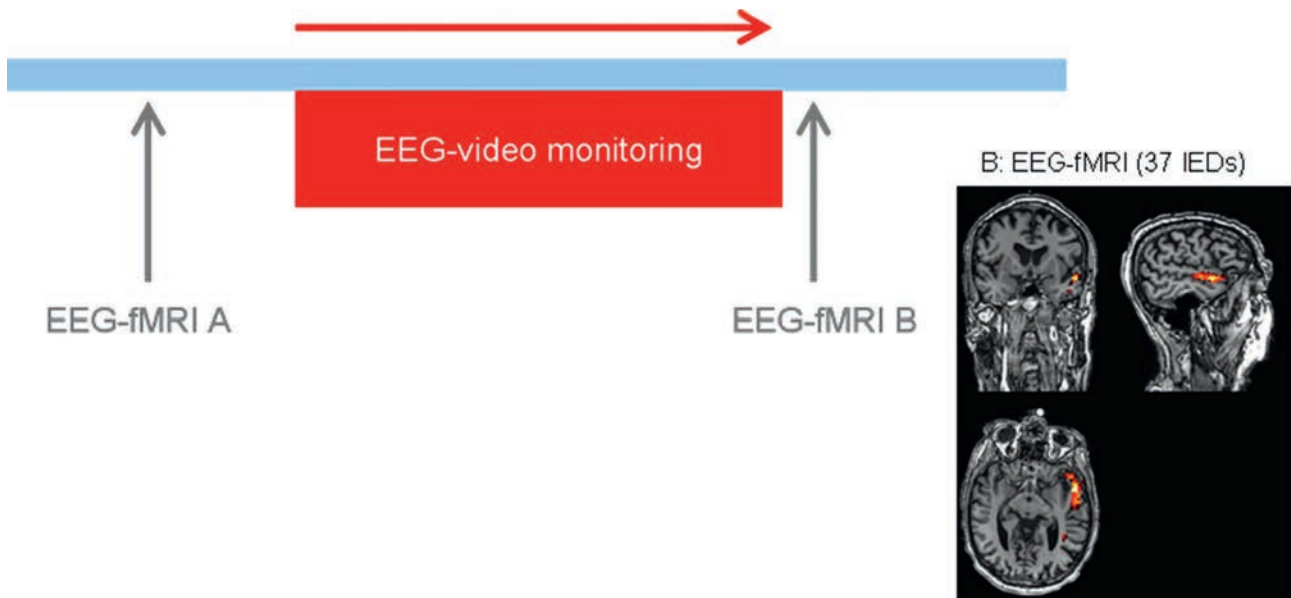
In het kader van het nanotechnologie programma (FP7) voor gezondheid en welzijn werd een subsidie verkregen voor de ontwikkeling en evaluatie van een combinatie van systemen¹, zoals een EEG-systeem met een MRI (scanner). De gedachte hierachter was dat door een optimale samenwerking van verschillende *imaging* technieken kennis genereerd zou worden over de veranderingen in het brein van patiënten met een neurologische aandoening, zoals Parkinson en epilepsie. Het zwaartepunt van dit project lag bij de industrie. STMicroelectronics, een (nano)elektronica gigant in Italië was projectleider en werkte samen met onder andere de Universiteit van Debrecen (Hongarije) aan de ontwikkeling van een PET scanner, bij Philips Healthcare (Best) werd gewerkt aan de verbetering van MR scanners. Een belangrijk onderdeel van het project was ook de ontwikkeling van geavanceerde EEG-systemen, met de mogelijkheid om tegelijkertijd op 256 posities op het hoofd, draadloos te meten en simultaan de elektrische impedantie van de huid of de geleidingsparameters van de verschillende compartimenten van het hoofd te meten. In Kempenhaeghe werd een klinische studie gedaan met het draadloze EEG systeem, samen met IMEC/Holst BV (Bindhoven) en ST Microelectronics (Milaan), dat potentieel de mogelijkheid heeft om continu de mate van geleiding tussen huid en elektrode en daarmee de kwaliteit van de

EEG-signalen te monitoren. Ook is samen met Philips Healthcare een onderzoek gedaan met een combinatie van EEG en functionele MRI (fMRI).

Simultaan EEG en fMRI

Door de combinatie van EEG en fMRI is vast te stellen welke veranderde activiteit in de hersenen die wordt gemeten met fMRI gelijktijdig optreedt met epileptische ontladingen in het EEG. In dit project waren er middelen beschikbaar voor het ontwikkelen van sensoren die verstoring van het EEG door subtiele bewegingen (bijvoorbeeld als gevolg van geeuwen, kuchen, slikken etc.) tijdens het scannen van fMRI detecteren zodat hiervoor gecorrigeerd kan worden. In de bespreking van het proefschrift van Petra van Houdt (Ossenblok & De Munck, 2013) hebt u kunnen lezen dat het van belang is voor de interpretatie van fMRI in relatie met de epilepsie van de patiënt dat er wordt gecorrigeerd voor het effect van ademhaling en hartslag. Ook hier werd een sensor voor ontwikkeld. Daarnaast was er ruimte voor wetenschappelijk onderzoek. Er werden methoden ontwikkeld voor het bestuderen van het effect van anti-epileptica op functionele veranderingen in de hersenen. De opdracht vanuit het project was om met behulp van een combinatie van EEG en fMRI de verandering in neuropathologie van de hersenen in relatie met het gebruik van medicatie vast te leggen. Wij kozen er voor om patiënten te rekruteren voor dit onderzoek die in het kader van hun gebruikelijke prechirurgische evaluatietraject in Kempenhaeghe een langdurig video-EEG onderzoek kregen. Er werd voorafgaand aan het video-EEG onderzoek een simultaan EEG en fMRI (EEG-fMRI) onderzoek gedaan. Dit onderzoek werd herhaald na het beëindigen van de video-EEG sessie, na afbouw van medicatie (figuur 1), die voor de deelnemende

¹ Subsidieverstrekker: Europese Unie (projectnr. 120209), in het kader van het FP7 programma *Nanoelectronics for Health and Wellness* en de nationale overheid van Oostenrijk, Italië, Hongarije en Nederland.



Figuur 1 Studieopzet met fMRI activatiepatroon (B:EEG-fMRI) op basis van interictale epileptische ontladingen (37 IEDs) gemeten na afbouw van medicatie.

kandidaten onderdeel was van de gebruikelijke klinische procedure. De vraag die in dit onderzoek beantwoord moest worden was: wat is het verschil in activatiepatroon, zoals weergegeven in figuur 1 (rechts), vóór en ná afbouw van anti-epileptica?

Beperkte sensitiviteit EEG-fMRI

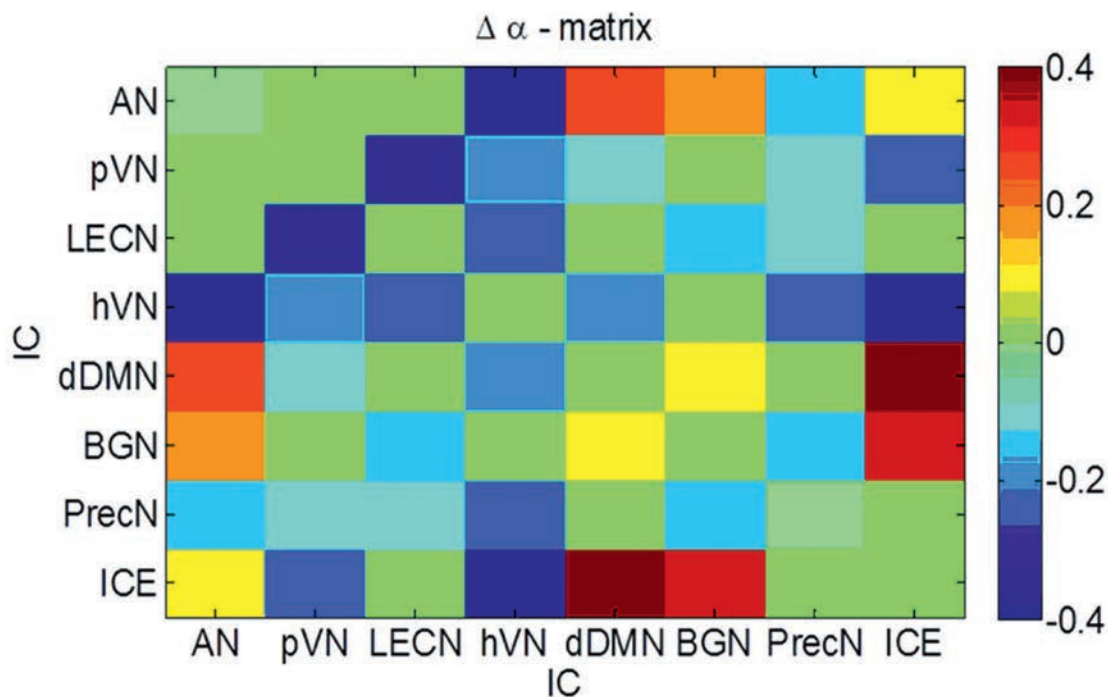
Het activatiepatroon is het resultaat van de koppeling van epileptische ontladingen in het EEG en fMRI, die slechts gedurende een beperkte duur gemeten kan worden (45 minuten). In de praktijk bleek dat er aan het begin van de video-EEG sessie vaak geen epileptische ontladingen werden gemeten, maar wel aan het eind van de sessie. De patiënten hadden tijdens de video-EEG monitoring epileptische aanvallen, waarschijnlijk als gevolg van de afbouw van medicatie, waarna de kans op epileptische ontladingen in het EEG, ook als er geen aanval is, toeneemt (Jacobs et al, 2012). Omdat we de activatiepatronen voor beide condities, voor en na afbouw van medicatie, niet direct konden vergelijken werden alternatieve analyse strategieën ontwikkeld. Met behulp van *independent component analysis* (ICA) werden de zogenaamde *resting state* fMRI netwerken berekend, inclusief het epileptische netwerk. Vervolgens werd de functionele connectiviteit van deze netwerken berekend voor beide condities, met en zonder medicatie. Hierna kon het verschil hiervan bepaald worden (figuur 2, pagina 5). Een voorlopig resultaat: de functionele verbindingen tussen de verschillende hersennetwerken zijn duidelijker aanwezig na afbouw van medicatie.

Vervolgproject

Ondertussen startte een nieuw project; 'DeNeCor' (*Devices for NeuroControl and NeuroRehabilitation*)². In DeNeCor worden verschillende onderzoeken die nu nog experimenteel zijn, zoals de combinatie van EEG en fMRI, op het niveau gebracht en geïntegreerd met standaard klinisch onderzoek, zoals met prechirurgisch video-EEG onderzoek. In het kader van CSI werd door een van de partners, te weten het *Austrian Institute of Technology* (Wenen), software ontwikkeld voor de automatische detectie van epileptische aanvallen waarvan de bron vervolgens wordt berekend ten opzichte van de anatomie van de hersenen. In DeNeCor wordt dit uitgebreid tot de automatische detectie en lokalisatie van alle epileptische ontladingen, dus ook de ontladingen die voorkomen in het EEG als er geen epileptische aanval is. Voor dezelfde patiënten wordt een EEG-fMRI onderzoek gedaan. Het resultaat wordt afgebeeld in een driedimensionale afbeelding van de hersenen (figuur 3, pagina 5). Hiervoor werd in het kader van CSI aan de Universiteit van Debrecen (Hongarije) een programma ontwikkeld (BrainMOD) dat ook in Kempenhaeghe wordt gebruikt.

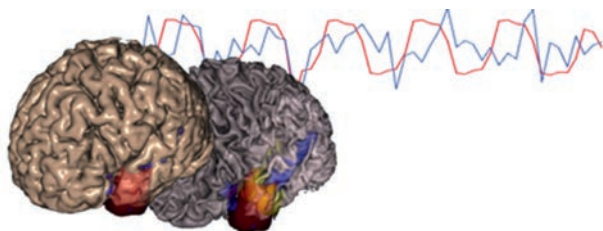
Voor veel van de kandidaten die in aanmerking komen voor epilepsiechirurgie wordt voorafgaand aan operatie invasief EEG onderzoek gedaan (met diepte-elektroden of elektrodengrids). In DeNeCor worden algoritmen ontwikkeld voor het bepalen van het activatiepatroon (*mapping*) van de epileptische (ictale en interictale) ontladingen en de afbeelding hiervan ten opzichte van

² Subsidieverstrekker: Europese Unie (projectnr. 324257): in het kader van het FP7 programma *Nanoelectronics for Health and Wellness* en de nationale overheid van Nederland, Italië, Spanje, Oostenrijk, Duitsland, Tsjechië en Groot-Brittannië.



Figuur 2 Deze matrix geeft voor een van de patiënten het verschil aan in functionele connectiviteit. Blauw betekent dat de functionele connectiviteit in de conditie na afbouw van medicatie significant hoger is dan in de conditie voorafgaand aan afbouw, voor rood is dit omgekeerd. De afkortingen op de assen geven resting state netwerken aan: AN = auditory network; BGN = basal ganglia network; dDMN = dorsal default mode network; hVN = higher visual network; LN = language network; LECN = left executive control network; PrecN = precuneus network; pVN = primary visual network; ICE = epileptic independent component.

de elektroden waarmee die activiteit werd gemeten. Het zwaartepunt voor de ontwikkeling hiervan ligt bij Kempenhaeghe, ook omdat we hier ervaring mee hebben (van Houdt et al., 2012, 2013). G.tec medical engineering GmbH (Graz) waar we in DeNeCor mee samenwerken, heeft meer ervaring met de mapping van functionele activiteit en afbeelding hiervan ten opzichte van elektrodengrids. In DeNeCor streven we naar één 'eindplaatje', dat gebruikt kan worden voor het preoperatief plannen van de operatie waarbij het hersengebied wordt verwijderd zodat de patiënt aanvalsvrij is zonder dat er uitval is van functie.



Figuur 3 Fusie van de lokalisatie van het begin van de epileptische aanval in het EEG en het EEG-fMRI resultaat.

Conclusie

Het belang voor Kempenhaeghe van deelname aan dergelijke projecten is dat deze zich niet alleen richten op het ontwikkelen van nieuwe technologie, maar ook

op de implementatie hiervan in een klinische omgeving. Dit is geheel in lijn met de verwachtingen van de subsidieverstrekker: er wordt door de EU geïnvesteerd ter stimulering van de ontwikkeling van technologie die op de markt wordt gebracht en/of wordt gebruikt in, in dit geval een klinische omgeving. Daarnaast is het natuurlijk van belang dat er hierbij Europese samenwerkingsverbanden ontstaan tussen industrie en kennisinstellingen die de duur van het project overtreffen. In zowel CSI als DeNeCor wordt aan deze verwachting tegemoet gekomen.

Referenties

- Jacobs J, Staba R, Asano E et al. (2012) High-frequency oscillations (HFOs) in clinical epilepsy. *Prog Neurobiol.* (3):302-315.
- Ossenblok PP & De Munck JC (2013) Combineer EEG en fMRI voor preoperatief onderzoek van lokalisatiegebonden epilepsie. *Epilepsie, periodiek voor professionals* 11(3):17-18.
- Van Houdt PJ, Ossenblok PP, Colon AJ et al. (2012) A framework to integrate EEG-correlated fMRI and intracerebral recordings. *Neuroimage.* 1;60(4):2042-2053.
- Van Houdt PJ, De Munck JC, Leijten FS et al. (2013) EEG-fMRI correlation patterns in the presurgical evaluation of focal epilepsy: a comparison with electrocorticographic data and surgical outcome measures. *Neuroimage* 15(75):238-248.

De kameleon

Hieronder wordt een gezin besproken met een erfelijke paroxysmale aandoening. Het klinisch beeld binnen dit gezin is echter totaal verschillend.

Casus

Een vijf maanden oud jongetje maakt in de slaap een aanval door van enkele minuten met bewustzijnsverlies en schokken van zijn lichaam zonder koorts. Hij blijft hierna 30 minuten suf. De geconsulteerde kinderarts stelt geen verdere bijzonderheden vast. Het EEG is niet afwijkend. Een maand later doen zich ongeveer eenmaal per uur identieke aanvallen voor, wederom zonder koorts.

De voorgeschiedenis vermeldt behalve de eerdere aanval geen bijzonderheden. De psychomotorische ontwikkeling verloopt uitstekend. De ouders zijn zeer ongerust doordat een broer van moeder bekend is met een ernstige verstandelijke handicap en epilepsie ten gevolge van een chromosomale afwijking. De epilepsie begon met salaamkrampen op dezelfde leeftijd als bij hun zoontje. Bij navraag blijkt deze oom een mozaïek deletie 21q te hebben. De vader heeft vanaf zijn achteinde jaar aanvallen bij het inzetten van een beweging. Bijvoorbeeld als hij een straat wil oversteken verkrampst hij gedurende maximaal 20 seconden halfzijdig links of rechts zonder bewustzijnsverlies. Hoewel hij meerdere malen door een neuroloog is gezien is pas een half jaar geleden een diagnose gesteld en zijn de aanvallen na toedienen van anti-epileptica verdwenen. Tevens meldt de vader diverse malen spontaan forse hoofdpijn in de weekenden, zonder aura, misselijkheid, braken, foto- en fonofobie.

Het jongetje wordt opgenomen. Gezien het frequent recidiveren van de aanvallen wordt hij behandeld met een langdurig werkzame benzodiazepine (lorazepam iv 0.1 mg/kg) en opgeladen met valproaat. De aanvallen stoppen meteen hierna, maar recidiveren na een kleine 24 uur in hoge frequentie. De lorazepam wordt herhaald, maar ook nu weer met tijdelijk succes. Uiteindelijk blijven de aanvallen weg na 72 uur nadat hij ook is opgeladen met levetiracetam. In de perioden dat hij even zonder aanvallen is functioneert het jongetje normaal en zijn er geen interictale EEG-afwijkingen. Hij wordt ontslagen met levetiracetam als onderhoudsmedicatie. Zes weken later treedt opnieuw een cluster aanvallen op. De levetiracetam wordt gewijzigd in carbamazepine. Hij is nu twaalf maanden oud, is aanvalsvrij en ontwikkelt zich prima.

Bespreking: als zuigeling

In 1963 werd voor het eerst in Japan een syndroom beschreven dat zowel geïsoleerd (Benign Infantile Seizures-BIS), als autosomaal dominant overerend voorkomt (Benign Familial Infantile Seizures-BFIS). De aanvallen beginnen gemiddeld rond de vijf maanden met een spreiding van drie tot twaalf maanden. Meestal treden de aanvallen op in clusters gedurende een tot drie dagen. De aanvallen zijn bij de meeste kinderen partieel (daling bewustzijn, dwangstand hoofd en ogen en eenzijdige trekkingen), maar kunnen overgaan in gegeneraliseerde aanvallen of schijnbaar direct gegeneraliseerd zijn. De kinderen maken een normale ontwikkeling door en het interictale EEG is normaal, evenals de MRI-scan. De prognose is uitstekend. De epilepsie gaat altijd voor de tweede verjaardag in remissie. Aangezien de oom een mozaïek deletie 21q had kan deze chromosoomafwijking geen verklaring zijn (een mozaïek ontstaat na de conceptie en is niet overgeërfd van de ouders) voor de epilepsie van ons patiëntje. Het beeld past bij B(F)IS, voor zover bekend komt er in de familie, behalve bij de oom, geen epilepsie voor begonnen in het eerste levensjaar. De remissie op zeer jonge leeftijd kan echter de familieanamnese minder betrouwbaar maken.

De vader

De vader heeft een klinisch beeld karakteristiek voor een Paroxysmale Kinesiogene Dyskinesie (PKD), ook wel dystonie of chorea athetose genoemd (PKC). PKD is voor

Afkortingen

AD PKD/IC: 'Autosomal Dominant Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia and Infantile Convulsions'
BF(IS): Benign Familial (Infantile) Seizures
GEFS+: 'Genetic Epilepsy with Febrile Seizures'
PED: 'Paroxysmal Exercised induced Dyskinesia'
PKC: Paroxysmale Kinesiogene Chorea-athetose
PKD: Paroxysmale Kinesiogene Dyskinesie
PKND: Paroxysmale Niet Kinesiogene Dyskinesie
PRRT2: 'PRoline-Rich Transmembrane protein 2'

het eerst in 1892 in Japan beschreven. Patiënten hebben dagelijks aanvallen met een kortdurende (< 1 min) dyskinesie die optreedt bij het inzetten of veranderen van een beweging. Soms gaat een sensibele gewaarwording de dyskinesie vooraf. De beginleeftijd ligt tussen de vijf en negentien jaar. Net als bij andere patiënten met PKD verdwenen de klachten bij vader met een lage dosering van een anti-epilepticum, in dit geval 2xdd 100 mg carbamazepine CR. Op volwassen leeftijd kunnen de aanvallen verminderen of zelfs verdwijnen.

Vader en zoon

Is er een verband? In 1997 werden vier Franse families beschreven waarin zowel BFIS als PKD voor komt (Szeptowski et al., 1997). Dit werd door de auteur het 'Infantile Convulsions with Chorea Athetosis syndrome' genoemd (ICCA). Daarna werden meer families beschreven en werd de term 'Autosomal Dominant Paroxysmal Kinesigenic Dyskinesia and Infantile Convulsions' ingevoerd (AD PKD/IC syndroom). Linkage technieken wezen zowel bij families met BFIS, PKD als met het AD PKD/IC syndroom op een locatie in de pericentromere regio van 16p.11.2 tot 16q12.1 (Szeptowski et al., 1997). In deze regio op chromosoom 16 bevinden zich 180 genen. Onlangs werden mutaties in het gen PRoline-Rich Transmembrane protein 2 (PRRT2) ontdekt (Lee et al., 2012). Sindsdien zijn vele series patiënten beschreven (Guerrini & Mink, 2012), ook in Nederland (Van Vliet et al., 2012). Bij 90 procent van de families met BFIS, PKD en het AD PK/IC syndroom wordt een mutatie in dit gen gevonden, maar ook bij 40 procent van de patiënten met negatieve familieanamnese. Het gen codeert voor een eiwit dat een interactie heeft met het presynaptische membraangebonden eiwit SNAP25. Het heeft waarschijnlijk een rol bij de fusie van vesikelmembranen met plasmamembranen, waardoor uitstoot van vesikels met neurotransmitters plaats vindt. Het gen heeft een hoge expressie in de hersenen, vooral in de cortex, basale kernen, cerebellum en hippocampus. Gezien het klinische beeld bij vader (PKD) en zoon (BIS), in dit gezin dus AD PKD/IC, werd tijdens opname bij patiëntje DNA-onderzoek op het PRRT2 gen ingezet en werd de mutatie c.649-650insC gevonden. Gezien het duidelijke klinische beeld vond de klinisch geneticus geen indicatie het DNA-onderzoek bij de vader uit te voeren.

Kliniek

Patiënten kunnen symptoomvrij blijven, alleen B(F)IS of alleen PKD hebben, of B(F)IS op latere leeftijd gevolgd door PKD. Mannen met een PRRT2 mutatie zijn vaker symptomatisch dan vrouwen. Sinds het bekend worden van het PRRT2 gen zijn zeer uiteenlopende fenotypes beschreven, ook binnen één familie. De combinatie

koortsstuipen/epilepsie komt in sommige families voor, waardoor de kliniek lijkt op 'Genetic Epilepsy with Febrile Seizures' (GEFS+). Hoewel zeer zeldzaam is ook episodische ataxie (EA) beschreven. Andere vormen van paroxysmale dystonie zijn in sommige families ook gekoppeld aan PRRT2 mutaties: dystonie gedurende langer aangehouden inspanning in plaats van bij het inzetten van een beweging 'Paroxysmal Exercise induced Dystonia' (PED) en dystonie zonder provocatie door beweging of inspanning (PNKD). In een aantal families komt hemiplegische migraine (FHM) voor die overerft samen met de mutatie in het PRRT2 gen (Cloarec et al., 2012). In één familie met een PRRT2 mutatie en FHM had een zuigeling paroxysmale torticollis. Deze aandoening wordt als een migraine-variant bij zuigelingen beschouwd. Mutaties in één van de genen ATP1A2, CACNA1A en SCN1A zijn de oorzaak bij 75 procent van de patiënten met FHM. PRRT2 mutaties verklaren FHM maar bij een klein deel van de resterende patiënten. Ook migraine zonder aura is beschreven. De vader in deze casus heeft wel veel last van forse hoofdpijn in de weekenden, suggestief voor migraine maar voldoet niet aan de klinische criteria. In de dagelijkse praktijk komen patiënten met migraine voor, die niet aan de criteria voldoen, maar waarbij de diagnose op andere gronden toch duidelijk is. Bij deze vader valt echter moeilijk een uitspraak te doen over verband met de mutatie, aangezien geen verder familieonderzoek is gedaan.

De komende tijd zullen waarschijnlijk nog veel meer studies worden gepubliceerd waarin de verschillende fenotypes worden beschreven. Van de BF(I)S, PKD en AD PKD/IC patiënten heeft >90 procent een PRRT2 mutatie. Over de andere fenotypes zijn nog onvoldoende gegevens bekend om de precieze frequentie van deze mutaties aan te geven, maar waarschijnlijk zijn deze minder frequent tot zeer zeldzaam. Mogelijk worden de komende tijd nog andere fenotypes beschreven.

De grote meerderheid van de patiënten (70 procent) heeft in het PRRT2 gen de c.649-650insC (insertie van één extra cytosine) frameshift (leesraam) mutatie, waardoor het gen niet verder kan worden afgelezen. De overige mutaties bevinden zich verspreid over het gen. Een ander voorbeeld van een gen dat zeer uiteenlopende klinische beelden kan geven is CACNA1A: familiale hemiplegische migraine, episodische ataxie type 2 en spinocerebellaire ataxie 6. Het bijzondere van PRRT2 mutaties is dat er geen enkel verband bestaat tussen type mutatie en klinisch beeld, waardoor het beeld ook binnen één familie zeer sterk kan variëren.

Conclusie

Zoals bekend is de familieanamnese bij neurologische

aandoening zeer belangrijk. Bij paroxysmale aandoeningen zoals epilepsie dient ook te worden gevraagd naar andere paroxysmale aandoeningen dan die van de index patiënt om tot een juiste diagnose te komen.

Referenties

- Cloarec R, Bruneau N, Rudolf G et al. (2012) PRRT2 links infantile convulsions and paroxysmal dyskinesia with migraine. *Neurology* 79:2097-2103.
- Guerrini R & Mink JW (2012) Paroxysmal disorders associated with PRRT2 mutations shake up expectations on ion channel genes. *Neurology* 79:2086-2088.

- Lee HY, Huang Y, Bruneau N et al. (2012) Mutations in the gene PRRT2 cause paroxysmal kinesigenic dyskinesia with infantile convulsions. *Cell Rep.* 1:2-12.
- Szepietowski P, Rochette J, Berquin P et al. (1997) Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet.* 61:889-898.
- Van Vliet R, Breedveld G, De Rijk-van Andel J et al. (2012) PRRT2 phenotypes and penetrance of paroxysmal kinesigenic dyskinesia and infantile convulsions. *Neurology.* 79:777-784.

2014

27 & 28 March 2014 ANNOUNCEMENT

Update@
kempenhaeghe.nl

Epilepsy Sleep Neurocognition

16th annual international clinical
symposium Kempenhaeghe

You will find the
programme on
www.kempenhaeghe.nl

Diagnostic and
therapeutic advances

Kempenhaeghe

Maastricht UMC+
azM Maastricht University

ucb CNS INNOVATORS™
THE EPILEPSY COMPANY

UNIVERSITEIT
GENT

TU/e Technische Universiteit
Eindhoven
University of Technology

Brugman
Ziekenhuis
Epilepsiecentrum
SLAAP- EN WAAR ONDERZOEK

Door: Emmeke Wammes-van der Heijden (HeijdenE@kempenhaeghe.nl), apotheek, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze en Sint Anna Ziekenhuis, Geldrop en Marian Majoie, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie, Kempenhaeghe & Maastricht UMC+, Heeze.

Nieuwe anti-epileptica nader toegelicht

Het doel dat bij de behandeling van epilepsie wordt nagestreefd is aanvalsvrijheid, echter zonder negatieve neven-effecten. Bij de behandeling van epilepsie wordt meer en meer de nadruk gelegd op de verhoging van de kwaliteit van leven. In deze bijdrage wordt in detail ingegaan op de recent beschikbaar gekomen nieuwe medicamenteuze behandelingsmogelijkheden en de neveneffecten van de nieuwe middelen.

Het ideale anti-epilepticum is effectief, kent een breed toepassingsgebied, veroorzaakt geen bijwerkingen, heeft geen interacties, hoeft slechts een of tweemaal daags te worden ingenomen, en is goedkoop. Helaas bestaat een dergelijk middel niet. Sinds 1850 (ontdekking van bromide als anti-epilepticum) zijn 25 anti-epileptica geregistreerd waarvan de helft in de laatste vijftien jaar (zie ook tabel 1). Ook al komen er steeds meer middelen beschikbaar, toch blijft ongeveer 30 procent van de patiënten aanvallen houden ondanks optimale therapie (Mohanraj & Brodie, 2006).

Enkele nieuwere middelen hebben een plaats gekregen als eerste keuze middel (zie <http://epilepsie.neurologie.nl>). In de laatste jaren zijn enkele medicamenten toegevoegd aan het arsenaal van tweede keuze middelen. Zij worden beschouwd als een waardevolle aanvulling. Het is belangrijk om het profiel van deze middelen te kennen en de mogelijke bijwerkingen en potentiële interacties te herkennen.

De kans dat een anti-epilepticum werkt

De meeste patiënten kunnen adequaat behandeld worden met één of meer anti-epileptica. Nadat wordt gestart met anti-epileptica wordt ongeveer 70 procent van de patiënten met nieuw gediagnosticeerde epilepsie tenminste één jaar aanvalsvrij. Hoewel het merendeel van deze patiënten in remissie blijft, ontstaan bij sommigen van hen op de lange termijn toch weer aanvallen (Mohanraj & Brodie, 2006).

De kans dat de behandeling effectief is, is sterk afhankelijk van het aantal eerder geprobeerde anti-epileptica. Andere factoren die een rol kunnen spelen zijn type epilepsie, duur van de epilepsie, en aantal aanvallen in een periode van drie maanden voorafgaand aan de behandeling (Schiller & Najjar, 2008). Het percentage patiënten

Tabel 1 Beschikbaarheid van anti-epileptica (Uit: Besag & Patsalos, 2012 - met aanpassingen voor de Nederlandse situatie).

Anti-epilepticum	Beschikbaar sinds
Bromide	1850
Fenobarbital	1912
Fenytoïne	1938
Primidon	1952
Ethosuximide	1960
Carbamazepine	1963
Valproïnezuur	1974
Clonazepam	1974
Clobazam	1982
Vigabatrine	1989
Lamotrigine	1991
Felbamaat	1993
Gabapentine	1993
Topiramaat	1995
Tiagabine	1998 (niet in NL)
Oxcarbazepine	2000
Levetiracetam	2000
Pregabaline	2004
Zonisamide	2005 (Europa)
Rufinamide	2007
Stiripentol	2007
Lacosamide	2009
Eslicarbazepine	2009 (niet in NL)
Retigabine	2011
Perampanel	2013

Tabel 2 Aanvalsvrijheid in relatie met aantal geprobeerde anti-epileptica (AE). (Uit: Schiller & Najjar, 2008).

	0 AE* geprobeerd	1 AE geprobeerd	2-5 AE geprobeerd	6-7 AE geprobeerd
Aanvalsvrij (%)	61.8%	41.7%	16.6%	0%

Tabel 3 Aanvalsvrijheid in relatie met aantal geprobeerde behandelingschema's bestaande uit een of meer anti-epileptica (AEs) (Mohanraj & Brodie, 2006).

	1 AEs* geprobeerd	2 AEs geprobeerd	3 AEs geprobeerd	>3 AEs geprobeerd
Aanvalsvrij	50.4%	10.7%	2.7%	0.8%

dat aanvalsvrij wordt in relatie met het aantal geprobeerde anti-epileptica wordt weergegeven in tabel 2 en 3.

De nieuwe anti-epileptica

Sinds 2005 zijn enkele nieuwe anti-epileptica in Nederland beschikbaar gekomen: zonisamide (Zonegran®, 2005), lacosamide (Vimpat®, 2009), retigabine (= ezogabine (USA), Trobalt®, 2011) en perampanel (Fycompa®, 2013). In het navolgende wordt ingegaan op therapeutische indicaties, werkingsmechanismen, effectiviteit, belangrijkste bijwerkingen, interacties en de plaatsbepaling van deze middelen¹. Daarnaast zijn in 2007 rufinamide (Inovelon®) en stiripentol (Diacomit®) geregistreerd met elk een specifiek indicatiegebied. Deze middelen worden slechts kort besproken¹.

Therapeutische indicaties

De nieuwe anti-epileptica zijn alle geregistreerd voor adjuvante behandeling van partiële aanvallen met of zonder secundaire generalisatie. In verband met meldingen van pigmentveranderingen van oculair weefsel (inclusief de retina) is retigabine nog slechts geïndiceerd voor bovenstaande indicatie als andere geneesmiddelcombinaties inadequaet zijn of niet worden getolereerd. Perampanel is geregistreerd bij patiënten vanaf twaalf jaar en ouder. In 2013 is zonisamide geregistreerd voor toepassing bij kinderen van zes jaar en ouder.

Naast adjuvante therapie is zonisamide in 2012 ook geregistreerd als monotherapie bij bovengenoemde indicatie. De eerste gerandomiseerde onderzoeken voor toepassing van zonisamide bij vormen van gegeneraliseerde epilepsie zijn inmiddels afgerond. Het is echter nog wachten op de presentatie van de resultaten.

Werkingsmechanismen

Zonisamide heeft waarschijnlijk meerdere aangrijpings-

punten waaronder de spanningsafhankelijke natrium- en calciumkanalen (remming excitatie) en het GABA-erge systeem (versterking inhibitie). Daarnaast is zonisamide een koolzuuranhydraseremmer. Lacosamide, retigabine en perampanel zijn middelen met ieder een nieuw werkingsmechanisme. Lacosamide grijpt weliswaar aan op de spanningsafhankelijke natriumkanalen, maar versterkt de langzame inactivering van de natriumkanalen terwijl andere anti-epileptica de snelle inactivering versterken door natriumkanalblokkade. Retigabine is als eerste-in-zijn-klasse anti-epilepticum een kaliumkanaalopener en versterkt hierdoor het inhibitoire systeem. Perampanel is een eerste-in-zijn-klasse selectieve, niet-competitieve antagonist van de α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxa-zoolpropionzuur (AMPA)-glutamaat-receptor op postsynaptische neuronen (remming excitatie).

Effectiviteit

De effectiviteit zoals waargenomen in gerandomiseerde onderzoeken voor adjuvante behandeling van refractaire partiële epilepsie komt voor de vier nieuwe anti-epileptica aardig overeen. Over het algemeen werd tijdens behandeling met het anti-epilepticum gemiddeld circa 20 procent meer reductie van aanvalsfrequentie gezien ten opzichte van een placebo (Stephen & Browdie, 2011). De keuze voor een van de bovengenoemde anti-epileptica zal derhalve grotendeels worden gebaseerd op andere eigenschappen zoals bijwerkingen en interactieprofiel.

Bijwerkingen

Het optreden van onacceptabele bijwerkingen leidt vaak tot het stoppen van een anti-epilepticum (Bootsma, 2009). Derhalve is de tolerantie van een patiënt voor bijwerkingen van groot belang voor een succesvolle behandeling met anti-epileptica. Voor de meest voorkomende bijwerkingen van de anti-epileptica wordt verwezen naar tabel 4 (pagina 11).

¹ Geraadpleegde bronnen zijn onder andere: KNMP kennisbank (<http://kennisbank.knmp.nl>), Samenvatting Productkenmerken (SPC) Zonegran®, SPC Vimpat®, SPC Trobalt®, SPC Fycompa®, SPC Inovelon® en SPC Diacomit®.

Tabel 4 Samenvatting van de productinformatie van de nieuwe anti-epileptica (SJS = Steven Johnson syndroom; PHB = fenobarbital; PHT = fenytoïne; CBZ = carbamazepine; TPM = topiramaat; LTG = lamotrigine; PGB = pregabaline; OXC = oxcarbazepine *
Onderstreepte bijwerkingen komen bij > 10 procent van de patiënten voor.

	zonisamide	lacosamide	retigabine	perampanel
indicatie	adjuvant partiële epilepsie, +/- sec. generalisatie, volw. 2012: monotherapie. 2013: kind \geq 6jr	Adjuvant partiële epilepsie, +/- sec. generalisatie, \geq 16jr	adjuvant partiële epilepsie, +/- sec. generalisatie, volw.	adjuvant partiële epilepsie, +/- sec. generalisatie, \geq 12jr
werking	Na ⁺ kanalen Ca ⁺⁺ kanalen ↑ GABA activiteit	Na ⁺ kanalen (langzame inactivatie)	K ⁺ kanaal opener ↑ GABA activiteit	AMPA glutamaat receptor antagonist
kinetiek	voedsel geen invloed t _{1/2} ca 60 uur gedeeltelijke metabolisatie CYP3A4	voedsel geen invloed t _{1/2} ca 13 uur gedeeltelijke metabolisatie	voedsel geen invloed t _{1/2} ca 6-10 uur uitgebreide metabolisatie	voedsel geen invloed t _{1/2} ca 105 uur grotendeels metabolisatie CYP3A4
dosering	300-500mg, in 1-2 doses aanpassing bij nier- en leverfunctiestoorn.	200-400mg, in 2 doses aanpassing bij nier- en leverfunctiestoorn.	600-1200mg, in 3 doses aanpassing bij nier- en leverfunctiestoorn.	4-12mg, in 1 dosis aanpassing bij nier- en leverfunctiestoorn.
bijwerkingen*	duizelig, slaperigheid, ataxie, depressie, agitatie, verwardheid, diplopie, psychose, anorexie, misselijkheid, gewichtsverlies	duizelig, hoofdpijn, ataxie, depressie, verwardheid, diplopie misselijkheid, braken, gewicht-neutraal	duizelig, slaperigheid ataxie, vermoeidheid, verwardheid, diplopie, psychose, toename eetlust, gewichtstoename.	duizelig, slaperigheid, ataxie, agressie, vermoeidheid, verwardheid, wazig zien, dysartrie, toe- en afname eetlust, misselijkheid, gewichtstoename.
specifieke bijwerkingen	Nierstenen, metabole acidose, (ernstige) huiduitslag, SJS bloedbeeldafw. warmtesteek	verlenging PR-interval	verkleuring van oculaire weefsels (incl retina), huid, lippen en/of nagels volledig QT-interval verlenging urineretentie	in afwachting van post marketing onderzoek
waarschuwing	sulfonamide allergie risico metabole acidose risico nierstenen	2e/3e graads AVblock, myocardinfarct, ritmestoornissen	QT-interval verlenging	in afwachting van post marketing onderzoek
interacties	3A4 inductoren (PHB, PHT, CBZ) koolzuuranhydrase- remmers (TPM)? anti-epileptica met als bijwerking (ernstige) huiduitslag (LTG)?	PR-interval verlengende middelen (CBZ, LTG, PGB, klasse I anti- aritmica (PHT))	QT-interval verlengende middelen	3A4 inductoren (PHT, CBZ, OXC) progestageen bevattende anticonceptiepil
vergoeding	volledig	alleen 50 mg tabl volledig vergoed	volledig	onbekend

Psychiatrische en cognitieve bijwerkingen blijken belangrijke redenen voor het staken van zonisamide (White et al., 2010). Enkele specifieke bijwerkingen van zonisamide zijn ernstige huiduitslag, waaronder het syndroom van Stevens-Johnson, het optreden van metabole acidose (zonisamide is een koolzuuranhydraseremmer), nierstenen en bloedbeeldafwijkingen. Voorzichtigheid is dan ook geboden bij patiënten met een verhoogde kans op metabole acidose (bijvoorbeeld ketogeen dieet) en een verhoogd risico op nierstenen. Zonisamide (een sulfonamide) is gecontraïndiceerd bij patiënten met een sulfonamide allergie (onder andere allergie voor cotrimoxazol). Bij gebruik van lacosamide kan dosisafhankelijke verlenging van het PR-interval optreden, waardoor bijwerkingen als AV-block, syncope en bradycardie kunnen optreden. Voorzichtigheid is derhalve geboden bij een cardiale voorgeschiedenis. Het middel is gecontraïndiceerd bij tweede- of derdegraads AV-block.

In 2013 is het indicatiegebied van retigabine beperkt ten gevolge van rapportage van pigmentveranderingen van oculaire weefsels, inclusief de retina, in lange termijn vervolgstudies (Direct Healthcare Professional Communication, 2013). Tevens zijn blauw-grijze verkleuringen van de nagels, lippen en/of huid gezien in deze studies. Een uitgebreid oogheelkundig onderzoek moet bij start van de behandeling, en in ieder geval elke zes maanden daarna, worden uitgevoerd, zolang de behandeling voortduurt. Andere specifieke bijwerkingen zijn verlenging van het QT interval en urineretentie. Derhalve is voorzichtigheid geboden bij patiënten met een verhoogde kans op verlenging van het QT-interval (oa lang-QT-interval syndroom) en patiënten met verhoogde kans op urineretentie zoals benigne prostaat hypertrofie. Door de beperkte ervaring met perampanel zijn de gegevens over minder frequent voorkomende bijwerkingen nog gering.

Interacties

Zonisamide is een substraat voor CYP3A4. De plasmaconcentratie van zonisamide kan dalen (ca 30-40 procent) door gebruik van 3A4 inductoren zoals carbamazepine, fenobarbital, fenytoïne en primidon. Daarnaast heeft zonisamide een onvoorspelbaar effect op de carbamazepine en fenytoïnespiegel, deze kan toenemen, afnemen of gelijk blijven. Lacosamide heeft een gunstig interactieprofiel. Echter voorzichtigheid is geboden bij combinatie met antiaritmica klasse I en middelen die het PR-interval verlengen, zoals carbamazepine, lamotrigine en pregabaline. Ook retigabine heeft een gunstig interactieprofiel. Echter voorzichtigheid is geboden bij combinatie met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen. De plasmaconcentratie van perampanel kan dalen (twee tot drie-voudig) door de enzyminductoren

carbamazepine, oxcarbazepine en fenytoïne. De betrouwbaarheid van progestageen bevattende anticonceptiva kan afnemen in combinatie met perampanel in een dosering van 12 mg per dag.

Preparaten

Zonisamide is beschikbaar als capsules en orodispergeerbare tabletten, welke volledig worden vergoed. Lacosamide is verkrijgbaar als filmomhulde tabletten, stroop en infuusvloeistof. Alleen Vimpat® 50 mg tabletten worden volledig vergoed. Retigabine en perampanel zijn alleen beschikbaar als filmomhulde tabletten. Retigabine wordt volledig vergoed. Perampanel is op het moment van dit schrijven nog niet in Nederland verkrijgbaar. De vergoedingsstatus is nog onbekend.

Plaatsbepaling

Zonisamide en lacosamide hebben in de richtlijn Epilepsie van de Nederlandse Vereniging van Neurologie (NvN) beide een plaats als tweede keus middel bij de medicamenteuze behandeling van focale aanvallen. Retigabine wordt in verband met de bovengenoemde bijwerking pigmentatie van oculair weefsel (inclusief de retina) beschouwd als derde-keus-middel. Bij patiënten die momenteel behandeld worden met retigabine moeten de voordelen en risico's van de behandeling opnieuw worden afgewogen bij een volgende routine-afspraken (Direct Healthcare Professional Communication, 2013). Aangezien perampanel nog niet verkrijgbaar is in Nederland heeft dit middel geen plaats gekregen in de richtlijn Epilepsie van de NvN. Zonisamide is nog niet geregistreerd voor toepassing bij primair gegeneraliseerde epileptische aanvallen. Mede op basis van de National Institute of Clinical Excellence (NICE) richtlijn uit 2012 (<http://www.nice.org.uk>) heeft zonisamide in de richtlijn Epilepsie een plaats gekregen als derde-keus-middel bij verschillende vormen van gegeneraliseerde epileptische aanvallen.

Rufinamide en stiripentol

Rufinamide is geïndiceerd als adjuvante behandeling van aanvallen in verband met het syndroom van Lennox-Gastaut. Doseeradviezen zijn gebaseerd op basis van gewicht en valproaat gebruik. De rufinamidespiegel blijkt immers met circa 40 procent toe te nemen bij gelijktijdig gebruik van valproaat bij patiënten < 30kg (ten opzichte van 11 procent bij volwassenen). Stiripentol is geïndiceerd voor gebruik in combinatie met clobazam en valproaat als adjuvante therapie bij het syndroom van Dravet. Bijwerkingen die optreden na het toevoegen van stiripentol zijn dikwijls toe te schrijven aan interactie met valproaat en clobazam en kunnen afnemen wanneer de dosis van deze middelen wordt verminderd. Stiripentol is een

interactiegevoelig middel (oa met clobazam, fenytoïne, fenobarbital en carbamazepine) en volgt (evenals fenytoïne) een niet-lineaire kinetiek, hetgeen het middel een geschikte kandidaat voor *therapeutic drug monitoring* maakt. Controle van bloedbeeld (cave neutropenie) en leverfunctie is geïndiceerd voorafgaand aan de behandeling en vervolgens elke zes maanden. De bijsluiter beschrijft strikte inname adviezen. Deze zijn echter gebaseerd op gebrek aan onderzoek. In de klinische praktijk blijkt inname met melkproducten en vruchtensap (geen grapefruit) wel mogelijk. De capsules mogen ook geopend worden (vievez smaak). De sachets bevatten tutti frutti smaakstof en suiker.

Tot slot

Epilepsie is in de meeste gevallen goed te behandelen. Toch blijft nog circa 30 procent van de patiënten aanvallen houden, ondanks optimale therapie. Ontwikkeling van nieuwe anti-epileptica met nieuwe werkingsmechanismen en vrij van onacceptabele bijwerkingen is daarom zinvol. Bovenstaande nieuwe anti-epileptica, waarvan een aantal met een nieuw werkingsmechanisme, zijn toegevoegd aan het arsenaal van behandelmogelijkheden voor refractaire partiële epilepsie. Elk middel heeft zijn eigen voor- en nadelen. Kennis hiervan is belangrijk bij de keuze van het anti-epilepticum en bij het herkennen van bijwerkingen. Voor een definitieve plaatsbepaling is het nog te vroeg.

Referenties

Besag FM, Patsalos PN (2012) New developments in the

treatment of partial-onset epilepsy. *Neuropsychiatr Dis Treat.* 8:455-464.

Bootsma H (2009) New anti-epileptic drugs in pharmacoresistant epilepsy. Retention time as outcome parameter. Maastricht: MUMC.

Direct Healthcare Professional Communication.

GlaxoSmithKline. Restricties in het gebruik van Trobalt® (retigabine) – behandeling kan leiden tot pigmentveranderingen (verkleuring) van oculaire weefsels (inclusief de retina), huid, lippen en/of nagels. 24 juni 2013.

Mohanraj R, Brodie MJ (2006) Diagnosing refractory epilepsy: response to sequential treatment schedules. *Eur J Neurol.* 13(3):277-282.

Schiller Y, Najjar Y (2008) Quantifying the response to antiepileptic drugs: effect of past treatment history. *Neurology* 1;70(1):54-65.

Stephen LJ, Brodie MJ (2011) Pharmacotherapy of epilepsy: newly approved and developmental agents. *CNS Drugs* 25(2):89-107.

White JR, Walczak TS, Marino SE (2010) Zonisamide discontinuation due to psychiatric and cognitive adverse events: a case-control study. *Neurology* 10;75(6):513-518.

Dit artikel is een aangepaste en geactualiseerde versie van Boerhaave nascholing 2013 . Medicamenteuze Therapie (ISBN 978-90-6767-713-4). Huidige en nieuwe medicamenteuze behandeling bij epilepsie. Dr. H.J.M. Majoie, Dr. E.A. Wammes – van der Heijden, De richtlijn commissie epilepsie onder auspiciën van de Nederlandse Vereniging van Neurologie.

M Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Uitnodiging Algemene Ledenvergadering

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie nodigt u uit voor de Algemene Ledenvergadering op donderdag 15 mei aanstaande. Leden zijn vanaf 18.30 uur van harte welkom in het kantoor van het Epilepsiefonds, De Molen 35 in Houten.

Wij ontvangen u graag op 15 mei.

Gerrit-Jan de Haan, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:

Odile van Iersel (telefoon 030 634 40 63 of e-mail viersel@epilepsiefonds.nl)

Na aanmelding ontvangt u de agenda, bijbehorende stukken en een routebeschrijving.

Door: Willy Renier (worenier@gmail.com), emeritus hoogleraar epileptologie, en Paul Eling, neuropsycholoog, Donders Institute for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit Nijmegen.

Hippocrates en de school van Hippocrates over epilepsie

De originele teksten over epilepsie uit het ‘Corpus Hippocraticum’ bevatten gedetailleerde beschrijvingen van aanvallen met een voor die tijd opmerkelijk logisch redeneren bij diagnostiek en behandeling, opmerkingen over de gewenste attitude van artsen, en gebruik van de kracht van de natuur en leefstijladviezen bij de behandeling.

In veel artikelen over epilepsie wordt verwezen naar Hippocrates. Hij zou als eerste hebben aangegeven dat epilepsie geen bezetenheid is, maar een aandoening van de hersenen. Een aandoening die zoals andere lichamelijke ziekten behandeld moet worden. Als men de moeite neemt om de originele teksten over epilepsie, ‘de heilige ziekte’, uit het *Corpus Hippocraticum* te lezen, komt men nog meer interessante observaties en opvattingen tegen. Het *Corpus* is een heterogene verzameling van een honderdtal medische werken (boeken, verhandelingen, meningen, aforismen) die worden toegeschreven aan Hippocrates, maar wellicht deels vóór die tijd zijn geschreven. De meeste onderzoekers denken dat het *Corpus* de opvattingen van Hippocrates weergeeft, opgetekend door zijn leerlingen en volgelingen. Zeer bekend is de eerste zin van de Aforismen uit het *Corpus*: ‘Ars longa, vita brevis’ (De (genees)kunst leren duurt lang, terwijl het leven kort is). Tot de meest bekende onderdelen behoren ‘de eed’ en ‘de verhandeling over epilepsie’.

Hippocrates

Hippocrates is zeer waarschijnlijk geboren in Kos rond 460 vC en overleden in Laressa rond 370 vC. Hij stamt uit een artsenfamilie. Hij werd zeer waarschijnlijk opgeleid door zijn vader, Heraklides, die priester-geneesheer was in de tempel van Asklepios op het eiland Kos. Hij kreeg een opvoeding met veel sport en cultuur, elementen die later in zijn therapieadviezen terugkomen. Hij had een praktijk en artsenschool op Kos en praktiseerde in een aantal Griekse steden. Door de goede beschrijvingen van ongeveer 450 individuele ziektegevallen is een aureool rondom de persoon van Hippocrates ontstaan.

Vader van de Westerse geneeskunde?

Hippocrates wordt beschouwd als de ‘vader’ van de Westerse geneeskunde omwille van zijn visie dat ziekten een natuurlijke (en geen bovennatuurlijke) oorzaak hebben en om het beklemtonen van het belang van de

klinische observatie en gedetailleerde beschrijving van ziekteverschijnselen om van daar uit behandeling en prognose te bepalen. Hippocrates en zijn volgelingen waren de eersten om ziekten te ‘desacraliseren’: ‘Er is geen ziekte die meer goddelijk of menselijk is dan een andere’. Hij was overtuigd van de ‘vis medicatrix naturae’, de geneeskraft van de natuur. Dit principe werd al eeuwen daarvoor in Indië en Mesopotamië toegepast. De humane dimensie vormt de originaliteit van het hippocratische denken. Hippocrates maakte van de geneeskunde een aparte discipline, los van de toen heersende filosofische of magische concepten. Deze opvatting lag ook aan de basis van wat later ‘de eed van Hippocrates’ is genoemd.

Hippocrates verwijt sommige artsen hun schuldige onverschilligheid of verzuim: ‘artsen die zich aan hun verantwoordelijkheid onttrekken door zich geen zorgen te maken over de eventuele noncompliance (therapieontrouw) van de patiënt’. Bij de behandeling ging de aandacht meer uit naar de zieke dan naar de ziekte, werd veel explicieter ingegaan op de pijn van de patiënt dan de ongemakken van de arts: ‘De arts ziet vreselijke taferelen, moet afstotelijke dingen aanraken, en oogst voor zichzelf het verdriet van het ongeluk van anderen’. Daarom moet de arts zich parfumeren. Hij zal zich bescheiden opstellen en vooral de patiënt tot de belangrijkste bewerkstelliger van zijn genezing maken (tegenwoordig heet dat *empowerment*). De patiënt heeft ook plichten en moet meewerken aan zijn behandeling. Patiënten die hun therapie niet goed opvolgen (therapieontrouw) en daardoor zichzelf schaden of zelfs sterven, worden toch niet beschuldigd: ‘Hun gedrag leidt niet tot een bekentenis van hun nalatigheid, maar tot een beschuldiging van de arts!’ Er is geen rechtvaardiging voor de onwetendheid van de arts.

Hippocrates over epilepsie

Epilepsie heeft geen bovennatuurlijke oorsprong en kan op dezelfde manier als andere ziekten behandeld worden,

Tabel 1 De leer van de humores.

Lichaamssappen	Temperament	Karakter	Natuurelement
Slijm (flegma)	flegmatisch	beschouwend	water
Bloed	sanguinisch	optimistisch, gepassioneerd	lucht
Gele gal	cholerisch	prikkelbaar, opvliegend	vuur
Zwarte gal	melancholisch	depressief	aarde

als zij tenminste niet chronisch en te sterk is geworden voor de medicijnen die worden gegeven. Het probleem van farmaco-resistentie werd dus toen al onderkend!

Als verklaring voor ziekten wordt het inadequaate werken van of de disbalans tussen de humores (lichaamsvloeistoffen) aangegeven. Voor epilepsie is dit het flegma (slijm) in de bloedvaten. Voor de indeling en eigenschappen van de humores wordt verwezen naar tabel 1. Verstoring van flegmadoorstroming, door overproductie of door afkoeling, veroorzaakt afhankelijk van de plaats in het lichaam verschillende paroxysmale symptomen. Ter hoogte van hart en longen zijn dat hartkloppingen en astma, ter hoogte van de maag geeft dat diarree, ter hoogte van het brein ontstaan epileptische aanvallen. Hippokrates' beschrijving van aanvallen is zeer gedetailleerd: de stem valt uit, de ademhaling stopt, schuim komt op de mond, de tanden worden op elkaar geklemd, en schokken van de handen volgen; de ogen zijn gefixeerd, de patiënt wordt bewusteloos en soms volgt ontlasting. Hippocrates probeert met de toen heersende beperkte kennis van bloedcirculatie en flegmastroming door het lichaam al deze symptomen één voor één uit te leggen. Zo wordt het schuim op de mond verklaard als afkomstig van de longen wanneer er geen lucht meer kan worden ingeademd.. 'zoals bij een stervende'! Het stokken van de ademhaling komt door de lever en de inhoud van de thorax die het diafragma en de toegang tot de maag blokkeren; ontlasting is het gevolg. Door de schokken probeert het lichaam de circulatie en opwarming van het flegma weer op gang te brengen. Afhankelijk van de ernst van de afkoeling en het indikken van het flegma zijn aanvallen meer of minder ernstig. Jonge kinderen kunnen sterven tijdens een aanval met veel slijm. In tegenstelling tot kinderen gaan volwassenen niet dood door een aanval en houden er geen verlammingen aan over. Hun bloedvaten zijn wijder en koelen minder af. Het flegma wordt sneller afgevoerd.

Opvallend is de waarneming dat de rechterzijde vaker is getroffen dan de linkerzijde. Dit zou samenhangen met het kaliber van de bloedvaten die verschillend zijn in de twee lichaamshelften. Hitte en opwarmen van het hoofd door de zon of vuur, gevolgd door snelle afkoeling, kan bij

kinderen een te sterke afscheiding van flegma veroorzaken met epilepsie tot gevolg. Indien het brein niet wordt gezuiverd van teveel slijm (bijvoorbeeld omdat de moeder tijdens de zwangerschap ook teveel slijm heeft) ontstaat een verzwakt brein dat gevoelig zal zijn voor stuipen.

Ook zijn er obscure niet goed te verklaren oorzaken, zoals fors schrikken (*startle disease?*), stokken van de ademhaling bij snikken, wat vooral voorkomt bij kinderen (*breath holding spells?*). Bij ouderen is de winter een gevaarlijke periode. Vooral wanneer zij met een door een knetterend haardvuur warm (voor)hoofd naar buiten lopen in de kou of andersom lopen zij gevaar. Wanneer de epilepsie zich eenmaal heeft ontwikkeld op kinderleeftijd, kunnen veranderingen van het weer aanvallen oproepen. Deze vorm van epilepsie kan gepaard gaan met frequente aanvallen die moeilijk te behandelen zijn. De hersenen komen aldus niet meer volledig tot rust. Hierbij refereert Hippocrates aan de observatie van geiten die gevoelig zijn voor epilepsie. Als men de hersenen van die dieren onderzoekt zijn ze 'vochtig, vol vocht (postictaal oedeem?)', en hebben een vieze geur'. Dit is ook een bewijs dat epilepsie niet een bovennatuurlijke oorzaak heeft. Tevens verklaart dit blijvend 'teveel vocht in de hersenen' het chronisch karakter en de therapieongevoeligheid van deze chronische epilepsie.

De theorie van de winden bevat een voor die tijd logische redenering, gebaseerd op observaties. De winden uit het noorden zijn samen met die uit het zuiden het krachtigst. Die uit het noorden slaan de vochtigheid uit de lucht neer zodat frisse lucht ontstaat. Ze hebben een gelijkaardig effect op de mens. De zuidenwinden brengen juist vochtigheid aan en maken alles vochtig en warm. Dat bemoeilijkt het bewaren van voedsel en wijn! Het is logisch dat ook mensen meer last hebben van warm en vochtig weer en er slapper door worden met minder weerstand. De wisselingen van het weer hangen samen met de wisselvalligheden in het optreden van aanvallen. Door warmte en vochtigheid van het brein ontstaat agitatie, die zien en horen vertroebelen, en dit leidt tot hallucinaties en vreemde uitspraken.

Daarnaast wordt onderscheid gemaakt tussen twee categorieën, afhankelijk van de invloed van flegma of van gal. Bij een verstoring van het brein waarbij slijm overheerst, zijn de patiënten stil en schreeuwen niet, in tegenstelling tot de gallige vorm, waarbij patiënten angstig en geagiteerd zijn. Vanuit eenzelfde theorie worden pijn, misselijkheid en geheugenverlies verklaard. Tijdens agitatie ziet men een gestuwd gelaat wijzend op de verhitte toestand van het brein door de gal in het bloed. Hetzelfde kan men waarnemen tijdens nachtmerries. Wanneer de stuwung van bloed in de hersenen weer wegtrekt is de aanval over.

Hersenen als zetel van epilepsie?

Ziekten die de hersenen aantasten, zoals epilepsie, zijn meestal acuut, ernstig en soms fataal en stellen de onervaren arts voor grote diagnostische problemen. Zoals andere ziekten is epilepsie erfelijk bepaald. De flegmatische persoon is er gevoeliger voor dan de gallige. Als de ziekte van goddelijke oorsprong zou zijn, zouden alle types gelijk worden aangedaan. De hersenen zijn de zetel van de ziekte. De hersenen zijn een orgaan dat sterke krachten uitoefent op het lichaam. De hersenen bestaan uit twee onderscheiden delen. Vanuit de lever en de milt vertrekken belangrijke aders. Vanuit de lever gaat er aan de rechterzijde één naar beneden en één naar boven, en hetzelfde gebeurt vanuit de milt. Deze bloedvaten zijn verantwoordelijk voor het afkoelelen en rondsturen van de ingeademde lucht. Bij stilstand, stuwung of compressie van de circulatie ontstaat gevoelloosheid van het getroffen gebied. De arts dient rekening te houden met alle elementen die van invloed zijn en zal die stuk voor stuk aanpakken met een specifieke behandeling. Zowel voor epilepsie als voor andere ziekten geldt dat de arts met zijn behandeling de ziekte niet erger mag maken en de juiste remedies toepast. Dit laatste kan bestaan uit 'voor de ziekte vijandige substanties' (medicijnen) die de

ziekte beletten zich verder te ontwikkelen. Er is dan ook geen enkele behoefte aan zuiveringsrituelen of magische formules. Behandelingen bestaan meestal uit zoeken naar herstel van mentaal en fysiek evenwicht ondersteund door diëten, frisse lucht, en sport.

Conclusie

Hippocrates heeft een belangrijk stempel gedrukt op de geneeskunde van zijn tijd. Hij wist de 'heilige ziekte' te desacraliseren en terug te brengen tot een ziekte van de hersenen die zoals andere ziekten moest worden behandeld. In de geschriften van de Hippocratische school wordt de nadruk gelegd op een goede observatie van de ziekteverschijnselen en volgen van het natuurlijke verloop van processen in het lichaam. In de behandeling staat een mensvisie op de voorgrond met zorg en ondersteunen van de natuur door hygiëne, gezonde eet-, drink-, en leefgewoonten, frisse lucht en aandacht voor omgevingsfactoren. Dergelijke opvattingen worden nu als modern en als 'good medical practice' gepromoot, maar zijn minstens al tweeduizend jaar oud.

Referenties

- Hippocrates I, II and III. Loeb Classical Library. Original greek text. Translated by E.T. Withington. Harvard University Press, William Heinemann Ltd. 1928, reprinted in 1968. Book II: On the sacred disease, pp 127-184.
- Hippocratic Writings. Editor G.E.R. Lloyd, Translation by J. Chadwick & W. N. Mann. Penguin Books 1978, reprinted in Penguin Classics in 1983. Chapter on The Sacred Disease, pp 237-251.
- Panourias IG, Skiadas PK, Sakas DE, Marketos SG (2005) Hippocrates: a pioneer in the treatment of head injuries. *Neurosurgery* 57(1):181-189.
- Smith WD (1979) *The Hippocratic Tradition*. Cornell University Press. Electronic edition, revised 2002.

In actie voor mensen met epilepsie: 'De Tegenaanval'

**DE TEGEN
AANVAL**

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

Wilt u een actie organiseren voor De Tegenaanval? Of wilt u een actie steunen met uw hulp of geld? Kijk op www.detegenaanval.nl en doe mee! Met vragen over De Tegenaanval kunt u bellen met 030 634 40 63 of mailen naar info@detegenaanval.nl.

Door: Pieter van der Linden (LindenP@kempenhaeghe.nl), arts in opleiding, Universiteit Maastricht, Maastricht, Francis Tan, Centrum voor Epilepsiewoonzorg Kempdenhaeghe, Heeze, Gerard van Erp, Jurgen Schelhaas en Marian Majoie, neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempdenhaeghe/Maastricht UMC+, Heeze.

Polikliniek voor volwassenen met epilepsie en een verstandelijke beperking

Volwassenen met epilepsie en een verstandelijke beperking lopen meer gezondheidsrisico's dan volwassenen zonder een dergelijke beperking. Epilepsiecentrum Kempdenhaeghe is in 2008 gestart met een gespecialiseerde multidisciplinaire polikliniek voor deze doelgroep. In deze bijdrage wordt het functioneren van de polikliniek beschreven aan de hand van patiëntkenmerken, verwijfsredenen en resultaten bij patiënten die in 2011 en 2012 de polikliniek bezochten¹.

Een verstandelijke beperking gaat vaak samen met epilepsie. In de patiëntpopulatie van de huisarts is epilepsie zelfs de meest voorkomende diagnose bij mensen met een verstandelijke beperking (Straetmans et al., 2007). Bij volwassenen met een verstandelijke beperking varieert de prevalentie van epilepsie tussen de 16 en 26 procent (McGrother et al., 2006), wat een veelvoud is van de prevalentie van ongeveer een procent in de algemene bevolking (McDermott et al., 2005). Naarmate de verstandelijke beperking ernstiger is, stijgt de prevalentie van epilepsie (McGrother et al., 2006), daarbij blijkt dat bij mensen met een verstandelijke beperking en epilepsie de aanvalscntrole slechter is dan bij met mensen met alleen epilepsie (Sillanpaa, 2004).

In Nederland wordt de epilepsiezorg voor mensen met een verstandelijke beperking doorgaans verzorgd door huisartsen, Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (AVG), neurologen, gespecialiseerde epilepsiecentra of combinaties hiervan. Tevens kunnen maatschappelijk werk en de geestelijke gezondheidszorg een rol spelen. Er bestaat echter geen consensus wie precies bij de zorg betrokken hoort te zijn. Volgens de richtlijn 'Diagnostiek en behandeling van epilepsie bij volwassenen met een verstandelijke beperking' van de Nederlandse Vereniging van Artsen voor Verstandelijk Gehandicapten (NVAVG) uit 2008 (<http://www.nvavg.nl/upload/standaarden/standaard---2008-06-epilepsie.pdf>) en de richtlijn Epilepsie van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie (NVN) uit 2013 (<http://epilepsie.neurologie.nl/>) moet er worden gestreefd naar

multidisciplinaire samenwerking tussen de AVG en neurologen bij het stellen van een diagnose.

Multidisciplinaire aanpak

Er is niet voldoende wetenschappelijk evidentie over hoe optimale gespecialiseerde zorg voor mensen met een verstandelijke beperking en epilepsie eruit moet zien. Onderzoekers in het Verenigd Koninkrijk uit hun zorg over de kwaliteit van het reguliere zorgsysteem voor deze populatie. In het algemeen geldt dat de: aanvalscntrole laag is (minder dan 25 procent is aanvalsvrij), diagnostische middelen beperkt zijn en er te weinig gespecialiseerde epilepsiecentra zijn (Reuber et al., 2008). De aanvalscntrole verbetert wanneer epilepsiespecialisten betrokken worden bij de zorg van deze patiënten (Arain et al., 2006). De behoefte aan gespecialiseerde multidisciplinaire zorg is niet alleen gerelateerd aan de epilepsie of de verstandelijke beperking, maar ook aan de frequente aanwezigheid van gedragsproblemen of lichamelijke comorbiditeit. Artsen kunnen moeite hebben met de atypische presentatie van de epilepsiesymptomen (Kerr & Bowley, 2001). Geringe communicatie, beperkte mobiliteit of gebrek aan coöperatie bemoeilijken de anamnese en een gedegen lichamenlijk onderzoek. Het risico bestaat dat verkeerde diagnoses gesteld worden, met alle gevolgen van dien.

Een speciale polikliniek de oplossing?

Om de groep patiënten met een verstandelijke beperking en epilepsie zo gericht mogelijk zorg te verlenen, is in 2008 de Polikliniek Epilepsie en Verstandelijke Beperking

¹ Voor hun bijdrage aan de totstandkoming van dit onderzoek willen wij graag het politeam EpiVB18+ bedanken: Inge Gommans, Gerda Graveland, Monique Veendrick, Francesca Snoeijen, Willeke van Blarikom, Inge Veugen, Ellen Peeters en Lynda Warendorff.

18+ opgezet binnen het Epilepsiecentrum Kempenhaege (EpiVB18+). De polikliniek is een bovenregionale derdelijns voorziening die zich richt op de complexe problematiek van deze patiëntenpopulatie. De patiënten die hiervoor in aanmerking komen zijn 18 jaar of ouder en hebben epilepsie of worden hier van verdacht. Bovendien moet er sprake zijn van een verstandelijke beperking.

Er wordt tijdens de intake een poli-dag gestart met een dagcarroussel. De patiënt ziet binnen twee tot drie uur achtereenvolgens een neuroloog, een AVG en een GZ-psycholoog/orthopedagoog, alle drie gespecialiseerd in deze doelgroep. Vervolgens worden tijdens een multidisciplinair overleg de in te zetten diagnostiek en behandelopties besproken. Hiervan wordt de patiëntbegeleider/ouder dezelfde dag nog telefonisch op de hoogte gesteld. Er worden direct vervolfgafspraken gemaakt. Uitgebreid diagnostisch onderzoek richt zich veelal op de oorzaken en de soort epilepsie van de betreffende patiënt. Waar nodig wordt de verstandelijke beperking nader in kaart gebracht. Beoogd wordt de behandeling beter af te stemmen op de patiënt, bijvoorbeeld door de medicatie aan te passen. Tevens kunnen adviezen worden gegeven over het leefpatroon of de gedragsmatige benadering van de patiënt. Het beoogde doel is om met een brede benadering vanuit verschillende invalshoeken de zorg aan deze kwetsbare populatie te optimaliseren. In een retrospectieve en beschrijvende dossierstudie wordt de effectiviteit van de multidisciplinaire aanpak geëvalueerd.

De studie

Er zijn 47 patiënten geïncludeerd voor de dossierstudie (tabel 1, pagina 19) die tussen 1 januari 2011 en 31 december 2012 op de polikliniek EpiVB18+ van Epilepsiecentrum Kempenhaeghe verschenen voor het intakegesprek en waarbij het dossier was afgerond. De volgende parameters werden bekeken: verwijspatroon en verwijsoorredenen, demografische, klinische en functionele kenmerken van de patiëntenpopulatie en medische en gedragswetenschappelijke behandeladviezen vanuit de polikliniek. Bij 40 patiënten (85 procent) was de diagnose epilepsie al gesteld. Bij de overige 7 patiënten (15 procent) vermoedde de verwijzende arts dat er sprake was van epilepsie.

Verwijspatroon

31 patiënten (66 procent) werden verwezen door medisch specialisten, voornamelijk neurologen uit de tweede en derde lijn. AVG kwamen op de tweede plaats met 10 verwijzingen (21 procent), gevolgd door 6 verwijzingen (13 procent) door huisartsen. Bij 25 patiënten (53 procent) werd een vraag gesteld over de medische behandeling, bij 13 patiënten (28 procent) over de gedragswetenschappelijke

behandeling. Dat laatste getal is opvallend veel lager dan het aantal patiënten met gedragsproblemen, waaronder 20 patiënten (43 procent) met fysieke agressie en 9 (19 procent) met verbale agressie. Tevens stelden verwijzers bij 23 patiënten (49 procent) vragen over de (differentiaal) diagnose of diagnostiek. Hierbij kan men denken aan vragen over differentiatie tussen manifestaties van epilepsie en motorische onrust of moeilijk verstaanbaar gedrag waarvan onduidelijk is of het gerelateerd is aan epilepsie.

Proces op polikliniek

Bij het diagnostisch proces en bepalen van de mogelijkheden voor behandeling op de polikliniek waren naast de neuroloog, AVG en GZ psycholoog/orthopedagoog ook de radioloog, klinisch geneticus en verpleegkundig specialist veelvuldig betrokken. Een enkele keer werden tevens andere disciplines ingeschakeld, zoals paramedische disciplines of het maatschappelijk werk. Bij het overgrote deel, namelijk 39 patiënten (83 procent), werd laboratoriumonderzoek gedaan. Een aanvalsregistratie werd bij 26 patiënten (55 procent) uitgevoerd, een EEG bij 9 patiënten (19 procent) en een MRI bij 12 patiënten (26 procent). Ongeveer de helft van de onderzoekspopulatie, 24 patiënten (51 procent), werd enige tijd (gemiddeld vijf dagen) opgenomen. Genetisch onderzoek werd ingezet bij 10 patiënten (21 procent).

Beantwoording van verwijsvragen?

In 91 procent van de gevallen waar de verwijzende arts een vraag stelde over de medische behandeling, werd de medicatie veranderd (aanpassing, toevoeging of stoppen van medicatie). Bij vragen over de gedragswetenschappelijke behandeling werd bij 77 procent de medicatie veranderd en bij 69 procent werden orthopedagogische behandeladviezen gegeven. Hierbij kan men denken aan adviezen over de woon- of leefsituatie, dagbesteding en hoe om te gaan met moeilijk gedrag. De vraag over de diagnose kon bij 74 procent worden beantwoord. Bij de 7 patiënten die door de verwijzende arts werden verdacht van epilepsie en nog niet eerder gediagnosticeerd waren met dit ziektebeeld, kon bij 6 van hen (86 procent) deze werkdiagnose worden verworpen. Bij 21 patiënten (45 procent) bleken het gedrag en motorische symptomen die verdacht waren voor epilepsie géén uiting te zijn van epilepsie.

Vervolgtraject

30 patiënten (68 procent) konden na behandeling en adviezen vanuit het multidisciplinaire onderzoekstraject worden terugverwezen naar hun eigen specialist. 9 patiënten (21 procent) die van buiten Kempenhaeghe werden verwezen, bleven uiteindelijk onder behandeling in deze tertiaire setting. 5 patiënten (11 procent) zijn vanuit de polikliniek doorverwezen naar een andere specialist, bijvoorbeeld een klinisch geneticus, internist of revalidatiearts.

Tabel 1 Baseline karakteristieken van de 47 geïncludeerde patiënten die hebben deelgenomen aan de dossierstudie.

Karakteristieken	Gemiddelde	Aantal	Percentage
Geslacht (n=47)			
Man		26	55.3
Vrouw		21	44.7
Leeftijd (range) (n=47)	32.9 (18-59)		
Initiële diagnose (n=47)			
Epilepsie vastgesteld		40	85.1
Verdenking epilepsie		7	14.9
Syndroomdiagnose epilepsie (n=40)			
Symptomatisch lokalisatie gebonden		23	57.5
Cryptogeen lokalisatie gebonden		13	32.5
Overige vormen		4	10.0
Debutleeftijd epilepsie (range) (n=42)	9.4 (0-52)		
Intelligentieniveau (n=44)			
Zwakbegaafd		3	6.8
Lichte verstandelijke beperking		14	31.8
Matige verstandelijke beperking		12	27.3
Ernstige verstandelijke beperking		12	27.3
Diepe verstandelijke beperking		3	6.8
Etiologie verstandelijke beperking (n=44)			
Aangeboren hersenletsel		3	6.8
Niet-aangeboren hersenletsel		1	2.3
Metabool/infectieus		5	11.4
Genetische afwijking		3	6.8
Perinatale problematiek		5	11.4
Traumatisch		1	2.3
Onbekend		26	59.1
Gedragsstoornis (n=47)			
Wel gedragsproblemen		37	78.7
Geen gedragsproblemen		10	21.3
Psychiatrische stoornis (n=47)			
Ontwikkelingsstoornis		13	27.7
Angststoornis		2	4.3
Stemmingsstoornis		1	2.1
Psychotische stoornis		1	2.1
Geen		30	63.8
Woonsituatie (n=47)			
Thuis		10	21.3
Instelling/begeleid wonen		34	72.3
Overig		3	6.4
Medicamenteuze behandeling bij intake (n=47)			
Wel anti-epileptica		40	85.1
Geen anti-epileptica		7	14.9

Discussie

De diagnose epilepsie wordt vaker ten onrechte gesteld bij mensen met een verstandelijke beperking dan bij volwassenen zonder een dergelijke beperking. Dit kan komen omdat ze afwijkend gedrag vertonen, bepaalde tics of bewegingen of bepaalde bijwerkingen van medicatie laten

zien die worden aangezien voor epileptische aanvallen (Chapman et al., 2011). Uit de resultaten van ons onderzoek bleek inderdaad dat bij 6 van de 7 personen die door de verwijzer verdacht werden van epilepsie kon worden aangetoond dat er geen sprake was van epilepsie.

De werkdiagnose werd dus uiteindelijk bijgesteld. Opvallend is dat vaak (13 patiënten, 28 procent) werd verwezen met vragen over gedrag, maar een nog hoger percentage met vragen rondom agressie, namelijk 29 patiënten (62 procent). De relatie tussen epilepsie, verstandelijke beperking en gedrag is complex. Pre- of postictaal kunnen patiënten gedragsveranderingen laten zien, terwijl ook bekend is dat diverse anti-epileptica een negatieve invloed hebben op gedrag, zoals Levetiracetam of Topiramaat. Dit maakt het moeilijk om het gedrag te duiden. Andersom kunnen zowel gedragsregulerende medicatie (voorheen aangeduid met ‘antipsychotica’) als antidepressiva de convulsiedrempel verlagen en zo de epilepsie verergeren. Eerder onderzoek liet zien dat gedragsproblematiek de aanleiding kan zijn om stemmingsstabiliserende anti-epileptica voor te schrijven (Leunissen et al., 2011).

Als uitkomstmaat is tijdens deze studie gekozen voor de mate waarin de vraag van de verwijzer werd beantwoord. Idealiter wordt als uitkomstmaat ook meegenomen of men er in slaagt een betere aanvalscontrole te realiseren, of de mate waarin gedragswetenschappelijke adviezen leiden tot een betere behandeling of kwaliteit van leven. Dat vereist echter een andere opzet van de studie, met ondermeer een langere follow-up en het definiëren van adequate uitkomstmaten die voldoende corrigeren voor andere invloeden op bijvoorbeeld gedrag. Hier zou in een vervolgstudie met een prospectief design onderzoek naar gedaan kunnen worden. Naast de dossierstudie heeft er ook een interne audit plaatsgevonden naar de bevindingen van de zorgvragers (patiënt-begeleiders en familieleden). De vragen hadden betrekking op de ervaringen rondom het proces en het resultaat van de polikliniek. Uit de interviews bleek een grote tevredenheid bij de zorgvragers. De poli slaagde erin antwoorden te bieden op (een deel van) de vragen die men had. Op een schaal van 0 tot 10 (waarbij 0 betekent: geen beantwoording van de vragen, 10 betekent: volledige beantwoording van de vragen) werd hiervoor door de geïnterviewden gemiddeld het cijfer 7.5 toegekend. De behandeladviezen die werden gegeven vanuit de polikliniek waren zeer goed toepasbaar. 16 van de 18 geïnterviewden (89 procent) gaven aan dat de gegeven adviezen ook daadwerkelijk (gedeeltelijk) werden opgevolgd.

Conclusie

De wetenschappelijke onderbouwing van wat optimale zorg voor mensen met een verstandelijke beperking en epilepsie zou moeten zijn ontbreekt. Er zijn echter voldoende aanwijzingen dat er behoefte is aan een gespecialiseerde multidisciplinaire aanpak. In Epilepsiecentrum Kempenhaeghe is daarom een polikliniek voor volwassenen met epilepsie en verstandelijke beperking opgezet. De complexe problematiek van deze patiënten-

populatie wordt multidisciplinair benaderd waarbij in ieder geval een neuroloog, AVG en GZ-psycholoog/orthopedagoog betrokken zijn. Door deze aanpak en het gericht inzetten van aanvullende diagnostiek konden de meeste verwijsvragen worden beantwoord, juiste diagnoses worden gesteld en medische en gedragswetenschappelijke behandeladviezen worden gegeven. De multidisciplinaire aanpak bij deze doelgroep bleek effectief.

De huidige studie heeft betrekking op een kort poliklinisch traject en is daarmee slechts een momentopname uit de hele epilepsiehistorie van de patiënt. Het is echter de moeite waard om in een vervolgstudie te onderzoeken of bij deze patiënten tijdens hun epilepsiehistorie de richtlijnen van de NVN zijn gevolgd en of lege artis gedacht is aan alternatieven indien medicatie onvoldoende soelaas biedt, zoals aan epilepsiechirurgie, Nervus Vagus Stimulatie of ketogeen dieet, óók bij volwassenen.

Referenties

- Arain A, Shihabuddin B, Niaz F et al. (2006) Epilepsy and the impact of an epileptology clinic for patients with mental retardation and associated disabilities in an institutional setting. *Epilepsia* 47:2052-2057.
- Chapman M, Iddon P, Atkinson K et al. (2011) The misdiagnosis of epilepsy in people with intellectual disabilities: a systematic review. *Seizure* 20:101-106.
- Kerr M, Bowley C (2001) Multidisciplinary and multiagency contributions to care for those with learning disability who have epilepsy. *Epilepsia*. 42 Suppl 1:55-56; discussion 57-58.
- Leunissen CL, De la Parra NM, Tan IY et al. (2011) Antiepileptic drugs with mood stabilizing properties and their relation with psychotropic drug use in institutionalized epilepsy patients with intellectual disability. *Res Dev Disabil*. 32:2660-2668.
- McGrother CW, Bhaumik S, Thorp CF et al. (2006) Epilepsy in adults with intellectual disabilities: prevalence, associations and service implications. *Seizure* 15:376-386.
- Morgan CL, Baxter H, Kerr MP (2003) Prevalence of epilepsy and associated health service utilization and mortality among patients with intellectual disability. *Am J Ment Retard*. 108:293-300.
- Reuber M, Gore J, Wolstenhome J et al. (2008) Examining a community model of epilepsy care for people with learning disabilities. *Seizure*. 17:84-91.
- Sillanpaa M (2004) Learning disability: occurrence and long-term consequences in childhood-onset epilepsy. *Epilepsy Behav*. 5:937-944.
- Straetmans JM, Van Schrojenstein Lantman-de Valk HM, Schellevis FG et al. (2007) Health problems of people with intellectual disabilities: the impact for general practice. *Br J Gen Pract*. 57:64-66.

Door: Jaap Reijneveld¹ (j.c.reijneveld@vumc.nl), neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Verstoord functioneel hersennetwerk bij patiënten met een hersentumor en epilepsie

In juni 2013 promoveerde Edwin Van Dellen aan de Vrije Universiteit Amsterdam op het proefschrift 'Lesions in the connected brain; a network perspective on brain tumors and lesional epilepsy'. In dit proefschrift wordt een nieuwe kijk gegeven op het ontstaan van epilepsie en cognitieve stoornissen bij patiënten met een hersentumor². Hierdoor kunnen we mogelijk in de toekomst zorgen dat operatieve verwijdering van de tumor (nog) vaker leidt tot afname van de ernst van de epilepsie en cognitieve stoornissen van patiënten.

Het glioom is de meest voorkomende primaire hersentumor. Gliomen ontstaan uit het steunweefsel in de hersenen. De levensverwachting van glioompatiënten is sterk afhankelijk van kenmerken van de tumor; sommige patiënten overlijden binnen een jaar na het stellen van de diagnose, andere patiënten overleven meer dan 20 jaar met lange perioden zonder voortschrijding van de ziekte. Epilepsie en cognitieve stoornissen, zoals aandachts- en geheugenproblemen, komen veel voor bij glioompatiënten. Deze symptomen hebben een negatieve invloed op de kwaliteit van leven. Behandeling van de tumor begint meestal met operatieve verwijdering van zoveel mogelijk tumorweefsel. Deze behandeling verbetert de levensverwachting en resulteert idealiter ook in afname van de ernst van de epilepsie en de cognitieve stoornissen, maar dat is helaas niet altijd het geval. Breng daarom voorafgaand aan de operatie beter in kaart welk deel van de tumor of het omringende weefsel moet worden verwijderd. De kwaliteit van leven van deze patiënten kan daardoor mogelijk sterk worden verbeterd, omdat (ook) de epilepsie en de cognitieve stoornissen verminderen.

Hersennetwerken

De hersenen functioneren als een netwerk van miljarden hersencellen, de neuronen. Eerder onderzoek in onder andere het VU medisch centrum heeft aangetoond dat de organisatie van dit functionele hersennetwerk is verstoord bij patiënten met een hersentumor en andere neurologische aandoeningen, en dat er correlaties zijn tussen de aard van deze verstoring en symptomen zoals epilepsie

en cognitieve stoornissen. Dit functionele hersennetwerk kan onderzocht worden met behulp van zowel klinisch neurofysiologische (EEG, MEG, electrocorticografie) als radiologische technieken (functionele MRI). Edwin van Dellen onderzocht functionele hersennetwerken met behulp van klinisch neurofysiologische technieken. Hij toont aan dat de mate van verstoring van het netwerk samenhangt met het aantal jaren dat een patiënt epilepsie heeft en met de frequentie van epileptische aanvallen. Daarnaast lijkt het groeipatroon en de groeisnelheid van de tumor van wezenlijke invloed op de manier waarop het functionele hersennetwerk wordt verstoord en zich eventueel gedurende de ziekte weer aanpast.

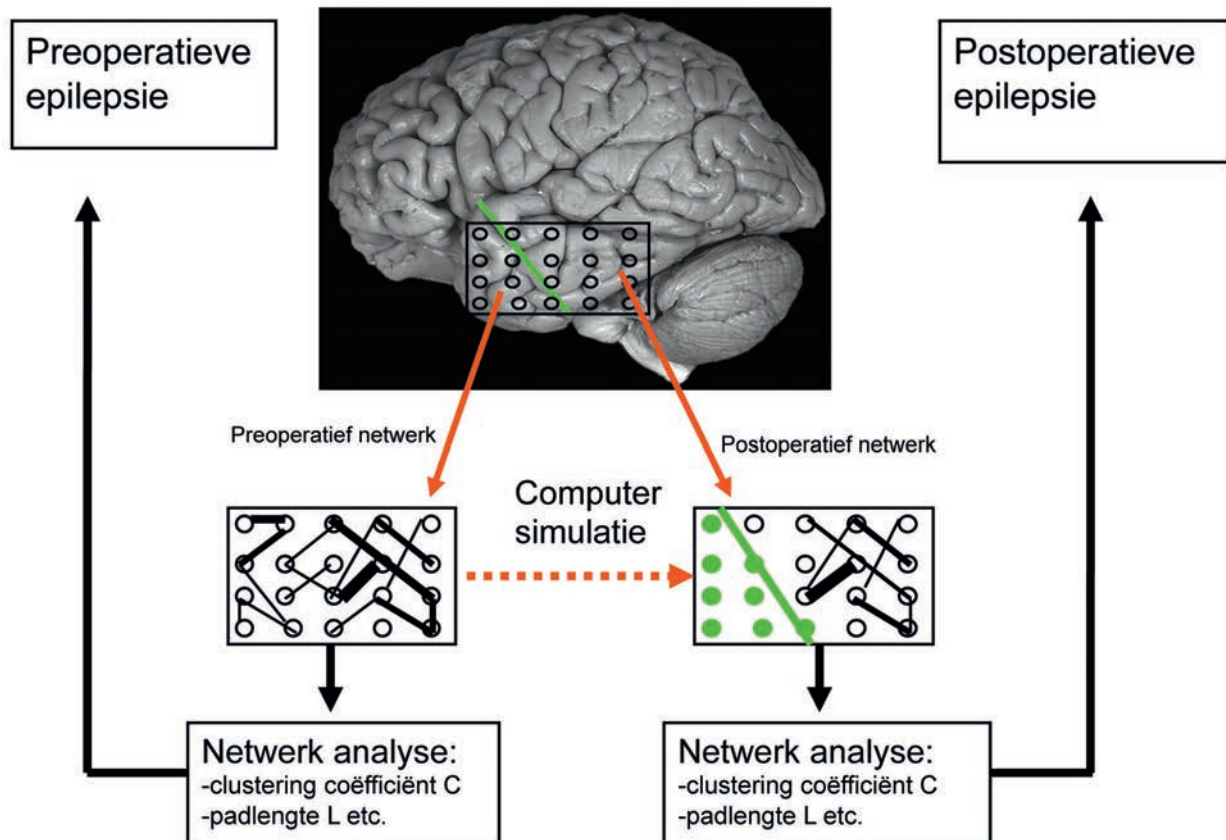
Het uiteindelijke doel van dit project was om te onderzoeken of vermindering van de ernst van de epilepsie en cognitieve stoornissen na operatief ingrijpen ook daadwerkelijk af te lezen valt uit de begeleidende veranderingen in het functionele hersennetwerk. Dat blijkt inderdaad het geval; zowel cognitief functioneren als ernst van de epilepsie van patiënten met een laaggradig glioom na de operatie blijken gecorreleerd te zijn met veranderingen in zogenaamde *resting state* netwerken en *minimum spanning tree* netwerkmaten (figuur 1, pagina 22).

Computersimulaties

Door middel van computersimulatie kan vooraf worden ingeschat welk effect een bepaalde operatieve benadering heeft op de architectuur van functionele hersennetwerken na afloop van de operatie, en indirect op de postoperatieve

¹ Jaap Reijneveld was co-promotor van dit onderzoek.

² Dit onderzoek werd gefinancierd door het Epilepsiefonds (project nr. 09-09).



Figuur 1 De preoperatieve ernst van de epilepsie is gecorreleerd met kenmerken van het functionele netwerk (linker zijde figuur). De ernst van de epilepsie na operatie (die aangegeven wordt door de groene lijn als illustratie van een 'snijvlak') is óók gecorreleerd met bepaalde netwerkkenmerken, waarbij het netwerk kleiner en anders is omdat een deel van het weefsel verwijderd is (aangegeven door de groen gekleurde bolletjes (rechterzijde figuur)).

ernst van epilepsie; idealiter zou op deze manier de beste operatieve benadering in het licht van zowel oncologische prognose als vermindering van epilepsie kunnen worden geselecteerd. Van Dellen laat met behulp van een computersimulatiemodel van menselijke hersenactiviteit zien dat simulatie van een hersentumor en de daarop volgende operative verwijdering inderdaad leidt tot veranderingen in het functionele hersennetwerk, zoals ook gevonden bij patiënten. Een dergelijk computersimulatiemodel zou in de toekomst nuttig kunnen zijn om voorafgaand aan een bepaalde operatie in te schatten wat het effect is van deze ingreep op het functionele hersennetwerk, en dus indirect op postoperatieve uitkomst in de zin van epilepsie en cognitieve stoornissen.

Conclusie

Op basis van dit proefschrift kan gesteld worden dat verstoringen van het functionele hersennetwerk bij hersentumorpatiënten gerelateerd zijn aan de mate van epilepsie en cognitieve stoornissen én de aard van de tumor. Dergelijke verstoringen kunnen worden beïnvloed door neurochirurgische behandeling. Toekomstige studies, mogelijk met hulp van een computersimulatiemodel, zullen moeten uitwijzen of het mogelijk is om de operatieve benadering bij hersentumorpatiënten dusdanig vorm te geven dat de uitkomst van de operatie niet alleen in het licht van oncologische uitkomst maar ook in het licht van vermindering van epilepsie en cognitief functioneren optimaal is.

Vakcurus richtlijn Epilepsie

Datum: 6 juni 2014 • Locatie: Domus Medica, Utrecht • Informatie: www.epilepsieliga.nl



Door: Martin Boer (boer@epilepsiefonds.nl), directie, Epilepsiefonds, Houten.

In memoriam

Op 20 december 2013 overleed op 81-jarige leeftijd prof. dr. Harry Meinardi, emeritus hoogleraar epilepsie. De Nederlandse Liga tegen Epilepsie verliest in hem een bevlogen persoon die zijn professionele carrière in nationale en internationale functies ten dienste heeft gesteld van de epilepsiebestrijding.



Harry Meinardi: 1932 – 2013

Harry Meinardi was tijdens zijn studie in Leiden al gefascineerd door de aandoening epilepsie. Aanleiding hiervoor was dat hij als student-assistent op het laboratorium voor Endocrinologie een medestudente leerde kennen van wie de zuster een moeilijk behandelbare epilepsie had. Zij werd hiervoor regelmatig opgenomen in het epilepsiecentrum in Heemstede. De vele aspecten die bij diagnose

en behandeling van epilepsie een rol spelen, leidde tot zijn keuze voor specialisatie in de neurologie. Hij kreeg een vierjarige beurs aan het Rockefeller Instituut, de huidige Rockefeller University in New York. Meinardi promoveerde in 1960 bij de fysioloog J.W. Duyff op de werking van een anaestheticum dat was afgeleid van progesteron. Hiermee werd de eerste stap gezet naar meer inzicht in catameniale epilepsie.

Tot 2003 bleef het fysiologisch laboratorium in Leiden hem en zijn medewerkers gastvrijheid bieden voor wetenschappelijk onderzoek. In 1967 werd Meinardi benoemd tot wetenschappelijk directeur van de epilepsie-instelling Meer en Bosch, het huidige SEIN, en kreeg daarna de algemene leiding.

Meinardi bekleedde tal van nationale en internationale functies. Zo was hij voorzitter van de *International League Against Epilepsy* en de *International Bureau for Epilepsy*. Hij heeft aan de wieg gestaan van CLEO (Commissie Landelijk Epilepsie Onderzoek van TNO), de voorloper van de Wetenschappelijke Adviesraad (WAR) van het Epilepsiefonds. Hij is jarenlang lid van het bestuur en voorzitter van deze WAR geweest. Ook was hij voorzitter van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Van 1984 tot 2010 bekleedde Meinardi de bijzondere leerstoel voor Epileptologie aan de Radboud Universiteit in Nijmegen.

Het Epilepsiefonds heeft in 2010 de Harry Meinardi Proefschriftprijs ingesteld, die eens per twee jaar wordt uitgereikt. De prijs is vernoemd naar de emeritus hoogleraar, omdat zijn verdiensten voor de kennis en behandeling van epilepsie groot waren. We zullen hem missen. We wensen zijn partner Annemarie, kinderen en kleinkinderen sterkte toe.

Een actueel overzicht van congressen over epilepsie.

Kijk voor meer informatie op www.epilepsieliga.nl.

27 - 28 maart 2014

16th Annual International Clinical Symposium
Kempenhaeghe
Locatie: Heeze
Informatie: www.kempenhaeghe.nl

4 - 5 april 2014

3rd Annual UAE Epilepsy Congress 2014 & The First Joint
Emirati Saudi Epilepsy Congress
Locatie: Dubai, Verenigde Arabische Emiraten
Informatie: www.congress2014.elae.ae

3 - 5 april 2014

3rd International Congress on Epilepsy, Brain & Mind
Locatie: Brno, Tsjechië
Informatie: www.epilepsy-brain-mind2014.eu

7 - 9 april 2014

World Congress on Brain Behavior and Emotions
Locatie: Montreal, Canada
Informatie: www.brain2014.com

28 - 31 mei 2014

7th International Epilepsy Colloquium 2014
Locatie: Marburg an der Lahn, Duitsland
Informatie: www.clocate.com

14 - 16 mei 2014

East-European Course of Epilepsy
Locatie: Cheile Gradistei, Roemenië
Informatie: flore.ronep@yahoo.com / dcraiu@yahoo.com

22 - 24 mei 2014

2nd African Epilepsy Congress
Locatie: Cape Town, Zuid Afrika
Informatie: www.epilepsycapetown2014.org

22 - 24 mei 2014

4th North American Regional Caribbean Conference
on Epilepsy
Locatie: Bay gardens resorts, St Lucia
Informatie: www.epilepsycaribbean.org

28 - 31 mei 2014

7th International Epilepsy Colloquium and Course
Locatie: Marburg, Germany
Informatie: www.international-epilepsy-colloquium.com

5 - 7 juni 2014

9th International Postgraduate Practical Epilepsy School
Locatie: Slovenië
Informatie: epilepsija@epilepsija.org

6 juni 2014

Vakcursus Richtlijn Epilepsie
Locatie: Domus Medica, Utrecht
Informatie: www.epilepsieliga.nl

6 - 11 juni 2014

6th Regional Caucasian Summer School on Clinical
Epileptology
Locatie: Bakuriani, Georgië
Informatie: n_tatishvili@hotmail.com

12 - 14 juni 2014

Korean Epilepsy Congress
Locatie: Seoul, Korea
Informatie: www.epilepsykorea.org

29 juni - 3 juli 2014

11th European Congress on Epileptology
Locatie: Stockholm, Sweden
Informatie: www.epilepsystockholm2014.org

13 - 19 juli 2014

Dianalund Summer School on EEG in Epilepsy,
2nd edition
Locatie: Dianalund, Denemarken
Informatie: www.asner.org

3 - 8 augustus 2014

Baltic Sea Summer School on Epilepsy, 8th edition
Locatie: Trakai, Litouwen
Informatie: petra.novotny@wolfstiftung.org

7 - 10 augustus 2014

10th Asian & Oceanian Epilepsy Congress
Locatie: Singapore, Singapore
Informatie: www.epilepsysingapore2014.org

30 augustus - 3 september 2014

2nd International Neuropathology Summer School for
Epilepsy Surgery (INES 2014)
Locatie: Erlangen, Duitsland
Informatie: bleumcke@uk-erlangen.de

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



Epilepsiefonds
De Macht van het Kleine