

# Epilepsie

Periodiek voor professionals

## Casuïstiek

Bijzondere aanvallen van een adolescent | 3  
*Quinten Leijten*

## Wetenschappelijk onderzoek

Perampanel bij patiënten met een verstandelijke beperking | 5  
*Francesca Snoeijen-Schouwenaars, Jans van Ool, Francis Tan, Emmeke Wammes-van der Heijden, Jorgen Schelhaas, Marian Majoie*

De effecten van transcraniële magnetische stimulatie | 7  
*Sofie Carrette, Kristl Vonck, Paul Boon*

Epilepsie en cognitie: meer aandacht voor epilepsie als netwerkaandoening | 10  
*Mariëlle Vlooswijk, Rob Rouhl, Dominique IJff*

## Historische wetenswaardigheden

De introductie van fenobarbital als anti-epilepticum | 13  
*Paul Eling, Willy Renier*

## Verantwoorde epilepsiezorg

Ernstige vormen van epilepsie op de kinderleeftijd door mutaties in het KCNT1-gen | 16  
*Boudewijn Gunning, Eva Brilstra*

## Proefschriftbesprekingen

Epilepsiechirurgie en biomarkers | 18  
*Govert Hoogland*

Ketogeen dieet als behandeloptie voor patiënten met refractaire epilepsie | 19  
*Anton de Louw*

Een nieuw anti-absence medicijn? | 21  
*Gilles van Luijtelaar*

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 Ligalid 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 Liga-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 arts in opleiding bent u ook welkom. Bel 030 634 40 63 of mail naar [info@epilepsieliga.nl](mailto: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  
Loretta van Iterson  
Govert Hoogland  
Marian Majoie  
Patricia Pennink, bladmanager

### Redactieraad:

Mireille Bourez, Hilde Braakman,  
Eva Brilstra, Charles Deckers,  
Anita Geertsema, Luk de Graaf,  
Richard Lazeron, Mariëlle Vlooswijk,  
Jurgen Schelhaas, Francesca  
Snoeijen-Schouwenaars

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Paul Boon, Sofie Carrette, Paul Eling,  
Boudewijn Gunning, Quinten Leijten,  
Anton de Louw, Gilles van Luijtelaar,  
Jans van Ool, Willy Renier, Rob Rouhl,  
Francis Tan, Kristl Vonck, Emmeke  
Wammes-van der Heijden, Dominique  
Ijff

### Bladmanagement:

Epilepsiefonds, Houten

### Lay-out:

Studio dop, Utrecht

### Lithografie en drukwerk:

MullerVisual Communication,  
Amsterdam

'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 (i.o.) in Nederland. Het lidmaatschap van de Liga kost € 25,- per jaar. Voor een student of AIOS is dit € 12,50.

Wilt u reageren op de inhoud van dit blad? Laat dit dan binnen één maand na verschijning weten aan het redactiesecretariaat. Ingezonden kopij wordt door derden beoordeeld en door de kernredactie, die zich het recht voorbehoudt om kopij te weigeren of in te korten.

Indien u meer informatie wenst kunt u rechtstreeks contact opnemen met de auteur of met het redactiesecretariaat.

### Redactiesecretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie  
Postbus 270, 3990 GB Houten  
Telefoon 030 634 40 63  
E-mail [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl)  
[www.epilepsieliga.nl](http://www.epilepsieliga.nl)

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

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

ISSN 1571 - 0408



## Van de redactie

Epilepsie wordt meer en meer gezien als een netwerkaandoening. Het concept van epilepsie als netwerkaandoening roept extra vragen op. Bijvoorbeeld: zijn er patiënt-specifieke netwerken te onderscheiden, hoe is dat netwerk in beeld te brengen en welk onderdeel van het netwerk moet worden aangepakt om de patiënt aanvals-vrij te krijgen? De analyse van hersennetwerken is een nieuw aandachtsgebied dat zich bezighoudt met het beantwoorden van deze vragen. Dat epilepsie een netwerkaandoening is blijkt overigens niet alleen uit neurofysiologische onderzoek, maar ook uit de co-existentie met cognitieve, gedragsmatige en psychiatrische problematiek. Wat is het effect van epilepsie als netwerkaandoening op cognitieve stoornissen en wat betekent dit voor de diagnostiek en behandeling van patiënten met een gecombineerde problematiek? Lees hierover meer in dit nummer van Epilepsie.

Pauly Ossenblok (hoofdredacteur)  
[ossenblok@kempnhaeghe.nl](mailto:ossenblok@kempnhaeghe.nl)

# Bijzondere aanvallen van een adolescent

In april 2016 vond de Vanenburgconferentie plaats, waaraan 27 (kinder-)neurologen met belangstelling voor epilepsie deelnamen, die elk met hun collega's een intrigerende casus uit hun praktijk bespraken. De aanwezigheid van zoveel deskundigheid zorgde voor levendige, soms felle discussies, die voor alle aanwezigen leerzaam waren. In deze bijdrage wordt een casus besproken die op de Vanenburgconferentie werd gepresenteerd.

## Casus

Een zeventienjarige jongeman heeft vanaf juli 2014 kortdurende stereotype aanvallen waarbij enkele malen per dag gedurende 20 seconden zijn stem uitvalt. In augustus 2014 verandert dit in neuriën en een maand later in het luid roepen van 'nee, nee, nee'. Deze aanvallen treden zowel overdag als in de nachtelijke uren op. Voorafgaand aan de aanvallen ervaart hij een 'apart' gevoel in de keel. Hij is niet in staat het verloop van de aanvallen te beïnvloeden, noch om ze uit te lokken of te stoppen. Er zijn geen stresserende invloeden aanwezig.

Hij werd als oudste van een eeneiige tweeling, na een zwangerschapsduur van 42 weken en het opwekken van de weeën, geboren. In de familie komt geen epilepsie voor. De medische voorgeschiedenis is onbelast. Tijdens het intakegesprek heeft patiënt een aanval, klopt even op de borst en roept luid 'nee, nee, nee.' Hij kan het niet stoppen. De aanval duurt ongeveer 20 seconden. Tijdens de aanval kan hij goed horen en zien en blijft zijn bewustzijn intact. Hij vertelt dat hij de aanvallen niet kan tegenhouden.

## Bespreking

De volgende vraag werd voorgelegd aan de deelnemers van de Vanenburgconferentie: is hier sprake van een gedragsverandering (in overeenstemming met de puberleefstijd) of van een gemitigeerde epileptische aanval? Tevens wordt gevraagd wat het verdere beleid is.

De uitslag van EEG- en MRI-onderzoek was als volgt:

- Een EEG en slaapdeprivatie-EEG tonen - interictale - epileptiforme activiteit in de zin van pieken en scherpe golven met een maximum rechts frontaal en fronto-temporaal (figuur 1 en 2).
- In een 24-uurs video-EEG-registratie wordt een typische aanval vastgelegd, synchroon met epileptiforme paroxys-

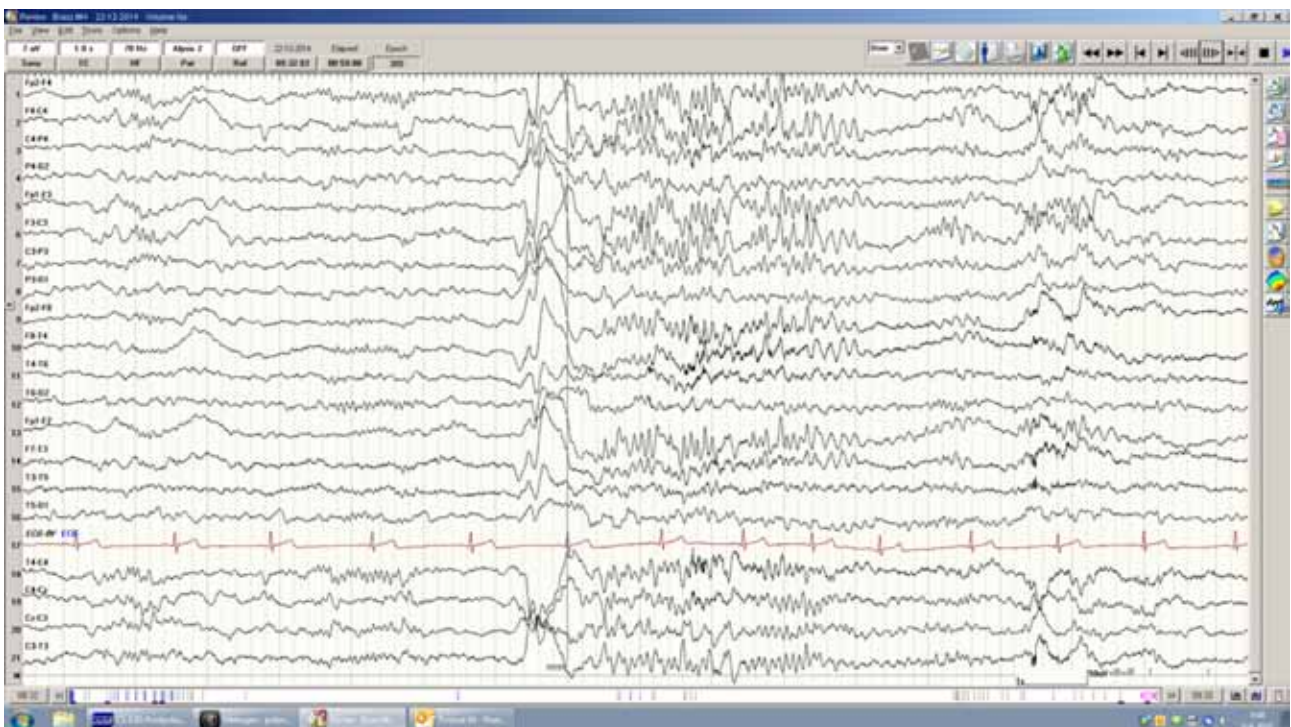
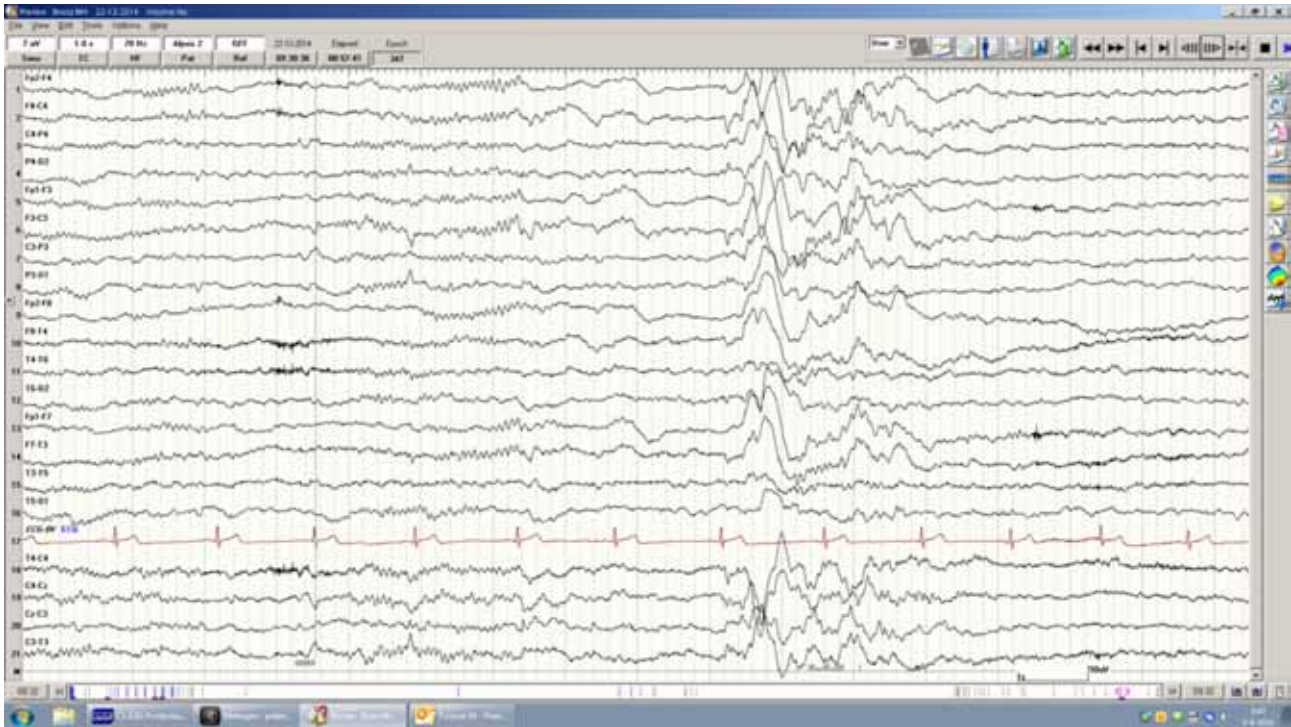
men rechts frontaal. Hiermee is de epileptische aard van de aanvallen bevestigd.

- De MRI-scan van de hersenen is normaal, in het bijzonder zijn er geen aanwijzingen voor een corticale dysplasie.

De volgende diagnose wordt gesteld: lokalisatiegebonden epilepsie rechts frontaal en fronto-temporaal. De frontale lokalisatie verklaart waarschijnlijk de verbale uitingen van ontremming. Het verloop laat zien dat er op een later tijdstip clonieën optreden in de linkerarm. De medicamenteuze behandeling werd in gang gezet met lamotrigine, waarop de aanvalsfrequentie afnam, maar patiënt niet aanvalsvrij was. Na overstap naar carbamazepine is hij tot op heden volledig aanvalsvrij.

## Discussie

Bij de discussie tijdens de Vanenburgconferentie kwam vooral naar voren dat men bij stereotype aanvallen met steeds dezelfde verschijnselen, hoe bizar ook, bedacht moet zijn op een epileptische manifestatie, ook al zou men dit in eerste instantie niet vermoeden. Het stereotype karakter van de klinische verschijnselen en consistentie van de paroxysmale EEG-activiteit kunnen hierbij een leidraad zijn. In de literatuur worden dergelijke paroxysmen en automatismen beschreven als een gevolg van focale corticale ontregelingen in de frontaalkwab: 'Brief arrest of activity associated with minimal gestural automatisms, and with humming or similar minor vocalizational activity' (Wieser et al., 1992). Eerder beschreef Penfield een patiënt met frontale corticale automatismen. Bij stimulatie van de frontale gebieden ontstond het volgende gedrag: 'Stimulation adjacent to the area of the contusion gave the following result: the patient failed to respond. His eyes turned slowly to the right and his right pupil could be seen to contract. Then he made a sound like 'oh, oh,' and carried out masticatory movements. Following that he said, 'you are going to say something, aren't you?' (Penfield, 1954).



Figuur 1 en 2: Dubbele banaan montage: bilateraal synchrone interictale ontladingen met een rechts frontaal begin en maximum.

### Conclusie

Op klinische gronden is het maken van een onderscheid tussen frontale en psychogene aanvallen niet eenvoudig. Bij een diep gelegen frontaal focus kunnen specifieke EEG-afwijkingen ontbreken of kunnen er, zelfs tijdens de aanval, weinig imposante veranderingen zijn, zoals een focale vertraging of afvlakking. In een dergelijk geval kunnen stereotype gedragsveranderingen die optreden tijdens de aanvallen de belangrijkste aanwijzing zijn voor de diagnose epilepsie.

### Referenties

- Penfield W (1954) *Epilepsy and the Functional Anatomy of the Human Brain*. Little, Brown and Company, Boston, p. 531.
- Wieser HG, Swartz BE, Delgado-Escueta AV et al. (1992) Differentiating Frontal Lobe Seizures from Temporal Lobe Seizures. *Avances in Neurology*, Vol. 57, 267-285.

Door: Francesca Snoeijen-Schouvenaars<sup>1</sup> (schouvenaarsf@kempenhaeghe.nl), Jans van Ool<sup>1</sup>, Francis Tan<sup>1</sup>, Emmeke Wammes-van der Heijden<sup>1</sup>, Jurgen Schelhaas<sup>1</sup>, Marian Majoie<sup>1,2</sup> <sup>1</sup>Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Centrum voor Epilepsie Woonzorg, Heeze, <sup>2</sup>School for Mental Health and Neuroscience en School of Health Professions Education, Maastricht Universitair Medisch Centrum, Maastricht

# Perampanel bij patiënten met een verstandelijke beperking

De initiële registratiestudies van perampanel zijn inmiddels opgevolgd door ‘klinische’ studies die in essentie de registratiestudies lijken te bevestigen. Het aantal studies bij patiënten met een verstandelijke beperking is beperkt. In deze studie wordt het effect van perampanel bij patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking onderzocht, waarbij ook aandacht is voor het optreden van somatische en gedragsmatige bijwerkingen.

Perampanel (PMP), een AMPA receptor antagonist, is in 2012 geregistreerd als *add-on* behandeling bij lokalisatiegebonden epilepsie, en vanaf 2015 ook voor primaire gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen bij patiënten met een idiopathische gegeneraliseerde epilepsie. Op basis van PMP-registratiestudies lijkt er sprake te zijn van een

effectiviteit (>50% aanvalsreductie) van ongeveer 30-35% (French et al., 2013; Krauss et al., 2012) en een relatief mild bijwerkingenprofiel. Na de registratiestudies zijn er klinische studies gepubliceerd die de effectiviteit en veiligheid van PMP bevestigen. Onderzoek naar het effect van PMP bij patiënten met een verstandelijke beperking is

Kenmerken	Waarden
Man	66.1%
Gemiddelde leeftijd (SD); Kinderen (< 18 jaren) Volwassenen (>18 jaren)	27.4 jaar (17.2); range 3.2–66.8 32.3% 67.7%
Niveau van VB Zwakbegaafd Licht Matig Ernstig Zeer ernstig	4.8% 43.5% 16.1% 25.8% 9.7%
Gemiddelde leeftijd epilepsiedebuut (SD)	6.0 jaar (6.1); range 0–26
Epilepsiesyndroom Gelokaliseerd Gegeneraliseerd	74.2% 25.8%
Gebruik AE in verleden (SD)	3.8 (2.9); range 0–11
Gemiddeld aantal AE naast gebruik PMP (SD) 1 AE 2 AE 3+ AE	3.0 (1.0); range 1–6 6.5% 22.6% 70.9%
Duur van PMP behandeling <3 maanden 3 – 5.9 maanden ≥6 maanden	6 – 365 dagen 12.9% 19.4% 67.7%

Tabel 1 Demografische en klinische kenmerken van patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking (N=62).  
SD=standaarddeviatie; AE=anti-epileptica; VB=verstandelijke beperking; PMP=perampanel.

echter beperkt, terwijl epilepsie juist in deze groep vaak voorkomt en er frequent sprake is van een ernstige vorm van therapieresistentie. Daarnaast zijn dergelijke patiënten kwetsbaar en bestaat het risico dat bijwerkingen onvoldoende worden herkend door een andere presentatie van klachten, bijkomende polyfarmacie en co-morbiditeit.

### De studie

De patiënten met zowel epilepsie als een verstandelijke beperking die werden geïncludeerd, werden in de periode van midden 2014 tot begin 2016 in Kempenhaeghe behandeld met PMP. Middels een retrospectieve dossierstudie werden demografische gegevens, mate van verstandelijke beperking, epilepsiesyndroom, debuutleeftijd en medicatiegebruik geïnventariseerd. Deze gegevens zijn vermeld in tabel 1. Er werden 62 patiënten geïncludeerd, die allen

delijke beperking. Geen enkele patiënt werd aanvalsvrij. De retentietijd was meer dan drie maanden bij 87.1% en meer dan zes maanden bij 67.7% van de patiënten. De redenen voor het staken van PMP waren gebrek aan effectiviteit (14.8%), bijwerkingen (44.4%) of een combinatie van beide (40.7%). Er was sprake van een toename in aanvalsfrequentie bij 24.2% van de patiënten. Voor 81.3% van deze patiënten werd toediening van PMP gestaakt.

### Bijwerkingen

Zesendertig van de 62 patiënten die werden geïncludeerd (58.1%) hadden bijwerkingen (tabel 2), voornamelijk tijdens de eerste drie maanden (80,6%). Het optreden van bijwerkingen was niet gerelateerd aan de maximale PMP-dosering, leeftijd, mate van verstandelijke beperking, epilepsiesyndroom of aanvalsafname. Bij 24.2%

	Follow-up		
	3 maanden	6 maanden	12 maanden
Somatische bijwerkingen			
Vermoeidheid en/of slaapproblemen	14/62	6/54	1/25
Instabiliteit en/of motorische problemen	7/62	4/54	0/25
Gastro-intestinale problemen	7/62	5/54	0/25
Urinewegproblemen	1/62	0/54	0/25
Koorts	1/62	0/54	1/25
Sufheid	0/62	0/54	1/25
Bijwerkingen op stemming en gedrag			
Agressief gedrag	7/62	3/54	2/32
Geagiteerd gedrag	7/62	2/54	1/25
Disruptief gedrag	8/62	1/54	0/25
Angst	2/62	0/54	0/25
Stemmingsklachten	6/62	2/54	1/25
Verwardheid	0/62	2/54	0/25

Tabel 2 Bijwerkingen van PMP vastgesteld na 3, 6 en 12 maanden gebruik van dit middel.

een follow-up na 3, 6 en 12 maanden hadden, waarbij de volgende gegevens werden geregistreerd: de PMP-dosering, de duur van de behandeling, de reden om te stoppen met de behandeling, de aanvalsfrequentie en bijwerkingen. De evaluatie van de aanvalsfrequentie is gebaseerd op kwalitatieve aantekeningen van de behandelende neuroloog: een afname, toename of geen verandering in aanvalsfrequentie.

### Effect van de behandeling

De aanvalsfrequentie nam tijdens de eerste drie maanden af bij 53.2% van de patiënten. Bij deze patiënten was de gemiddelde dosering PMP significant hoger dan bij patiënten zonder aanvalsreductie. De afname was niet gerelateerd aan het epilepsiesyndroom of de mate van verstan-

delijke beperking. Er was sprake van een afname van de aanvalsfrequentie zonder dat deze patiënten bijwerkingen ervoeren. 45% van de patiënten had last van somatische bijwerkingen, waarbij vermoeidheid/slaapproblemen, coördinatiestoornissen en maag- of darmklachten het meest voorkwamen. Bijwerkingen op het gebied van stemming en gedrag werden waargenomen bij 40.3% van de patiënten en betroffen voornamelijk agressie, agitatie, storend gedrag en stemmingsklachten. Bij 30,6% was sprake van pre-existente gedragsproblemen. Bij hen werden gedragsmatige bijwerkingen echter niet vaker gezien dan bij de overige patiënten.

### Discussie

Bij ruim 50% van de patiënten met epilepsie en een ver-

standelijke beperking die PMP gebruikten nam het aantal epileptische aanvallen af. Dit percentage komt overeen met het resultaat bij patiënten zonder verstandelijke beperking (French et al., 2013; Krauss et al., 2012), maar is lager dan het resultaat van een (subgroep)analyse bij patiënten met leerstoornissen (Shah et al., 2016). Ten opzichte van deze subgroep ligt het continueren van PMP na zes maanden lager, maar is het percentage met aanvalsvrijheid vergelijkbaar (0% versus minder dan 3% (Shah et al., 2016)). Bijwerkingen werden gevonden bij bijna 60% van de patiënten, hetgeen in overeenstemming is met eerdere studies bij zowel patiënten met leerstoornissen als zonder een verstandelijke beperking (Shah et al., 2016). Gedragmatige bijwerkingen werden in onze studie wel vaker gerapporteerd dan in de eerder genoemde studies (40% versus 30%). Verder bleek dat het optreden van bijwerkingen vaker reden was tot het staken van PMP dan een gebrek aan effectiviteit.

### Conclusies

Het gebruik van PMP kan leiden tot aanvalsreductie zonder bijwerkingen bij ongeveer een kwart van de patiënten met epilepsie en een verstandelijke beperking. Daar somatische en neuropsychiatrische bijwerkingen de belangrijkste redenen voor het staken van PMP-gebruik zijn, is het

aan te bevelen dat de behandeling multidisciplinair opgevolgd wordt. Aangezien patiënten met pre-existente gedragsproblemen niet vaker geconfronteerd worden met bijwerkingen, hoeven zij niet bij voorbaat uitgesloten te worden van behandeling met PMP.

De auteurs bedanken Sarah Franck voor haar bijdrage aan de dataverzameling.

### Referenties

- French JA, Krauss GL, Steinhoff BJ et al. (2013) Evaluation of adjunctive perampanel in patients with refractory partial-onset seizures: results of randomized global phase III study 305. *Epilepsia Jan;54(1):117-25*.
- Krauss GL, Serratos JM, Villanueva V et al. (2012) Randomized phase III study 306: adjunctive perampanel for refractory partial-onset seizures. *Neurology May 1;78(18):1408-15*.
- Shah E, Reuber M, Goulding P et al. (2016) Clinical experience with adjunctive perampanel in adult patients with uncontrolled epilepsy: A UK and Ireland multicentre study. *Seizure Jan;34:1-5*.

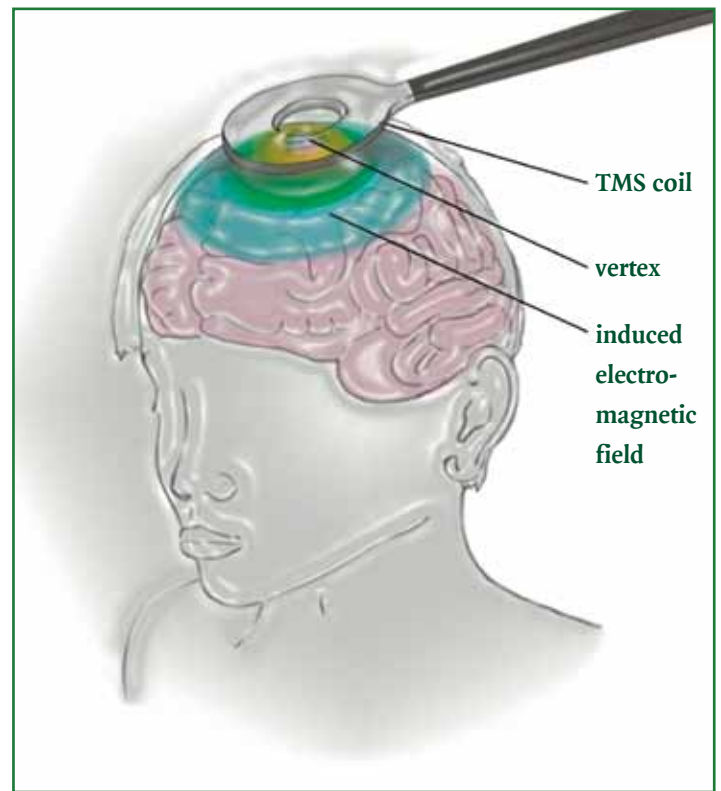
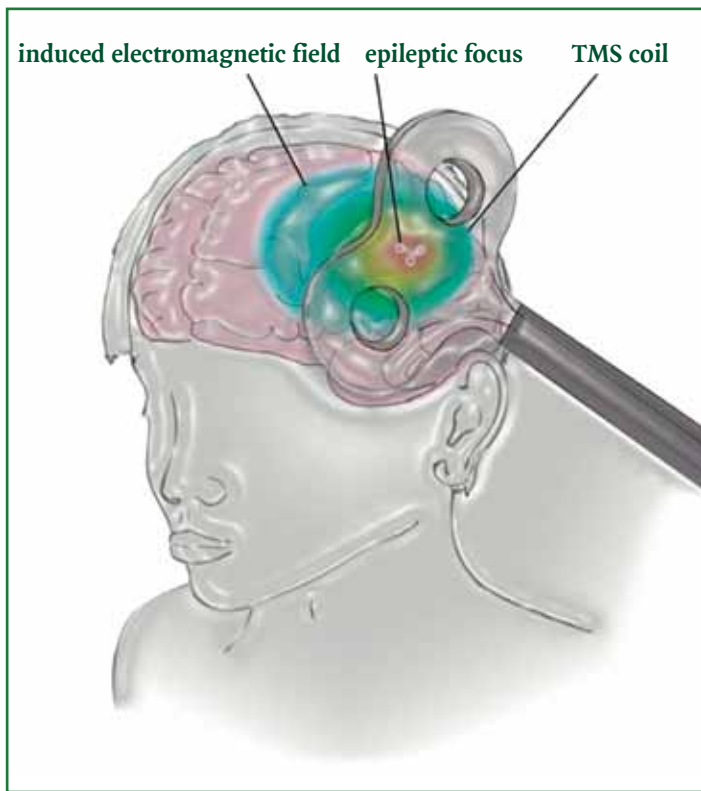
Door: Sofie Carrette<sup>1</sup> (sofie.carrette@ugent.be), Kristl Vonck<sup>1</sup>, Paul Boon<sup>1,2</sup> <sup>1</sup>Universitair Ziekenhuis Gent, neurologie, Gent, België, <sup>2</sup>Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe, Heeze, Nederland

# De effecten van transcraniële magnetische stimulatie

Door middel van transcraniële magnetische stimulatie worden de hersenen op een niet-invasieve wijze gemoduleerd als gevolg van elektromagnetische inductie. Alleen de oppervlakkige neuronen gelegen onder de stimulatiespoel worden rechtstreeks geactiveerd, maar het bereik van deze vorm van stimulatie is uitgebreider. In deze bijdrage worden de netwerkeffecten en hun relatie met een mogelijk klinisch effect besproken.

Transcraniële magnetische stimulatie (TMS) is een techniek die werd ontwikkeld met als doel de hersenen op een niet-invasieve manier te activeren (Barker et al., 1985). Op basis van elektromagnetische inductie wekt een kortdurende elektrische stroom, die door een spoel wordt gestuurd, een tijdelijk magnetisch veld op, loodrecht op de richting van de stroom. De snelle verandering in dit magnetisch veld wekt ter hoogte van de geleidende corticale zenuwcellen een secundaire stroom op, evenwijdig maar in tegengestelde richting aan de stroom door de spoel. Met

andere woorden: het magnetisch veld fungeert als een soort 'Trojaans paard'. De hersenen worden elektrisch gestimuleerd, maar zonder de nadelen van elektrische stimulatie: het magnetisch veld wordt niet beïnvloed door de schedel, er treedt nauwelijks shunting op van de stroom naar andere regio's en de activatie van pijnvezels in de huid is minimaal. Door het snelle verval van de magnetische veldsterkte met een toenemende afstand is directe activatie van neuronen beperkt tot het corticale oppervlak gelegen onder de spoel. Toch is het bereik van TMS omvangrijker, met indirecte



Figuur 1 TMS ter hoogte van de vertex (links) met een niet-focale ronde spoel of ter hoogte van een oppervlakkige neocorticale focus (rechts) met een focale figuur-8 spoel, met afbeelding van het geïnduceerde elektromagnetische veld (kleurcode 'rood' naar 'blauw' als weergave voor de intensiteit van het elektromagnetisch veld).

activatie van hersengebieden als gevolg van structurele of functionele connectiviteit van hersengebieden.

### Neuromodulatie

TMS is een unieke techniek om in vivo in het menselijk brein corticale prikkelbaarheid, plasticiteit en functionele connectiviteit te bestuderen, zowel in gezonde hersenen als bij bepaalde aandoeningen. De stroom, opgewekt door een enkelvoudige puls, heeft een actiepotentiaal tot gevolg in een populatie corticale neuronen. Deze actiepotentiaal kan zich vervolgens uitbreiden over verschillende synapsen en zo bijvoorbeeld aanleiding geven tot een objectieerbare spierrespons in de overeenkomstige ledemaat. Wanneer een reeks pulsen met een welbepaalde frequentie of een welbepaald patroon in een zogenaamde stimulatietrein wordt toegediend, worden de betrokken neuronen niet enkel geactiveerd, maar wordt hun activiteit gemoduleerd gedurende een periode die langer aanhoudt dan de stimulatietrein zelf. Het exacte neuromodulatoire mechanisme van dergelijke repetitieve TMS of rTMS is nog niet opgehelderd, maar zou op bepaalde vlakken gelijknissen vertonen met de inductie van synaptische plasticiteit op basis van *long-term potentiation* (LTP) en *long-term depression* (LTD). Inderdaad geeft een hoogfrequente stimulatietrein (>5Hz) in het merendeel van de studies aanleiding tot een toename van de neuronale prikkelbaarheid, daar waar een laagfrequente stimulatietrein ( $\leq 1$ Hz) veelal een onderdrukkend

effect heeft op de prikkelbaarheid. Door rTMS worden niet alleen populaties neuronen direct onder de stimulatiespoel geactiveerd, maar als gevolg van structurele dan wel functionele connectiviteit worden ook verder weg gelegen hersengebieden geactiveerd. Bij aandoeningen die gunstig reageren op een behandeling met rTMS is het vermoedelijk vooral dit netwerkeffect dat bijdraagt tot het therapeutisch effect.

### Behandeling van epilepsie

De onderliggende pathofysiologie van epilepsie, die wordt gekenmerkt door corticale hyperexcitabiliteit en verstoorde neuronale netwerken en connectiviteit, lijkt in theorie een therapeutisch aangrijpingspunt voor het veronderstelde werkingsmechanisme van rTMS. Er werden verschillende klinische studies gepubliceerd, waarbij enerzijds een oppervlakkige neocorticale epileptogene focus werd behandeld met een focale figuur-8 spoel of waarbij in geval van multifocale of gegeneraliseerde epilepsie rTMS werd toegediend met een minder focale ronde spoel boven de vertex (figuur 1).

De resultaten van de gepubliceerde studies zijn uiteenlopend: van negatieve resultaten tot aanvalsreductie die tot acht weken aanhoudt (Carrette et al., 2016). De studies betreffen voornamelijk open label studies en bespreking van cases en een zestal gerandomiseerde studies met een



beperkt aantal inclusies. De uitkomsten zijn niet eenduidig: focale stimulatie van een oppervlakkig letsel (Hsu et al., 2011) geeft een goed resultaat, maar in een recente Cochrane review werd omwille van de sterke heterogeniteit tussen studies een meta-analyse voor het aanvalsreducerend effect onmogelijk geacht met als conclusie dat tot op heden geen uitspraak kan worden gedaan over de plaats van rTMS in de behandeling van epilepsie (Chen et al., 2016). Wel kan worden geconcludeerd dat rTMS een veilige behandeling zonder noemenswaardige bijwerkingen is, zelfs in een populatie met een verhoogd risico op uitlokken van epileptische aanvallen en dat er een redelijke evidentie bestaat voor een reducerend effect van epileptiforme afwijkingen op het EEG.

### Netwerkmodulatie bij epilepsie

Meer en meer wordt aanvaard dat epilepsie een netwerk-aandoening is die meer omvat dan louter de epileptogene zone. Dit blijkt niet alleen uit neurofysiologisch onderzoek, maar ook uit de co-existentie van cognitieve en psychiatrische problematiek, een vaak onderschat probleem in de epilepsiepopulatie met een belangrijke impact op levenskwaliteit (Kanner et al., 2016). Deze problematiek is multifactorieel, ten dele medicamenteus geïnduceerd en afhankelijk van de onderliggende etiologie van de epilepsie, maar vermoedelijk mede negatief beïnvloed door aberrante netwerkconnectiviteit bij epilepsie.

In geval van rTMS voor de behandeling van epilepsie werd slechts in enkele studies naar het effect op cognitie, psychologisch functioneren en/of levenskwaliteit gekeken. Bij wijze van veiligheidsparameter vond Fregni et al. (2006) geen nadelig effect van rTMS op de cognitieve functies, maar wel een verbetering in de uitvoering van de Stroop test, de reactiesnelheid van de rechterhand en het subjectieve sociale functioneren (Fregni et al., 2006). In de gerandomiseerde studie van Sun et al. (2012) werd de Symptom Checklist-90 (SCL-90) afgenomen voorafgaand aan en volgend op de behandeling met rTMS. Er werd uitsluitend in de actief behandelde groep een verbetering in meerdere psychologische subdomeinen gevonden. Tot slot werd in de meest recente cross-over studie van Seynaeve et al. (2016) een Quality Of Life In Epilepsy-31 (QOLIE-31) schaal afgenomen bij begin van de studie en vervolgens na elke behandelingsconditie (figuur-8 spoel, ronde spoel, sham-stimulatie), waarbij een verbetering ten opzichte van de baseline score werd gevonden in drie van de vijf patiënten na behandeling met de figuur-8 spoel, in drie van de zes na behandeling met de ronde spoel en in slechts één van de vijf na sham-stimulatie, wederom wijzend op een stimulatie-specifieke verbetering in psychologisch functioneren (Seynaeve et al., 2016). In de studie van Sun et al. en Seynaeve et al. traden de gunstige 'neveneffecten' op psy-

chologisch vlak overigens onafhankelijk van aanvalsreductie op.

De cognitieve verbetering werd door Fregni et al. (2006) toegeschreven aan de cognitieve voordelen van een gedaalde aanvalsactiviteit, al is een direct effect van rTMS op cognitie door middel van netwerkmodulatie niet uitgesloten. Om dit nader uit te zoeken zijn klinische studies naar het onderliggende werkingsmechanisme noodzakelijk. De ontwikkeling van technieken zoals gecombineerde TMS en functionele MRI en TMS en EEG maken het mogelijk om in vivo de onderliggende neuromodulatoire mechanismen in kaart te brengen, met de mogelijkheid om een relatie te leggen met het klinisch effect voor de behandelde patiënt. Een dergelijke studie is momenteel lopende, waarbij de veiligheid, klinische effecten en onderliggende mechanismen van een rTMS behandelingsprotocol worden onderzocht. Hierbij wordt zowel gekeken naar modulatie van lokale excitabiliteit ter hoogte van de plaats van stimulatie, als naar meer wijdverspreide netwerkeffecten door middel van resting-state functionele connectiviteitsanalyse.

### Besluit

Op basis van de huidige bevindingen blijft verder onderzoek naar het anti-epileptisch effect van rTMS geïndiceerd. Een betere kennis over het werkingsmechanisme van rTMS zal een meer gerichte behandeling mogelijk maken met als gevolg een optimaal beoogd effect, zowel anti-epileptisch als op het vlak van cognitie, psychologisch functioneren en levenskwaliteit.

### Referenties

- Barker AT, Jalinous R, Freeston IL (1985) Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet* 1(8437): 1106-1107.
- Carrette S, Boon P, Dekeyser C, Klooster DC et al. (2016) Repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory epilepsy. *Expert Rev Neurother* 16(9): 1093-1110.
- Chen R, Spencer DC, Weston J, Nolan SJ (2016) Transcranial magnetic stimulation for the treatment of epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev*(8): CD011025.
- Fregni F, Otachi PT, Do Valle A, Boggio PS et al. (2006) A randomized clinical trial of repetitive transcranial magnetic stimulation in patients with refractory epilepsy. *Ann Neurol* 60(4): 447-455.
- Hsu WY, Cheng CH, Lin MW, Shih YH et al. (2011) Antiepileptic effects of low frequency repetitive transcranial magnetic stimulation: A meta-analysis. *Epilepsy Res* 96(3): 231-240.
- Kanner AM (2016) Management of psychiatric and neurological comorbidities in epilepsy. *Nat Rev Neurol* 12(2): 106-116.

Seynaeve L, Devroye A, Dupont P, Van Paesschen W (2016) Randomized crossover sham-controlled clinical trial of targeted low-frequency transcranial magnetic stimulation comparing a figure-8 and a round coil to treat refractory neocortical epilepsy. *Epilepsia* 57(1): 141-150.

Sun W, Mao W, Meng X, Wang D et al (2012) Low-frequency repetitive transcranial magnetic stimulation for the treatment of refractory partial epilepsy: a controlled clinical study. *Epilepsia* 53(10): 1782-1789.

Door: Mariëlle Vlooswijk (m.vlooswijk@mumc.nl), neurologie, Rob Rouhl, neurologie en Dominique IJff, neuropsychologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Heeze/Maastricht

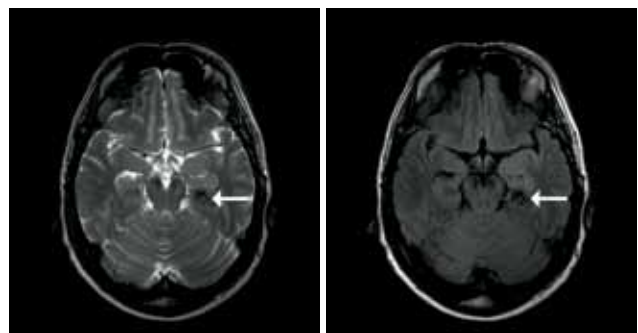
# Epilepsie en cognitie: meer aandacht voor epilepsie als netwerkaandoening

In het nieuwe voorstel voor classificatie van epilepsiesyndromen ligt de nadruk op het concept van epilepsie als netwerkaandoening. Epilepsie kan bijdragen aan het ontwikkelen van cognitieve stoornissen. In deze bijdrage wordt aan de hand van een casus de wisselwerking tussen epilepsie en cognitie als netwerkaandoening in het bredere perspectief van de nieuwe syndroomclassificatie geplaatst.

## Casus

Een man van 53 jaar heeft sinds twee jaar gedurende hooguit een minuut momenten van *speech arrest*. Aanvullend onderzoek in het kader van TIA-analyse (CT-cerebrum, duplex, ECG) toont geen afwijkingen. De klachten worden geduid als behorende bij bestaande spanningen. Twee jaar later gaat hij op advies van een collega opnieuw naar de neuroloog. Herhaling van diagnostiek toont een klein cavernoom links mesiotemporaal op de MRI-cerebrum (figuur 1). Het EEG na slaapdeprivatie toont uitsluitend in slaap epileptiforme afwijkingen links frontaal en fronto-temporaal beiderzijds. De aanvallen worden geduid als epileptisch; patiënt wenst geen medicatie. Een jaar later is de aanvalsfrequentie nog steeds laag - hooguit vier aanvallen per jaar - maar toch zijn er problemen: patiënt is erg vermoeid en klaagt over vergeetachtigheid en een slechtere concentratie. Verder is hij bang voor aanvallen en heeft hij vermijdingsgedrag waarvoor hij psychologische hulp heeft gezocht. Weer een jaar later persisteren de geheugenstoornissen en is hij bang voor dementie. Een 24-uurs EEG toont in 1-10% van de slaap epileptiforme afwijkingen links temporaal. Het resultaat van uitgebreid neuropsychologisch onderzoek (NPO) toont fluctuaties in geheugen, tempo en volgehouden aandacht: 's ochtends presteert hij veel minder dan verwacht mag worden op basis van zijn premorbide opleidingsniveau (HBO), maar 's middags zijn er geen afwijkingen. Vanwege de relatie

tussen de epileptiforme afwijkingen in slaap en de cognitieve prestaties wordt een epileptische origine waarschijnlijk geacht. Er wordt gestart met lamotrigine vooral ook met als doel de cognitieve klachten te verminderen. Een jaar later zijn er geen aanvallen meer en is het EEG verbeterd (epileptiforme afwijkingen in <1% van de slaap). Herhaling van het NPO toont nu geen afwijkingen en voor zover het vergeleken kan worden met het eerdere elders verrichte NPO is er een lichte verbetering op een auditieve geheugentaak. Patiënt voelt zich ook beter dan voorheen.



Figuur 1 FLAIR-opname toont laesie links mesiotemporaal met centraal hyperintens aspect en een hypointense rand (links) en susceptibiliteitsartefacten op de gradiënt-echo serie (rechts).

## De nieuwe epilepsieclassificatie en cognitie

De commissie voor classificatie en terminologie van de ILAE heeft tussen 2005-2009 een voorstel gedaan voor

een nieuwe benadering bij het classificeren van epilepsie-syndromen (figuur 2) (Scheffer et al., 2016). Een belangrijk aspect is dat epilepsie en de oorzaken georganiseerd kunnen worden in verschillende dimensies of volgens verschillende kenmerken. De voorgestelde classificatie is meer beschrijvend van karakter dan de voorgaande. De scheidslijn tussen ‘focale’ en ‘gegeneraliseerde’ vormen van epilepsie is enigszins vervaagd en het concept van een aandoening van hersennetwerken heeft meer aandacht gekregen. Focale aanvallen zijn aanvallen die in één hemisfeer beginnen, gegeneraliseerde aanvallen beginnen in en spreiden snel naar netwerken in beide hemisferen. Dit netwerkconcept is van belang bij het interpreteren van bijkomende cognitieve stoornissen. Immers, als epilepsie een netwerk-aandoening is, zijn de bijkomende cognitieve stoornissen waarschijnlijk geen secundair effect van de epilepsie maar een onvermijdelijke co-morbiditeit bij epilepsie.

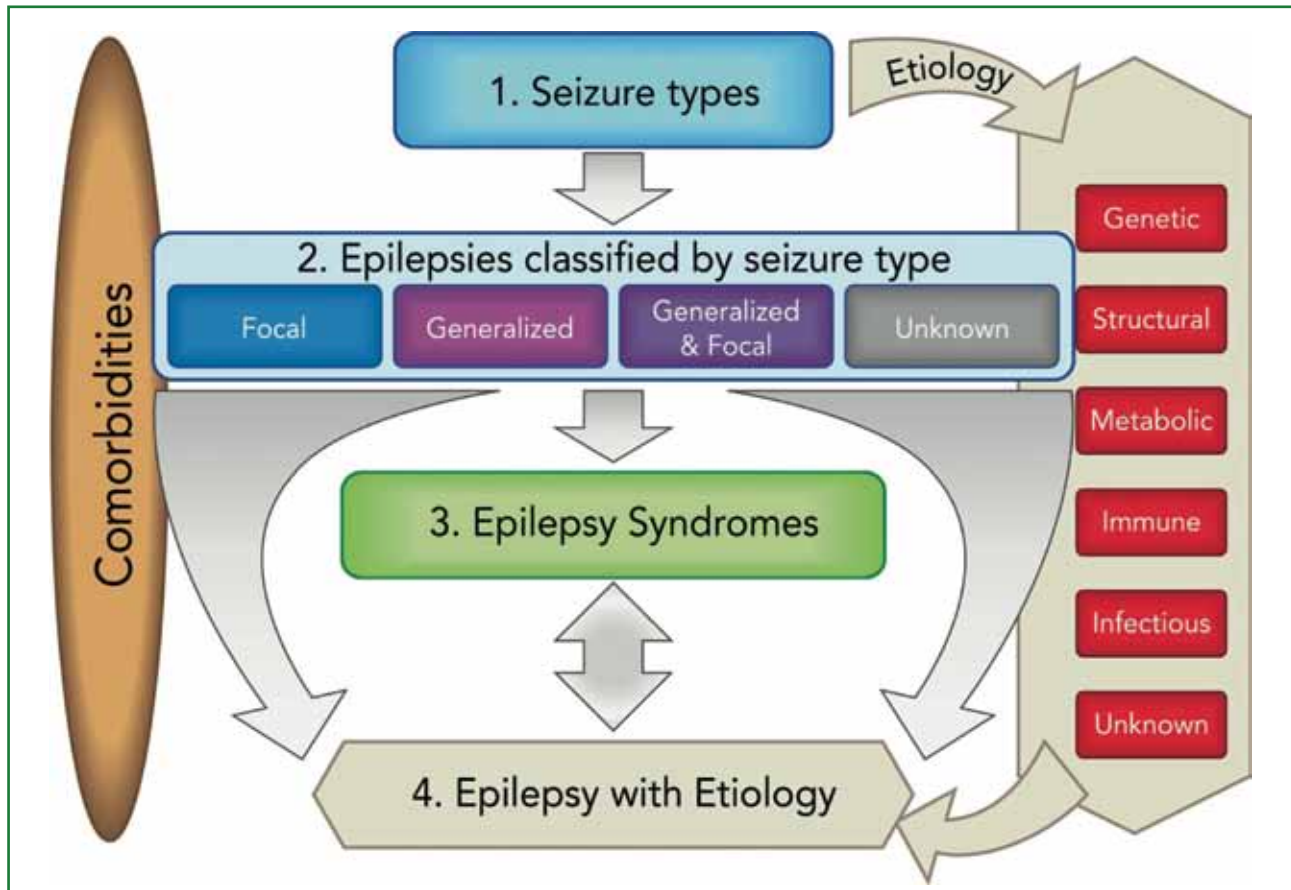
De mate waarin cognitieve stoornissen optreden bij epilepsie, de betrokkenheid van verschillende cognitieve domeinen en de timing van het optreden van de stoornissen (vóór, gelijktijdig met of ná de onset van epilepsie) zouden belangrijke informatie kunnen geven over het epilepsiesyndroom en in sommige gevallen richting kunnen geven bij het zoeken naar een oorzaak. Het is een goede zaak dat er een pij-

ler voor co-morbiditeit op het vlak van cognitie, gedrag en psychiatrische aandoeningen is opgenomen in de nieuwe classificatie. Dit zal moeten leiden tot een betere link tussen cognitieve en gedragsfenotypes enerzijds en neurologische fenotypes anderzijds. Uiteindelijk is de hoop dat betere inzichten in deze fenotypes resulteren in meer specifieke diagnoses, behandelopties en risico-inschatting voor cognitieve stoornissen en psychiatrische aandoeningen zoals depressie en suïcidaliteit (Wilson & Baxendale, 2014).

### Epileptische activiteit en cognitie

Tijdens een epileptische aanval kunnen er cognitieve stoornissen optreden, waarbij ook een stoornis in het bewustzijn een rol kan spelen. Waar er traditioneel een onderscheid tussen eenvoudig partiële en complex-partiële aanvallen werd gemaakt, is dit in de laatste aanvalsclassificatie verlaten (Berg et al., 2010). Het wordt aanbevolen om meer algemene en beschrijvende termen te gebruiken, zoals ‘dyscognitieve’ kenmerken.

Interictale epileptiforme afwijkingen (*interictal epileptic discharges*, IED’s) zijn niet opgenomen in de classificatie. Echter, IED’s moeten beschouwd worden als afwijkingen op het continuüm van interictale en kortdurende subklinische ontladingen tot klinisch evidente aanvallen waarbij



Figuur 2 Raamwerk voor epilepsie classificatie; overgenomen van Scheffer et al. (2016).

de cognitieve stoornissen kunnen variëren. Zo is het met gelijktijdig uitgevoerd NPO en EEG-onderzoek aangetoond dat IED's kunnen leiden tot voorbijgaande stoornissen in aandacht, geheugen en verwerkingssnelheid (Nicolai et al., 2012).

Er zijn twee hypothesen over de netwerkverstoring als gevolg van IED's die elkaar mogelijk aanvullen. Enerzijds lijken IED's specifieke cognitieve netwerken te verstoren. Zo bleken IED's in de hippocampus contralateraal van het epileptisch focus tot *retrieval* problemen te leiden bij patiënten die tijdens hun diepteregistratie geheugentesten ondergingen (Kleen et al., 2013). Anderzijds blijkt ook het zogenaamde *default mode network* - een netwerk dat vooral actief is in rust en waarin activiteit juist onderdrukt wordt tijdens taakgericht gedrag - beïnvloedbaar door IED's. Dit netwerk is van belang voor een groot aantal cognitieve functies die plaatsvinden in rust en blijkt gedeactiveerd te worden bij het optreden van IED's (Fahoum et al., 2013).

### Chronische cognitieve stoornissen en epilepsie

Onafhankelijk van het optreden van IED's kunnen bij patiënten met epilepsie blijvende cognitieve stoornissen optreden. Bij mensen met temporaalkwabepilepsie - de groep die van oudsher het meest intensief is onderzocht in het kader van epilepsiechirurgietrajecten - is hierover veel bekend. Temporaalkwabepilepsie vormt een goed model voor een focale epilepsie met uitgebreide beïnvloeding van hersennetwerken. Het traditionele model dat een rechtszijdig focus tot visuele geheugenstoornissen leidt en een linkszijdig focus tot verbale geheugenstoornissen, gaat in het merendeel van de patiënten niet op, maar als dergelijke stoornissen optreden blijkt de specificiteit van lateralisatie wel hoog (Bonelli et al., 2010). In de meeste gevallen zijn de cognitieve stoornissen echter niet beperkt tot het domein van het geheugen, maar omvatten deze ook de executieve functies.

Met beeldvorming van structurele en functionele netwerken is al uitgebreid aangetoond dat temporaalkwabepilepsie - maar ook andere vormen van focale epilepsie - netwerkaandoeningen zijn. Daarbij zijn meestal de netwerkparameters in de buurt van de epileptogene zone het meest uitgesproken gestoord, maar kunnen de afwijkingen zich tot ver buiten de epileptogene zone bevinden. Deze afwijkingen op afstand zijn mogelijk het gevolg van de excitotoxiciteit van aanvallen die van invloed zijn op de hersenontwikkeling of van ontstekingsprocessen (Dinkelacker et al., 2016). Sommige studies hebben daarbij ook een verband met cognitieve stoornissen aangetoond, maar vrijwel altijd op groepsniveau. Het is nog lastig om voor de individuele patiënt een direct verband te leggen tussen afwijkende netwerkparameters en cognitieve stoornissen.

### Conclusies

Het nieuwe voorstel voor classificatie van epilepsiesyndromen hecht minder waarde aan de locatie van het epileptisch focus en heeft meer oog voor het concept van epilepsie als netwerkaandoening. Epileptische ontladingen kunnen een directe invloed hebben op het cognitief functioneren - zelfs in de afwezigheid van klinische aanvallen. Indirect kunnen epileptische ontladingen de cognitie beïnvloeden door invloed op hersennetwerken, niet alleen in de buurt van de epileptogene zone, maar ook wijder verspreid in het brein. Voor de individuele patiënt hebben cognitieve stoornissen soms een grotere impact dan de epileptische aanvallen zelf.

Het model van epilepsie als netwerkaandoening kan helpen bij het verklaren van het ontstaan van cognitieve stoornissen. Daarom zou in uitzonderlijke gevallen, behalve bij bekende epilepsiesyndromen bij kinderen, overwogen kunnen worden om ook de volwassen patiënt met cognitieve problemen en bewezen veelvuldige epileptiforme afwijkingen te behandelen met anti-epileptica.

### Referenties

- Berg AT, Berkovic SF, Brodie MJ et al. (2010) Revised terminology and concepts for organization of seizures and epilepsies: report of the ILAE Commission on Classification and Terminology, 2005-2009. *Epilepsia* 51(4):676-85.
- Bonelli SB, Powell RH, Yogarajah M et al. (2010) Imaging memory in temporal lobe epilepsy: predicting the effects of temporal lobe resection. *Brain* 133(Pt 4):1186-99.
- Dinkelacker V, Dupont S, Samson S (2016). The new approach to classification of focal epilepsies: Epileptic discharge and disconnectivity in relation to cognition. *Epilepsy Behav.* 64(Pt B):322-328.
- Fahoum F, Zelman R, Tyvaert L et al. (2013) Epileptic discharges affect the default mode network - fMRI and intracerebral EEG evidence. *PLoS One*;8:368038.
- Kleen JK, Scott RC, Holmes GL et al. (2013) Hippocampal interictal epileptiform activity disrupts cognition in humans. *Neurology*;81:8-24.
- Nicolai J, Ebus S, Biemans DP et al. (2012) The cognitive effects of interictal epileptiform EEG discharges and short nonconvulsive epileptic seizures. *Epilepsia* 53(6):1051-9.
- Scheffer IE, French J, Hirsch E et al. (2016) Classification of the epilepsies: new concepts for discussion and debate - special report of the ILAE classification task force of the commission for classification and terminology. *Epilepsia Open*, 1(1):37-44, 2016.
- Wilson SJ, Baxendale S (2014) The new approach to classification: rethinking cognition and behavior in epilepsy. *Epilepsy Behav.* 41:307-10.

Door: Paul Eling (p.eling@donders.ru.nl), Donders Center for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit Nijmegen en Willy Renier, emeritus hoogleraar Epileptologie

# De introductie van fenobarbital als anti-epilepticum

In een eerdere bijdrage beschreven we het gebruik van bromide dat in de negentiende eeuw als eerste moderne geneesmiddel tegen epilepsie werd geïntroduceerd. Aan het begin van de twintigste eeuw zien we een kentering en ondervindt bromide een groeiende concurrentie van fenobarbital. Bromide is echter lange tijd populair gebleven en lijkt zelfs weer opnieuw interessant voor behandeling van bepaalde vormen van epilepsie.

De introductie van fenobarbital komt voort uit de ontdekking van de benzeenring door de toen in Europa zeer bekende Duitse scheikundige Friedrich August Kekulé von Stradonitz (1829-1896) (zie voor een uitgebreide beschrijving van de historische achtergrond: Shorvon, 2009).

Adolf von Baeyer (1835-1917) was een onderzoeksassistent van Kekulé. Van 1858 tot 1867 was hij hoogleraar in Gent. Daar werkte hij onder meer aan derivaten van ureumzuur. Uit die onderzoekslijn kwam zijn ontdekking van barbituurzuur voort, dit op de naamdag van de Heilige Barbara,



Friedrich August Kekulé von Stradonitz

waaraan de stof zijn naam dankt. In 1905 kreeg hij de Nobelprijs voor scheikunde, die echter meer te maken had met zijn werk op het gebied van kleurstoffen.

## De ontwikkeling van fenobarbital

Het eerste derivaat van barbituurzuur, barbitone of barbital (di-ethyl-malonylurea) genaamd, werd in 1902 gemaakt door de chemicus Hermann Emil Fischer (1852-1919) en de arts Joseph von Mering (1849-1908). Fischer was een leerling van Von Baeyer en in 1902 werkzaam als hoogleraar scheikunde aan de universiteit van Berlijn. Fischer en Von Mering waren erin geslaagd met een iets andere techniek verwante stoffen te ontwikkelen. Eén daarvan was het derivaat 5-ethyl-45-phenylbarbituurzuur. Het werd aanvankelijk op de markt gebracht als Veronal door de firma Bayer en is vernoemd naar de stad Verona. Er doen meerdere verhalen de ronde waarom Fischer zijn fenobarbital vernoemde naar de stad Verona, zoals dat hij op reis was naar een bijeenkomst in Verona toen hij met enige spoed een verkoopnaam moest bedenken voor fenobarbital. Een andere versie vermeldt dat Von Mering het middel innam tijdens zijn treinreis naar Verona. Twee jaar later werd de naam door de firma Bayer omgezet in het neutralere Luminal.

## Fenobarbital voor behandeling van epilepsie

Aan het begin van de twintigste eeuw ontdekte men de rustgevendende en slaapstimulerende eigenschappen van barbituurzuur. Het Duitse concern Farbwerke Fr Bayer, waaruit later Bayer AG ontstond, wilde medicijnen ontwikkelen die gebaseerd waren op barbituurzuur. Het werd in eerste instantie gezien als een slaapmiddel en in lagere dosering als rustgevend middel of tranquillizer. Rond 1912 werd het product op grote schaal voor dit doel gebruikt.

In februari 1912 gaf Alfred Hauptmann (1881-1949), die toen assistent in de neuropsychiatrie in Freiburg was, het

als rustgevend middel aan zijn onrustige epilepsiepatiënten. Het verhaal gaat dat hij het middel gaf om te zorgen dat de patiënten hem niet uit zijn slaap zouden houden; hij sliep boven hun slaapzaal. Hij merkte dat het ook een effect had op de epilepsieaanvallen. Na een eerste observatie besloot hij het gedrag van patiënten meer systematisch te observeren en te registreren. Hij beschreef zijn observaties in een lang artikel dat verscheen in 1912 (Hauptmann, 1912). Eén van zijn conclusies was dat Luminal geschikt was voor de meer ernstige gevallen van epilepsie, maar ook met lagere doses in minder ernstige gevallen effectief was. Hij had geen schadelijke bijwerkingen opgemerkt. In een vervolgstudie in 1919 bevestigde hij zijn eerdere bevindingen en beweerde hij dat Luminal ook geschikt was bij een status epilepticus (Hauptmann, 1919).

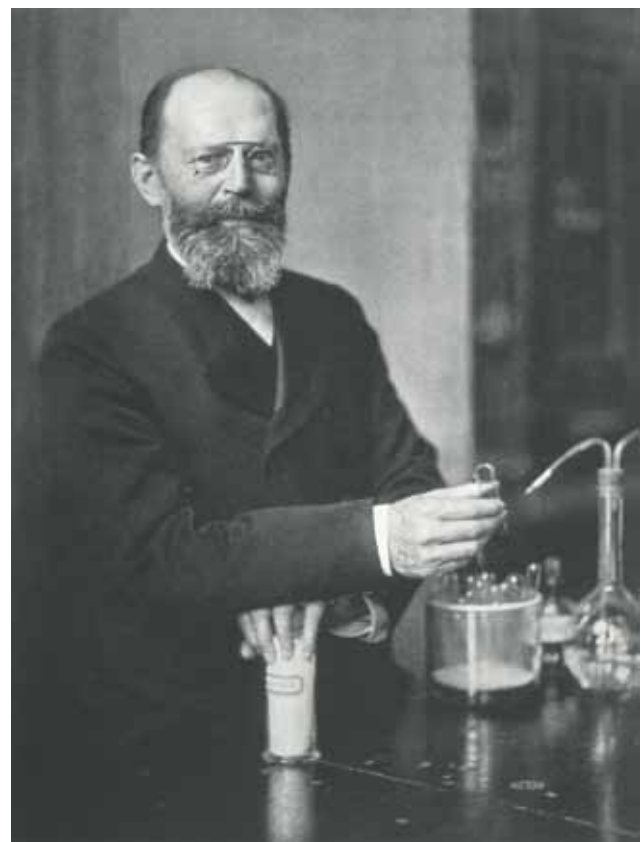
Hauptmann's publicaties verschenen in een Duits tijdschrift dat voor buitenlanders niet gemakkelijk was in te zien. Bovendien was door de Eerste Wereldoorlog de internationale medische communicatie ernstig verstoord. Dat zou kunnen verklaren waarom er geen grote internationale reactie volgde op zijn observaties en aanbevelingen. Bovendien werd zijn onderzoek en zijn ordinariaat wegens zijn Joodse achtergrond door de nazi's stopgezet en verliet hij Duitsland na een kort verblijf in kamp Dachau. Via Zwitserland en Engeland reisde hij door naar Amerika. Zijn belangrijke aandeel in het onderzoek naar anti-epileptica vindt alsnog erkenning in de instelling van



Adolf von Baeyer

de Alfred-Hauptmannprijs voor klinisch en experimenteel onderzoek op het gebied van de epileptologie in 1980 door de Zwitserse Liga tegen Epilepsie.

In de twintiger jaren van de vorige eeuw werd fenobarbital ook in Engeland uitgetoetst in het Queen Square National Hospital. Verscheidene studies in Engeland maakten duidelijk dat fenobarbital effectief was en zelfs beter was dan bromide. Na 1930 nam in Engeland het gebruik van bromide sterk af. Eenzelfde beeld kan men zien in de Verenigde Staten. In Nederland was Louis Muskens minder enthousiast. Muskens (1924) meende dat fenobarbital pas in aanmerking kwam als bromide en borax niet voldeden. Vanaf ongeveer 1950 werd fenobarbital de eerste keus in de meeste gevallen van epilepsie. In België bestond in die periode een zeer verspreid gebruik voor alle vormen van epilepsie



Herman Emil Fischer

van een tweemaal per dag in te nemen combinatie fenobarbital en het intussen ontdekte difantoïne in de vorm van Mathoïne (morgen, ochtend) en Vethoïne (avond). Om de slaapverwekkende bijwerking tegen te gaan werd 50 mg coffeïne aan de Mathoïne toegevoegd.

### Overige indicaties voor fenobarbital

In ontwikkelingslanden wordt fenobarbital nog steeds op grote schaal gebruikt (Dekker, 2002) met vrijwel hetzelfde anti-convulsieve resultaat als de moderne anti-epileptica. Tegenwoordig zijn neonatale convulsies nog een indicatie

om fenobarbital voor te schrijven in verband met het effect op het nog onrijpe levermetabolisme. Het gebruik van het middel is in de westerse landen de laatste jaren sterk afgenomen. Dat heeft deels te maken met bepaalde bijwerkingen



Alfred Hauptmann

van het middel, maar een andere opvallende reden die door Eadie (1997) is genoemd zou het feit zijn dat het middel nu door allerlei kleinere farmaceutische bedrijven gemaakt wordt die niet veel aan marketing doen: 'de voordelen van het middel worden niet meer zo sterk onder de aandacht gebracht'.

### Tot slot

Fenobarbital is zeer goedkoop en de winst is gering, maar het is nog steeds een van de krachtigste anti-convulsieve middelen.

### Referenties

Dekker PA (2002) *Epilepsy: A manual for Medical and Clinical Officers in Africa*. Revised edition.

Geneva: World Health Organization.

Hauptmann A (1912) Luminal bei Epilepsie.

Mnch med Wochenschr 59:1907–1909.

Hauptmann A (1919) Erfahrungen aus der Behandlung der Epilepsie mit Luminal.

Mnch med Wochenschr 46:1319–1321.)

Muskens LJJ (1924) Epilepsie: vergelijkende pathogenese, verschijnselen, behandeling.

Van Rossen, Amsterdam.

Shrovon SD (2009) Drug treatment of epilepsy in the century of the ILAE: The first 50 years, 1909–1958.

Epilepsia, 50(Suppl. 3):69–92.

**M** Nederlandse Liga tegen Epilepsie

## Algemene Ledenvergadering op donderdag 18 mei 2017

Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op 18 mei 2017 ten kantore van het Epilepsiefonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18.30 uur. Wij hopen u op deze jaarvergadering te mogen verwelkomen.

*Anton de Louw, voorzitter Nederlandse Liga tegen Epilepsie*

Voor verdere inlichtingen en aanmelding kunt u mailen naar: [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl). Na aanmelding kunt u desgewenst de stukken van de Algemene Ledenvergadering en een routebeschrijving toegezonden krijgen.

Door: Boudewijn Gunning (bgunning@sein.nl), neurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Eva Brilstra, klinische genetica, Universitair Medisch Centrum Utrecht, Utrecht

# Ernstige vormen van epilepsie op de kinderleeftijd door mutaties in het *KCNT1*-gen

Mutaties in het *KCNT1*-gen kunnen uiteenlopende, doorgaans ernstige epilepsiesyndromen veroorzaken. Clinici, onderzoekers en ouders verenigen zich om de kenmerken van deze syndromen goed in beeld te brengen en om te inventariseren welke behandeling voor de epilepsie van deze patiënten het beste aanslaat.

Het *KCNT1*-gen codeert voor een subunit van een kaliumkanaal dat in de hersenen sterk tot expressie komt. Het kaliumkanaal zorgt in neuronen voor het transport van kalium uit de cel en is daarmee betrokken bij de repolarisatie na een elektrische ontlading. Ziekte-veroorzakende veranderingen van het *KCNT1*-gen zijn gevonden bij kinderen met maligne migrerende focale epilepsie op de vroege kinderleeftijd (MMFSI), bij kinderen met nachtelijke frontaalkwabepilepsie (NFLE) en enkele keren bij kinderen met een witte stof ziekte en een ernstige epilepsie of een vroeg debuterende epileptische encefalopathie (EOEE), waaronder Ohtahara-syndroom en West-syndroom (Lim et al., 2016).

## Casuïstiek

Casus A. Na een goede start ontwikkelde A. hemiconvulsies links die gevolgd werden door een Toddse hemiparese. Daarna kreeg hij aanvallen met een dwangstand van hoofd en ogen, afwisselend naar links en naar rechts, met op het EEG het beeld van een non-convulsieve status epilepticus alternerend in de linker en de rechter hemisfeer. De aanvallen waren niet koortsgevoelig. Een MRI-hersenscan liet geen afwijkingen zien. De diagnose MMFSI werd gesteld. A. ontwikkelde later gegeneraliseerde tonische aanvallen met op het EEG afwijkingen passend bij een multifocale epilepsie. Zijn epilepsie bleef refractair, hij is nu acht jaar oud en zeer ernstig verstandelijk beperkt. Hij vindt enigszins baat bij behandeling met een Nervus Vagus Stimulator (NVS) en fenobarbital, valproaat en levetiracetam. Op de leeftijd van vier jaar is gerichte *KCNT1*-mutatieanalyse ingezet, waarbij een eerder beschreven, pathogene, c.862G>A; p.Gly288Ser mutatie werd aangetoond, die de novo was ontstaan (niet van de ouders geërfd).

Casus B. Met een blanco voorgeschiedenis ontwikkelde B. op de leeftijd van vijf jaar epilepsie in de vorm van nachte-

lijke series gegeneraliseerde tonische en tonisch-clonische aanvallen. Het bijzondere was dat B. deze bewust meemaakte. Bij het debuut heeft hij een tonisch-clonische aanval gehad, gevolgd door een Toddse parese van de rechterarm en rechtszijdige hemi-inattentie. Zijn epilepsie bleef refractair, hij stagneerde in zijn cognitieve ontwikkeling en er was vaak noodmedicatie nodig. De MRI-hersenscan liet geen afwijkingen zien. Een EEG-aanvalsmonitoring toonde aanwijzingen voor een rechtszijdig frontaal focus, maar bevindingen konden ook compatibel zijn met een focus linksachter of een multifocale epilepsie. Een PET en een MEG waren normaal. B. werd afgewezen voor epilepsiechirurgie. Op de leeftijd van elf jaar werd met het focale epilepsiegenenpanel een bekende pathogene mutatie van het *KCNT1*-gen gevonden (de novo): c.2782C>T; p.Arg928Cys. B. is inmiddels dertien jaar oud. Hij heeft een matige verstandelijke beperking en heeft dankzij behandeling met een NVS en met fenytoïne, fenobarbital, carbamazepine, levetiracetam en clobazam een matige aanvalsccontrole.

## Genetica van deze aandoeningen

MMFSI en NFLE zijn genetisch heterogeen, dat wil zeggen dat mutaties in verschillende genen, waaronder *KCNT1*, tot deze epilepsiesyndromen kunnen leiden. Bij MMFSI worden ook mutaties in *SCN2A* en *SCN1A* gezien (Lim et al., 2016). Bij ADNFLE bestaan mutaties in *CHRNA4*, *CHRN2* en *DEPDC5*. Ook een ringchromosoom 20 kan leiden tot NFLE. Voor wat de herhalingskans betreft moet in geval van een de novo *KCNT1*-mutatie met asymptotische ouders rekening worden gehouden met een herhalingskans door somatisch mozaïcisme of kiembaanmozaïcisme bij één van de ouders (Møller et al., 2015). Ook blijkt dezelfde *KCNT1*-mutatie voor te kunnen komen bij MMFSI en bij NFLE, en zowel bij sporadische NFLE als bij familiale (Autosomaal Dominante) NFLE. Binnen families met



ADNFLE hoeft een KCNT1-mutatie niet altijd tot epilepsie te leiden (Lim et al., 2016).

### Overwegingen bij de behandeling

De kaliumkanalen in hersencellen zorgen ervoor dat de membraanlading na een actiepotentiaal terugkeert naar de rusttoestand. Daarmee spelen ze een rol bij epilepsie. Aanvallen kunnen het gevolg zijn van een overmatige ontlasting van hersencellen in de hersenschors. Kinidine, bekend van het effect tegen bepaalde vormen van malaria, wordt in de cardiologie toegepast tegen atriumfibrilleren. Het remt de werking van kaliumkanalen, waaronder KCNT1. Hierdoor vermindert het de prikkelbaarheid van de hartspier. Daarmee vertraagt de hartslag en wordt deze weer regelmatig. Met in vitro onderzoek is aangetoond dat kinidine de door een KCNT1-mutatie teweeggebrachte storing in de kaliumkanalen kan opheffen. Het ligt dan ook voor de hand om kinderen met een door KCNT1 veroorzaakte epilepsie met kinidine te behandelen. Er werden zestien kinderen met MMFSI met kinidine behandeld, waardoor bij negen kinderen de aanvalsfrequentie afnam (Bearden, 2016), terwijl één kind met NFLE er geen baat bij vond (Lim et al., 2016).

Een behandeling met kinidine is niet zonder risico: vanwege de effecten op de kaliumkanalen in het hart zou dat het QT-interval kunnen verlengen, met kans op een hartstilstand. Daarom kan kinidine beter pas worden toegepast bij kinderen met epilepsie op basis van een KCNT1-mutatie als dit kan gebeuren in samenhang met ECG-monitoring van cardiale bijwerkingen. Omdat in relatie tot KCNT1-mutaties hartritme stoornissen zijn beschreven, wordt een consult bij de kindercardioloog geadviseerd. Een patiënt met een KCNT1-mutatie en ADNFLE had in vaak hartritme stoornissen die in de REM-slaap sterk toenamen (Møller et al., 2015). De kenmerken leken te passen bij het Brugada-syndroom, een aandoening met een verhoogde kans op ventrikelfibrilleren en daarmee plotseling hartfalen. De kans op een Brugada-syndroom bij patiënten met epilepsie op basis van een KCNT1-mutatie lijkt klein, maar wanneer afwijkingen worden gevonden, zijn maatregelen mogelijk om ventrikelfibrilleren te voorkomen, soms door implantatie van een Inwendige Cardioverter Defibrillator (ICD).

Het aantal kinderen met epilepsie op basis van een KCNT1-mutatie dat in Nederland wordt behandeld is te klein om conclusies te trekken ten aanzien van anti-epileptica die aanslaan en anti-epileptica die de epilepsie mogelijk doen toenemen. Bij de twee gepresenteerde casussen valt op dat behandeld wordt met anti-epileptica die je vanwege de bijwerkingen liefst zou vermijden (fenobarbital, fenytoïne) en dat (noodgedwongen) sprake is van polyfarmacie. Van

de zes kinderen met epilepsie op basis van een pathogene KCNT1- die bij de auteurs bekend zijn (vijf kinderen met NFLE en één met MMFSI) heeft slechts één kind (NFLE) met medicatie een acceptabele aanvalscntrole en hebben de overige vijf kinderen min of meer baat bij NVS. De in deze bijdrage beschreven jongen met NFLE vond geen baat bij een ketogeen dieet, maar een in de literatuur beschreven meisje met MMFSI wel (Mori et al. 2016).

### Bundelen van krachten

De kans op succes met specifieke anti-epileptica, ketogeen dieet en NVS dient te worden onderzocht in een clinical trial bij grotere groepen kinderen met bovengenoemde syndromen. Hieraan wordt in een samenwerkingsverband van Europese landen, Australië en de Verenigde Staten gewerkt door het instellen van een register van patiënten met epilepsie door een KCNT1-mutatie. De participatie aan dergelijke initiatieven wordt bevorderd doordat ouders de krachten bundelen en informatie uitwisselen via een door hen ingestelde Facebookgroep.

(AD)NFLE = (autosomaal dominante) nachtelijke frontaalkwabepilepsie

EOEE = ernstige epilepsie of een vroeg debuterende epileptische encefalopathie

MMFSI = maligne migrerende focale epilepsie op de vroege kinderleeftijd

### Referenties

- Bearden D (2016) Reply Quinidine therapy in migrating partial seizures of infancy. *Ann Neurol*; 79: 503.
- Møller RS, Heron SE, Larsen LHG et al. (2015) Mutations in KCNT1 cause a spectrum of focal epilepsies. *Epilepsia*; 56(9), e114-20.
- Mori T, Imai K, Oboshi T et al. (2016) Case report: Usefulness of ketogenic diet in a girl with migrating partial seizures in infancy. *Brain & Development*; 38: 601-604.
- Lim CX, Ricos MG, Dibbens LM, Heron SE (2016) KCNT1 mutations in seizure disorders: the phenotypic spectrum and functional effects. *J Med Genet*; 53: 217-225.
- Picard F et al (2014) DEPDC5 mutations in families presenting as autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Neurology* 2014; 82: 2101-2106.

# Epilepsiechirurgie en biomarkers

Op 1 juli 2016 promoveerde Olaf Schijns aan de Universiteit Maastricht op het proefschrift *Epilepsy surgery and biomarkers: from history to molecular imaging*<sup>1</sup>. In hersenweefsel van patiënten met temporaalkwabepilepsie werd onderzocht of de mate van GABA transporter expressie kan functioneren als indicator van de epileptogene laesie. Daarnaast werd in een preklinische studie een radioligand ontwikkeld met als doel GABA-transporters in vivo te visualiseren.

Het identificeren van het gebied van waaruit de aanvallen ontstaan is een voorwaarde voor epilepsiechirurgie. In 32 tot 68% van de patiënten met temporaalkwabepilepsie worden door middel van een MRI-scan grijs-witte stof differentiatie stoornissen (GWDS) in de temporaalkwab gevonden. Gedurende zijn fellowship epilepsiechirurgie<sup>2</sup> heeft Olaf Schijns onderzocht of een amygdalohippocampotomie met een anterieure temporale lobectomie (dus met resectie van de GWDS) tot een betere postoperatieve uitkomst leidt dan een selectieve amygdalohippocampotomie (dus zonder resectie van de GWDS). In beide onderdelen van de studie werden 29 patiënten geïncludeerd met therapieresistente temporaalkwabepilepsie, GWDS (op basis van radiologische en/of histologische diagnose) en hippocampus sclerose (op basis van histologische diagnose). Bij een gemiddelde follow-up van 27 maanden was de aanvalsuitkomst (volgens Engel et al., 1993) niet significant verschillend tussen de twee groepen. Een interessante observatie was verder dat het aantal patiënten waarin de epilepsie voor het tweede levensjaar begon groter was in de GWDS-groep (41%) dan in de groep zonder GWDS (17%;  $p < 0.005$ ). Dit gegeven suggereert dat GWDS eerder een gevolg dan de oorzaak van de aanvallen zijn (Schijns et al., 2011).

## Beeldvorming

Ondanks de sterke ontwikkeling van de techniek van beeldvorming van de hersenen blijven er patiënten met epilepsie, bij wie de epileptogene laesie moeilijk of niet te visualiseren is. Behalve structurele en functionele beeldvorming is het ook mogelijk specifieke eiwitten in vivo aan te tonen. Bij deze zogenaamde moleculaire beeldvorming wordt een radioactief ligand, specifiek voor een receptor of transporter, intraveneus toegediend, waarna middels een PET- of SPECT-scan de hoeveelheid receptor/transporter kan worden gemeten. Zo wordt bijvoorbeeld

[<sup>123</sup>I]FP-CIT, dat aan dopamine transporters bindt, gebruikt voor de diagnose van de ziekte van Parkinson. Om te onderzoeken of GABA transporters (GAT's) een mogelijk doeleiwit zijn om middels een radioligand de epileptogene laesie aan te tonen werd histopathologisch onderzoek gedaan. De expressie van de neuronale GAT-1 en gliale GAT-3 werd gemeten in hippocampus-biopsies van patiënten met temporaalkwabepilepsie. Daarbij werden patiënten met de histopathologische diagnoses milde en ernstige hippocampus sclerose met elkaar vergeleken. Schijns toonde met deze studie aan dat biopsies van patiënten met ernstige hippocampus sclerose worden gekenmerkt door een significante afname van de hoeveelheid GAT's. Daarbij was de GAT-1 afname vooral regionaal (hilus) en de afname van GAT-3 meer diffuus in de sub-regio's van de hippocampus (Schijns et al., 2015).

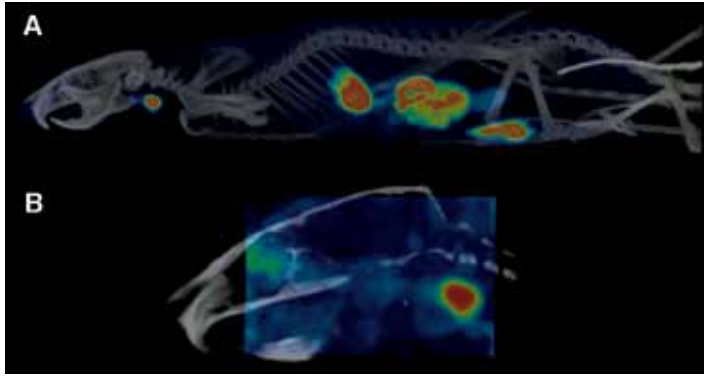
## Ontwikkeling van een biomarker

Tenslotte, omdat er geen radioligand was voor in vivo beeldvorming van GAT's, is getracht een dergelijke stof te ontwikkelen. Het uitgangspunt was hierbij dat tiagabine een geregistreerd geneesmiddel is dat werkt middels specifieke binding aan GAT's (vooral GAT-1). In samenwerking met het radionuclidencentrum van VU Medisch Centrum te Amsterdam werd tiagabine radiochemisch gelabeld met <sup>123</sup>I. Om te onderzoeken of dit radiofarmacoon in staat is de bloed-hersenbarrière te passeren en GAT's in de hersenen kan detecteren heeft Schijns systematisch een bolus [<sup>123</sup>I]iodotiagabine toegediend aan een rat. Vervolgens werden er gedurende vier uur opnamen gemaakt met een ultra-hoge-resolutie SPECT/CT. De studie laat zien dat het [<sup>123</sup>I]iodotiagabine twee dagen na synthese nog altijd meer dan 98% zuiver is. Met dit radioligand kon echter geen signaal in de hersenen worden gedetecteerd (figuur 1). Mogelijk heeft de labeling geleid tot een verandering in de configuratie van de stof, waardoor het

<sup>1</sup> Promotores: Prof. dr. J.J. van Overbeek en prof. dr. H. Clusmann. Co-promotores: Dr. G. Hoogland en dr. M.J.P. van Kroonenburgh.

<sup>2</sup> Direct na de afronding van zijn opleiding tot neurochirurg heeft Olaf Schijns van 2006 tot 2007 een fellowship Epilepsiechirurgie gevolgd op de afdeling Neurochirurgie van het universitair ziekenhuis in Bonn.

niet meer in staat is de bloed-hersenbarrière te passeren (Schijns et al., 2013).



Figuur 1 Gefuseerd SPECT-CT beeld van het hele lichaam (A) en de kop (B) van een rat. Twee uur voor de opname is [<sup>123</sup>I]iodotiagabine (1 ml, 145 MBq; SA>8,000 TBq/mmol) intraveneus toegediend. De beelden zijn de cumulatieve data verzameld door gedurende 1 uur (hele lichaam) en 100 minuten (kop) te scannen (de metingen werden in samenwerking met Professor Beekman van MILabs gedaan).

### Conclusie

Biomarkers zijn meetbare factoren in weefsel en lichaamsvloeistoffen die gebruikt kunnen worden om een ziekteproces te identificeren en te volgen. Het proefschrift van Schijns toont aan dat GWDS in de temporaalkwab als radiologische biomarker temporaalkwabepilepsie kunnen indiceren. Ze lijken echter eerder een gevolg dan de oor-

zaak van epileptische aanvallen te zijn. Tegenwoordig wordt steeds meer gebruik gemaakt van moleculaire markers. De hippocampus van patiënten met temporaalkwabepilepsie en hippocampus sclerose wordt gekenmerkt door een verminderde expressie van GAT's. Een specifieke groep patiënten die profijt zou kunnen hebben van in vivo visualisatie van GAT's zijn patiënten met medicatieresistente, MRI-negatieve temporaalkwabepilepsie. [<sup>123</sup>I]iodotiagabine blijkt echter als radioligand voor in vivo visualisatie van GAT's niet bruikbaar.

### Referenties

- Engel J, Cascino GD, Ness PCV et al. (1993) Outcome with respect to epileptic seizures. J. Engel (Ed.) Surgical treatment of the epilepsies. Raven Press, NY.
- Schijns OEMG, Bien CG, Majores M et al. (2011) Presence of temporal gray-white matter abnormalities does not influence epilepsy surgery outcome in temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Neurosurgery*; 68:98-107.
- Schijns OEMG, Karaca Ü, Andrade P et al. (2015) Hippocampal GABA-transporter distribution in patients with temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis. *J. Chem. Neuroanat.*; 68:39-44.
- Schijns OEMG, Van Kroonenburg M, Beekman F et al. (2013) Development and characterization of I<sup>123</sup>-tiagabine for in vivo GABA transporter imaging. *Nucl. Med. Comm.*; 34:175-179.

Door: Anton de Louw (louwa@kempenhaeghe.nl), neurologie, Academisch Centrum voor Epileptologie Kempenhaeghe & MUMC+, Heeze/Maastricht

# Ketogeen dieet als behandeloptie voor patiënten met refractaire epilepsie

In het promotieonderzoek van Danielle Lambrechts<sup>1</sup> werden verschillende studies uitgevoerd over het ketogeen dieet als behandeloptie voor patiënten met refractaire epilepsie. Onderzocht werd wat de effectiviteit is van het dieet bij zowel kinderen als volwassenen, methoden voor meten van ketose werden geëvalueerd, er werd onderzoek gedaan naar de kosteneffectiviteit van het dieet en er werd een studie uitgevoerd naar het mogelijke werkingsmechanisme van het ketogeen dieet.

### Observationele studie

In de observationele studie werden patiënten gedurende twee jaar gevolgd. Hierbij werd naast afname van de aan-

valsfrequentie met meer dan 50% (*responders*), bij een aantal van de kinderen ook een afname van de hoeveelheid aanvalscusters en een afname van de ernst van de aanval-

len vastgesteld. Tevens werd een deel van de kinderen alerter. Er deden zich geen ECG-afwijkingen of nierstenen voor, ofschoon dit in eerdere publicaties wel werd beschreven. Er trad zelden een noemenswaardige afwijking in het lipidenprofiel (cholesterol en triglyceriden) op.

## Effectiviteitsstudie

In het proefschrift van Lambrechts worden twee gerandomiseerde gecontroleerde studies (RCT's) beschreven over de effectiviteit van het ketogeen dieet bij zowel kinderen als volwassenen. Bij de tussentijdse analyse van de RCT werd bij de helft van de kinderen en adolescenten een aanvalsvermindering van meer dan 50% vastgesteld. Bij slechts 18,2% van de kinderen die hun gebruikelijke behandeling met medicatie continueerden werd een vergelijkbare afname van de aanvalsfrequentie gezien. Bij kinderen die zijn behandeld met het ketogeen dieet werd bij dubbel zoveel kinderen een relevante afname van de aanvalsernst vastgesteld. Bij kinderen en adolescenten waren er geen nadelige effecten op cognitie en sociale aanpassing tijdens behandeling met het ketogeen dieet. Er was wel een trend met een toename van stemmingsproblemen (boosheid en vijandigheid) die klinische aandacht vergt. Bij volwassenen die werden behandeld met het ketogeen dieet is eveneens, maar in mindere mate, sprake van een afname van de aanvalsfrequentie. Bij volwassenen is ook een afname van angst, spanning en somberheid vastgesteld en de kwaliteit van leven blijkt te verbeteren. Voor volwassenen is het echter moeilijker om het dieet strikt te volgen. Bij alle leeftijden waren maag- en darmproblemen de meest hinderlijke bijwerkingen. Deze kwamen voornamelijk tijdens de eerste drie maanden van behandeling voor. Meestal kon aanpassing van het dieet deze bijwerkingen verminderen.

## Het meten van de ketose

Er werden twee manieren om de mate van ketose te meten met elkaar vergeleken. Het bleek dat het volgen van de mate van ketose door middel van een vingerprik, waarmee de waarde van beta-hydroxyboterzuur (BHB) wordt bepaald, beter overeen kwam met de aanvalsvermindering. Het is daarom beter om BHB in bloed te bepalen dan ketose in urine te meten, ook als BHB laagfrequent bepaald wordt.

## Nachtelijke interictale ontladingen

Lambrechts bestudeerde het effect van het ketogeen dieet op de interictale ontladingen in het EEG. Bij de groep *responders* is er na zes weken behandeling een afname van de nachtelijke hoeveelheid interictale epileptiforme ontladingen

(IED's). Op individueel niveau konden de veranderingen in de IED's echter niet betrouwbaar voorspellen welke personen aangemoedigd moeten worden om het dieet te blijven volgen.

## De kosten-effectiviteit

In de RCT vergeleek Lambrechts ook de kosten-effectiviteit van het ketogeen dieet met de gebruikelijke zorg bij kinderen en adolescenten met therapieresistente epilepsie. Bij de interim-analyse van de economische evaluatie werd geen toename van voor kwaliteit gecorrigeerde levensjaren (QALY's) gevonden en zodoende komen de kosten per QALY ver boven alle geaccepteerde bovengrenzen uit. Gebaseerd op een kostenutiliteit-analyse is het ketogeen dieet op korte termijn geen kosten-effectieve behandeling.

## Werking

Bij onderzoek van de veranderingen in serumconcentratie van de neuropeptides cholecystokinine-8 (CCK-8) en leptine is vastgesteld dat de leptinewaardes dalen tijdens behandeling en de CCK-waardes stijgen. Stijging van de CCK-8 waardes is bij de *responders* statistisch significant. Het is aannemelijk dat de stijging van CCK-8 en de daling van leptine bijdragen aan het anti-convulsieve effect van het ketogeen dieet.

## De dagelijkse praktijk.

Uit de studies blijkt dat het ketogeen dieet een effectieve behandelingsmethode is die kan leiden tot afname van het totaal aantal aanvallen, het aantal aanvalscusters en de aanvalsernst. Ook wanneer het langdurig wordt gevolgd, wordt het dieet goed verdragen. Na zes maanden is duidelijk bij wie het dieet helpt en wie het ook goed verdraagt. Door het aantonen van de effectiviteit van het ketogeen dieet in meerdere leeftijdsgroepen en ten aanzien van meerdere aspecten krijgt het ketogeen dieet meer aandacht en zullen mogelijk meer patiënten met therapieresistente epilepsie met het dieet behandeld worden.

Voor volwassenen is het moeilijker om het MCT (Medium Chain Triglycerides)-ketogeen dieet of het klassiek ketogeen dieet vol te houden. Deze vaststelling heeft ertoe geleid dat volwassenen inmiddels worden behandeld met het gemodificeerde Atkins dieet dat minder strikt is en volgens recente literatuur even effectief.

<sup>1</sup> 'Ketogenic diet therapies. Treatment for children and adults with refractory epilepsy', promotie Dr. Danielle Lambrechts 1 juni 2016, Universiteit Maastricht. Promotores: Prof. Dr. H.J.M. Majoie, Prof. Dr. J.S.H. Vles, Prof. Dr. A.P. Aldenkamp. Co-promotor: Dr. A.J.A. de Louw.

Door: Gilles van Luijtelaar (g.vanluijtelaar@donders.ru.nl), Donders Centre for Brain, Cognition and Behaviour, Radboud Universiteit, Nijmegen

# Een nieuw anti-absence medicijn?

Op 8 juni 2016 verdedigde Valerio D'Amore zijn proefschrift 'The role of group I metabotropic glutamate receptors in absence epilepsy' aan de Radboud Universiteit, Nijmegen<sup>1</sup>. D'Amore onderzocht de rol van metabotrope glutamaat-receptoren in cortex en thalamus van WAG/Rij-ratten, een genetisch absence-epilepsiemodel, met als doel om aan te tonen dat antagonist van deze stoffen ontwikkeld kunnen worden als geneesmiddel tegen absence-epilepsie.

Er zijn nog steeds dringend nieuwe geneesmiddelen tegen absence-epilepsie nodig ondanks de successen van klassiekers zoals ethosuximide en valproïnezuur. Uit gerandomiseerde multicenter klinische trials blijkt immers dat slechts 57 tot 74% van de proefpersonen aanvalsvrij wordt en dat de behandeling met ethosuximide, dat toch wel als eerste keus medicatie gezien wordt, niet goed aanslaat bij ongeveer 47% van de kandidaten. Absence-epilepsie is een stoornis in corticale-thalamische netwerken, waarin vooral de excitatoire neurotransmitter stof glutamaat en de inhibitorische transmitter stof GABA de hoofdrol spelen. Anti-epileptica voor de behandeling van absences moeten dan ook stoffen bevatten die óf glutamaat remmen óf GABA stimuleren. Inmiddels is ook bekend dat er naast de klassieke ionotrope ook metabotrope glutamaat-receptoren in cortex en thalamus aanwezig zijn. De ionotrope glutamaat-antagonisten die voornamelijk eind jaren tachtig van de vorige eeuw beschreven zijn, blijken wel epilepsie te remmen, echter bleken deze stoffen niet geschikt te zijn als anti-epileptica door hun veelal toxische werking. De hoop is nu gevestigd op metabotrope glutamaterge (mGlu) stoffen die veel minder toxisch zijn dan de orthostere agonisten of antagonist en de werking van de neurotransmitterstof zelf versterken of verzwakken. Een complicatie is wel dat er zeven verschillende subtypes mGlu-receptoren (mGluR) in het brein te vinden zijn, verspreid over drie groepen en dat het in het verleden weleens ontbrak aan stoffen die uitsluitend aangrijpen op één van deze subtypes mGluRs. Dit gebrek aan selectiviteit hoeft echter geen belemmering te zijn voor het ontwikkelen van een stof tot een bruikbaar medicijn. In tegendeel, voor onderzoekers is selectiviteit een interessant gegeven dat helpt bij het opsporen van de betrokken werkingsmechanismes.

## Het promotieonderzoek

Valerio D'Amore onderzocht de rol van Groep I mGluR bij absence-epilepsie. Voor deze groep zijn er recent selectieve positieve en negatieve allosterische modulators (PAM's en

NAM's) gesynthetiseerd. D'Amore onderzocht de aanwezigheid en expressie van deze receptoren in cortex en thalamus van ratten van de WAG/Rij-stam, een goed gekarakteriseerd en genetisch absence-epilepsie model. Hij onderzocht ook de werking van deze stoffen op aantal en duur van de voor dit model typerende piekgolf-ontladingen in het EEG met als doel vast te stellen of NAM's en PAM's uit deze groep mogelijk kunnen worden ontwikkeld als geneesmiddel tegen absence-epilepsie. Uit eerdere klinische ontwikkelingsstudies is namelijk gebleken dat antagonist uit groep I wel veilig zijn voor de behandeling van andere neurologische en psychiatrische aandoeningen.

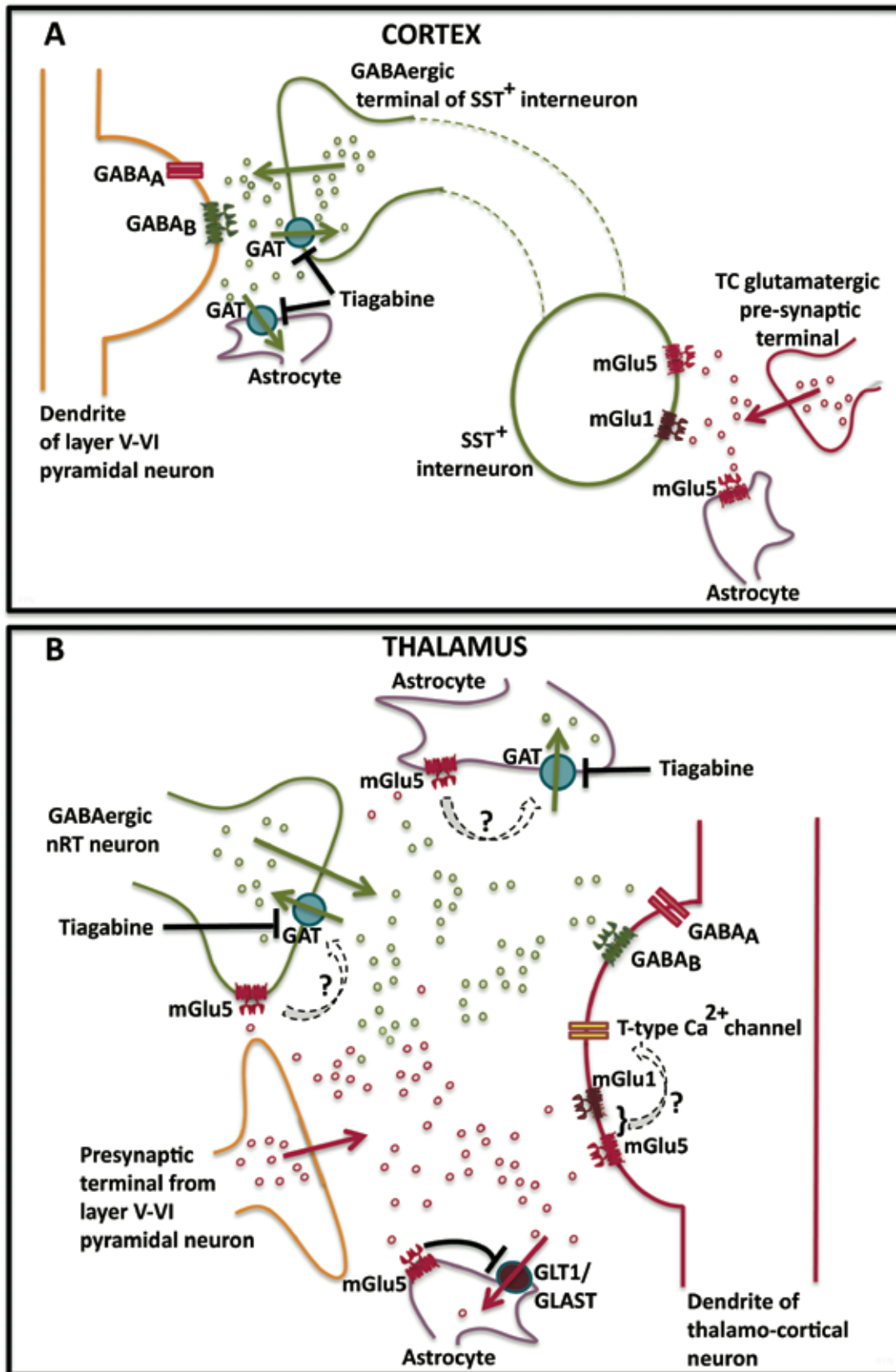
## Afname epileptische ontladingen

Door farmacologische manipulatie van groep I mGluRs worden piekgolf-ontladingen beïnvloed. Er werd een dosisafhankelijke afname van de piekgolf-ontladingen vastgesteld als gevolg van een systemische toediening van de PAM's (mGlu1R: RO0711401; mGlu5R: VU0360172). De mGlu1R NAM (J&J16259685) had tot gevolg dat de hoeveelheid ontladingen toeneemt, terwijl de mGlu5R NAM MTEP het effect van de PAM antagoneerde (D'Amore et al., 2013). Bij subchronische behandeling (tien dagen, tweemaal daags) van beide PAM's bleek zich razendsnel een complete tolerantie te ontwikkelen voor RO0711401 maar niet voor de mGlu5-PAM VU0360172. De effectiviteit van deze laatste stof was blijvend (D'Amore et al., 2014).

## Verschillend effect in cortex en thalamus

Lokale injecties van beide PAM's in cortex en thalamus toonden aan dat de moleculen op beide plaatsen in het brein werkzaam zijn. Bekend is dat ethosuximide vooral corticaal piekgolf-ontladingen onderdrukt en minder actief is in de thalamus (Manning et al., 2004). D'Amore stelde ook vast dat de werking van tiagabine en de interactie tussen tiagabine en de PAM totaal verschillend is in cortex en thalamus (D'Amore et al., 2015). Tiagabine is een GABA-opname (transporter, GAT-1) remmer. In het

<sup>1</sup> Promotores: Prof. Gilles van Luijtelaar en Prof. Ferdinando Nicoletti (Saint Andrea University, La Sapienza, Italy), co-promotores: Dr. Richard T. Ngomba en Dr. Clementina M. van Rijn.



Figuur 1 De werking van Group I PAM's en de GAT-1 transporter blokker tiagabine in cortex (A) en (B) thalamus. A: de modulerende (versterkende) werking van de PAM's op glutamaatreceptoren gelegen op een inhibitor GABA-erg interneuron, dat verantwoordelijk is voor de afgifte van GABA. Tiagabine blokkeert de GAT-transporter waardoor er nog meer GABA beschikbaar is voor post-synaptische GABA-erge inhibitie van de corticale pyramidcellen. Hierdoor neemt het aantal piekgolf-ontladingen in het EEG af. Daardoor is er een vermindering van aantal piekgolf-ontladingen. B: De positieve allosterische modulators VU0360172 en RO0711401 versterken de glutamaterge werking. Echter in aanwezigheid van tiagabine versterkt VU0360172 ook de werking van GABA; een mogelijk mechanisme kan zijn dat in de aanwezigheid van extra GABA de afgifte van glutamaat vermindert of dat in aanwezigheid van extra GABA door toediening van de GAT-1 blokker tiagabine de postsynaptische werking van glutamaat vermindert en die van GABA versterkt.

focale corticale gebied, waar de piekgolf-ontladingen ontstaan, remmen beide stoffen de ontladingen en kan de interactie tussen de beide stoffen infra-additief genoemd worden. De werking van Group I PAM's en de GAT-1 transporter remmer in cortex en thalamus wordt geïllustreerd in figuur 1. D'Amore veronderstelt dat de PAM in de cortex een glutamaatreceptor op een inhibitoire GABA-erge zenuwcel moduleert en op deze wijze de afgifte van GABA versterkt en het hyperexcitatoire corticale gebied remt. Op deze wijze kan ook verklaard worden dat een glutamaterge PAM juist een positief effect heeft op epileptische aanvallen. Het mag voor zich spreken dat ook tiagabine in de cortex de hoeveelheid GABA verhoogt (figuur 1A) en dat daardoor de infra additiviteit verklaard wordt. In de thalamus zijn de effecten anders: VU0360172 remt de piekgolf-ontladingen, terwijl tiagabine het aantal aanvallen laat toenemen, vermoedelijk via een verhoging van de tonische inhibitie (figuur 1B). Een andere opvallend resultaat was dat een niet-effectieve dosis tiagabine de remmende werking van VU0360172 omdraait en zorgt voor een toename van het aantal aanvallen. Al deze resultaten tonen niet alleen aan dat VU0360172 werkzaam is in zowel cortex als thalamus, maar doen ook het vermoeden rijzen dat het aangrijpingsmechanisme van VU0360172 verschillend is in cortex en thalamus en de PAM in de thalamus in staat is om de activiteit van het GABA-transporteiwit GAT-1 te verhogen. In een ander experiment is vastgesteld dat vier maanden toediening van ethosuximide de effectiviteit van VU0360172 wel deed afnemen, maar niet totaal. Bovendien leek het erop dat tijdsafhankelijke verminderde werking van VU0360172 beïnvloedt wordt door langdurige toediening van ethosuximide. Dit zou erop kunnen wijzen dat beide stoffen uiteindelijk aangrijpen op een gezamenlijk mechanisme (D'Amore et al., 2016).

## Biochemische verschillen

De rol van mGluR in absence-epilepsie wordt nog eens extra benadrukt door de biochemische verschillen in aantal en expressie van de Groep I receptoren in de cortex en thalamus ten opzichte van de niet-epileptische controlegroep (D'Amore et al., 2013). De biochemische veranderingen betroffen een vermindering in de expressie en werking van mGluR in de thalamus. Ook was er in de thalamus sprake van een afname in zowel de receptor-eiwitspiegel van mGlu5R als van de werking van de mGlu5R. Tegengesteld daaraan was er, in vergelijking met de controleratten, sprake van sterkere expressie van de mGlu5R in de motorische en somatosensorische cortex, zonder dat dit gepaard ging met een verandering in de werking van de mGlu5R. Het is daarom mogelijk dat de effecten van de PAM's op het aantal ontladingen het gevolg zijn van een hypofunctie van de mGluR in de thalamus en van een hyperfunctie van mGlu5R in de cortex.

De resultaten van de farmacologische studies komen niet overeen met resultaten bij een genetisch muizenmodel (lh/lh). Kennelijk hangt de werking van mGlu PAM's en NAM's af van het genotype en/of de aanwezigheid van andere stoornissen en wordt de vraag opgeroepen of het muizenmodel of het rattenmodel de hoogste predictieve validiteit heeft.

## Perspectief voor behandeling

Is er een toekomst voor mGlu5-PAM's bij absence-epilepsie? Om dat vast te stellen dienen de effecten van de beide PAM's vergeleken te worden met die van ethosuximide. Het verschil in werkzaamheid tussen cortex (goed) en thalamus (matig), zoals vastgesteld is bij ethosuximide, spreekt in het voordeel van de onderzochte PAM's (D'Amore et al., 2016). Dit en de geringe tolerantie en toxiciteit is een reden om aan te nemen dat vooral VU0360172 succesvol kan zijn bij het onderdrukken van epileptische aanvallen. De aanbeveling is dan ook om VU0360172 verder te ontwikkelen, gevolgd door onderzoek naar de werkzaamheid van deze PAM's in andere epilepsiemodellen en naar de rol van deze stof bij anti-epileptogenese. Ook het vermoeden dat deze mGlu5R PAM in staat bleek om de werking van GABA-erge interneuronen in het focale corticale gebied te versterken, zoals afgeleid kon worden uit de reductie in aantal aanvallen bij corticale injecties, rechtvaardigt verder preklinisch en later klinisch onderzoek bij mensen met mesiale temporaalkwabepilepsie.

## Referenties

- D'Amore V, Santolini I, van Rijn CM, Biagioni F et al. (2013) Potentiation of mGlu5 receptors with the novel enhancer, VU0360172, reduces spontaneous absence seizures in WAG/Rij rats. *Neuropharmacology* 66:330-8
- D'Amore V, Santolini I, Celli R, Lionetto L et al. (2014) Head-to head comparison of mGlu1 and mGlu5 receptor activation in chronic treatment of absence epilepsy in WAG/Rij rats. *Neuropharmacology* 85:91-103
- D'Amore V, von Randow C, Nicoletti F, Ngomba RT, van Luijtelaar G (2015) Anti-absence activity of mGlu1 and mGlu5 receptor enhancers and their interaction with a GABA reuptake inhibitor: Effect of local infusions in the somatosensory cortex and thalamus. *Epilepsia* 56(7):1141-51
- D'Amore V, Raaijmakers RH, Santolini I, van Rijn CM et al. (2016) The anti-absence effect of mGlu5 receptor amplification with VU0360172 is maintained during and after antiepileptogenesis. *Pharmacol Biochem Behav.* 146-147:50-9
- Manning JP, Richards DA, Leresche N, Crunelli V, Bowery NG (2004) Cortical-area specific block of genetically determined absence seizures by ethosuximide. *Neuroscience* 123:5-9

## 21 maart - 1 april 2017

Treatment Strategies in Pediatric Epilepsies.  
First international training course – EPIPED  
Locatie: Girona, Spanje  
Informatie: [www.epiped-course.com](http://www.epiped-course.com)

## 22 - 24 maart 2017

Update@Kempenhaeghe.nl: Epilepsy, Sleep, Neurocognition. 19<sup>th</sup> annual international clinical symposium  
Locatie: Heeze, Nederland  
Informatie: [www.kempenhaeghe.nl](http://www.kempenhaeghe.nl)

## 23 - 26 maart 2017

11<sup>th</sup> World Congress on Controversies in Neurology (CONy)  
Locatie: Athene, Griekenland  
Informatie: [www.comtecmed.com/cony/2017](http://www.comtecmed.com/cony/2017)

## 6 - 8 april 2017

6<sup>th</sup> London-Innsbruck Colloquium on Status Epilepticus and Acute Seizures  
Locatie: Salzburg, Oostenrijk  
Informatie: [www.statusepilepticus.eu](http://www.statusepilepticus.eu)

## 27 - 30 april 2017

1<sup>st</sup> North American Workshop on Neuropathology and Epilepsy Surgery  
Locatie: Cleveland, Ohio, Verenigde Staten  
Informatie: [www.clevelandclinicmeded.com/live/courses/neuropathology](http://www.clevelandclinicmeded.com/live/courses/neuropathology)

## 3 - 6 mei 2017

Annual Meeting of the Austrian and German Society for Epileptology and the Swiss Epilepsy-League  
Locatie: Wenen, Oostenrijk  
Informatie: [www.epilepsie-tagung.de](http://www.epilepsie-tagung.de)

## 5 - 7 mei 2017

3<sup>rd</sup> African Epilepsy Congress  
Locatie: Dakar, Senegal  
Informatie: [www.epilepsydakar2017.org](http://www.epilepsydakar2017.org)

## 7 - 13 mei 2017

4<sup>th</sup> Residential International Course on Drug Resistant Epilepsies  
Locatie: Tagliacozzo, Italië  
Informatie: [www.epilepsytagliacozzo.com](http://www.epilepsytagliacozzo.com)

## 13 - 16 mei 2017

Brain Plasticity in Epilepsy  
Locatie: Leuven, België  
Informatie: [www.epilepsy2017.com](http://www.epilepsy2017.com)

## 18 - 21 mei 2017

1<sup>st</sup> International Training Course on Neuroimaging of Epilepsy  
Locatie: Montreal, Canada  
Informatie: [www.neuroevents.mcgill.ca](http://www.neuroevents.mcgill.ca)

## 24 - 26 mei 2017

Focal epilepsy conference Faroe Islands  
Locatie: Tórshavn, Færøer, Denemarken  
Informatie: [www.mice.fo/focalepilepsyfaroeislands2017](http://www.mice.fo/focalepilepsyfaroeislands2017)

## 15 - 17 juni 2017

10<sup>th</sup> International Epilepsy Colloquium  
Locatie: Miami Beach, Verenigde Staten  
Informatie: [www.epilepsycolloquium.com](http://www.epilepsycolloquium.com)

## 7 - 8 juli 2017

1<sup>st</sup> International congress on mobile health devices and seizure detection in epilepsy  
Locatie: Kopenhagen, Denemarken  
Informatie: [www.eiseverywhere.com/ehome/mobil2017](http://www.eiseverywhere.com/ehome/mobil2017)

## 17 - 28 juli 2017

Advanced International Course: Bridging Basic with Clinical Epileptology - 6  
Locatie: San Servolo (Venetië), Italië  
Informatie: [www.ilae.org](http://www.ilae.org)

## 27 augustus - 1 september 2017

XIV Workshop on Neurobiology of Epilepsy (WONOEP) 2017  
Locatie: Barcelona, Spanje  
Informatie: [www.ilae.org/visitors/congress/ed-WONOEP.cfm](http://www.ilae.org/visitors/congress/ed-WONOEP.cfm)

## 2 - 6 september 2017

32<sup>nd</sup> International Epilepsy Congress  
Locatie: Barcelona, Spanje  
Informatie: [www.epilepsybarcelona2017.org](http://www.epilepsybarcelona2017.org)

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



**Epilepsiefonds**  
De Macht van het Kleine



UCB Pharma B.V.