

Epilepsie en erfelijkheid

T R E F W O O R D E N

EPILEPSIE; GENETICA; IONKANALEN; PAR-OXYSMALE STOORNISSEN; ANTI-EPILEPTICA.

door P.M.C. Callenbach, R.F.M. de Coo, R.R. Frants, D. Lindhout en O.F. Brouwer

Samenvatting

Uit tweeling- en familiestudies was reeds lang bekend dat erfelijke factoren een belangrijke rol spelen bij het ontstaan van epilepsie. In de afgelopen jaren is het inzicht in de genetische achtergrond van epilepsie sterk toegenomen met de opsporing van de gendefecten, die verantwoordelijk zijn voor een drietal autosomaal dominant overervende idiopathische epileptische syndromen. Het blijkt daarbij te gaan om genen die coderen voor ionkanalen. Monogenetische syndromen vormen echter slechts ongeveer 1% van de epilepsieën. In hoeverre ook andere vormen van epilepsie kanalopathieën zijn, is onderwerp van verdere studies.

(*Ned Tijdschr Neurol* 2001;3:169-174)

Inleiding

De verschillende vormen van epilepsie, de epilepsie-syndromen, worden ieder gekarakteriseerd door een specifieke combinatie van klinische- en EEG-kenmerken, zoals aanvalstype(s), beginleeftijd, eventuele structurele hersenafwijkingen, prognose, genetische predispositie en de aanwezigheid van focale of gegeneraliseerde epileptiforme EEG-afwijkingen.¹ Op grond van de etiologische achtergrond worden deze syndromen in drie groepen verdeeld: (1) een aantal goed omschreven idiopathische syndromen, waarbij geen onderliggende oorzaak voor de epilepsie gevonden kan worden, maar waar een erfelijke factor een meer of minder belangrijke rol lijkt te spelen; (2) symptomatische syndromen, gekenmerkt door een relatie met een aantoonbare aandoening van het centrale zenuwstelsel; en (3) een restgroep van cryptogene syndromen, waarbij een onderliggen-

de oorzaak wordt verondersteld, maar niet kan worden aangetoond.

Erfelijkheid van epilepsie

Dat genetische factoren een rol spelen bij epilepsie wordt ondersteund door tweelingstudies. Uit een tweetal studies, verricht onder de algemene bevolking, bleek de concordantie bij monozygote tweelingen meer dan twee keer hoger te zijn dan bij dizygote (10% versus 5% en 19% versus 7%) tweelingen.^{2,3} Berkovic onderzocht 253 tweelingen van wie minstens één epilepsie had en vond dat 20% van de dizygote en zelfs 63% van de monozygote tweelingen concordant waren voor epilepsie.⁴

Ook het veel voorkomen van de aandoening bij familieleden van mensen met epilepsie pleit voor een erfelijke component. Het aantal aangedane broers, zussen en kinderen van patiënten met epilepsie blijkt drie maal groter te zijn dan verwacht.^{5,6} In epidemiologische studies is aangetoond dat 5-21% van de patiënten met epilepsie minstens één eerste-graads familielid met epilepsie heeft.⁷⁻¹⁰ Bij patiënten met idiopathische of cryptogene epilepsie ligt dit percentage hoger dan bij patiënten met symptomatische epilepsie. Dit is overigens een aanwijzing dat niet alleen bij idiopathische, maar ook bij cryptogene epilepsie genetische factoren kunnen meespelen. Bovendien blijken in families, waar idiopathische epilepsie voorkomt, verschillende individuen vaak dezelfde epilepsievorm te hebben.^{9,10}

Een aantal symptomatische vormen van epilepsie heeft eveneens een genetische oorsprong, zoals diverse vormen van progressieve myoclonus epilepsie (PME). Hierbij vormen epileptische aanvallen echter onderdeel van een veel breder klinisch spectrum. Omdat bij de idiopathische epilepsievormen epilepsie het enige verschijnsel is, biedt deze groep aandoeningen bij uitstek de mogelijkheid om na te gaan welke genen betrokken zijn bij het proces van epileptogenese.

Identificatie van epilepsiegenen

Idiopathische epilepsiesyndromen kunnen monogenetisch overerven, waarbij een mutatie in één gen verantwoordelijk is voor het fenotype. In de meeste gevallen is de overerving echter complex, waarbij afwijkingen in verschillende genen tot het-

Tabel 1. Geïdentificeerde genen van idiopathische epileptische syndromen.

Epileptisch syndroom	Genlocatie(s)	Gen
Autosomaal dominante nachtelijke frontaalkwab epilepsie (ADNFE)	20q13.2 1p21	CHRNA4 CHRN2
Benigne familiale neonatale convulsies (BFNC)	20q13.3 8q24	KCNQ2 KCNQ3
Gegeneraliseerde epilepsie met febrile convulsies 'plus' (GEFC ⁺)	19q13.1 2q24-31	SCN1B SCN1A

CHRNA4 / B2 = $\alpha 4$ / $\beta 2$ subunit van een nicotinerge acetylcholine-receptor, KCNQ2 / 3 = spanningsafhankelijke kaliumkanalen, SCN1B / 1A = $\beta 1$ / $\alpha 1$ subunit van een spanningsafhankelijk natriumkanal.

zelfde syndroom leiden (genetische heterogeniteit) of meerdere genen bij één syndroom betrokken zijn (polygenetisch). Bovendien blijkt een gemuteerd gen soms niet te leiden tot het optreden van epilepsie (onvolledige penetrantie). Ook kan er sprake zijn van een multifactoriële overerving. Die wordt bepaald door additieve effecten van meerdere genen en door invloeden van de omgeving. Dit alles bemoeilijkt het onderzoek naar verantwoordelijke genen. Bij het zoeken naar epilepsiegenen heeft men vooral succes geboekt bij syndromen met autosomaal dominante overerving, optredend in grote multigeneratie families met veel aangedane personen.^{11,12} Van een drietal zeldzame syndromen zijn de verantwoordelijke genen inmiddels geïdentificeerd (Tabel 1). Deze epilepsiesyndromen worden kort besproken.

Autosomaal dominante nachtelijke frontaalkwab epilepsie (ADNFE)

Dit syndroom wordt gekenmerkt door het optreden van clusters van korte, nachtelijke aanvallen met tonische of hyperkinetische activiteit, voorafgegaan door een snik of grom.¹³ De aanvallen beginnen meestal op de kinderleeftijd. Ictale EEG's laten bilaterale piekgolven zien over de frontale gebieden. Anti-epileptica zijn over het algemeen effectief. In 1995 is het eerste verantwoordelijke gen geïdentificeerd op chromosoom 20q dat codeert voor de $\alpha 4$ subunit van de neuronale nicotinerge acetylcholine-receptor (CHRNA4).¹⁴ Onlangs bleek bij twee families met ADNFE ook een mutatie in de $\beta 2$ subunit van de neuronale nicotinerge acetylcholine-receptor (CHRN2) op chromosoom 1p verant-

woordelijk te zijn.^{15,16} In 1998 werd een derde genlocus gevonden op chromosoom 15q, maar het betreffende gen is nog niet geïdentificeerd.¹⁷ Van praktisch belang is dat de nachtelijke gebeurtenissen nogal eens worden aangezien voor nachtmerries of onrustige slaap. Voor het stellen van de diagnose kan, naast nachtelijke EEG-registratie, de familie-anamnese uitkomst bieden.

Benigne familiale neonatale convulsies (BFNC)

Bij dit syndroom treden epileptische aanvallen op vanaf 2-3 dagen na de geboorte tot ongeveer de zesde levensmaand. Deze kinderen ontwikkelen zich verder normaal.¹⁸ De aanvallen hebben een clonisch aspect en gaan gepaard met apneu en tonische oogbewegingen. De gevonden EEG afwijkingen zijn niet specifiek. Ongeveer 15% van de patiënten krijgt op latere leeftijd wederom aanvallen. BFNC kennen een autosomaal dominante overerving en dit vormt de pijler van de diagnose. Men dient zich daarbij te realiseren dat vaak informatie van de grootouders nodig is om te kunnen vaststellen of één der ouders als zuigeling dezelfde aanvallen heeft gehad. Er zijn twee genloci gevonden, één op chromosoom 20q en één op chromosoom 8q.^{18,19} Onlangs zijn de verantwoordelijke genen geïdentificeerd, die allebei blijken te coderen voor een kaliumkanaal: KCNQ2 op chromosoom 20q^{20,21} en KCNQ3 op chromosoom 8q.²²

Gegeneraliseerde epilepsie met febrile convulsies 'plus' (GEFC⁺)

Deze aandoening begint op de kinderleeftijd met convulsies die geprovoceerd worden door koorts en

die vervolgens, in tegenstelling tot typische koortsconvulsies, ook boven de leeftijd van vijf jaar blijven optreden. Daarnaast is er sprake van afebriële gegeneraliseerde aanvallen, zoals myoclonische- en atone aanvallen en absences. De aanvallen stoppen meestal rond het elfde jaar.²³ Het syndroom heeft een autosomaal dominante overerving en blijkt onder andere te kunnen berusten op een mutatie in een op chromosoom 19q gelegen gen dat codeert voor de $\beta 1$ subunit van een spanningsafhankelijk natriumkanal (SCN1B)²⁴ en in een op chromosoom 2q gelegen gen dat codeert voor de $\alpha 1$ subunit van eveneens een spanningsafhankelijk natriumkanal (SCN1A).²⁵ Recent is een genlocus voor koortsconvulsies geïdentificeerd op chromosoom 5q.²⁶ Aangezien een aantal mensen uit de onderzochte familie eveneens afebriële aanvallen had, zou dit locus ook geassocieerd kunnen zijn met GEFC⁺. Van een aantal andere, vaak voorkomende epileptische syndromen zijn inmiddels één of meer verantwoordelijke genen gelokaliseerd, maar nog niet geïdentificeerd. Zo bleek een gen voor absences op de kinderleeftijd gecombineerd met gegeneraliseerde tonisch-clonische aanvallen op chromosoom 8q te liggen, zijn voor juveniele myoclonische epilepsie (JME) twee genloci op chromosoom 6p en 15q gevonden, en is een gen voor Rolandische epilepsie gelokaliseerd op chromosoom 15q (in hetzelfde gebied als het locus van JME).¹²

Epilepsie: een kanalopathie

Alle tot nu toe geïdentificeerde genen die verant-

woordelijk zijn voor idiopathische vormen van epilepsie coderen voor ionkanalen of functioneel daarmee samenhangende structuren. Ionkanalen zijn in de zenuwcel betrokken bij de signaaloverdracht die plaatsvindt als gevolg van elektrische stromen die leiden tot depolarisatie en repolarisatie. Een ionkanaal is opgebouwd uit een aantal subunits met transmembraan eiwitten en is permeabel voor één soort ionen. Er bestaan twee soorten ionkanalen: spanningsafhankelijke en ligand-afhankelijke. Spanningsafhankelijke kanalen reageren op voltageveranderingen; voorbeelden hiervan zijn de kaliumkanalen (zoals bij BFNC) en natriumkanalen (zoals bij GEFC⁺). Bij ligand-afhankelijke ionkanalen dient een ligand, bijvoorbeeld een neurotransmitter zoals acetylcholine of gamma-aminoboterzuur (GABA), aan een extracellulaire receptor te binden waarna het kanaal geopend wordt. Een voorbeeld hiervan is de nicotinerge acetylcholine-receptor, zoals bij ADNFE. Waarom een verstoorde functie van structureel afwijkende ionkanalen leidt tot een aanvalsgewijs optredende aandoening en waarom een dergelijke aandoening soms alleen op jonge leeftijd voorkomt, is tot op heden onbekend. Er zijn sterke aanwijzingen dat de regulatie van de expressie van verschillende ionkanalen zeer complex is en dat ze elkaar bovendien kunnen beïnvloeden. Hoewel met de beschreven ontdekkingen een tipje van de sluier is opgelicht, dient men zich te realiseren dat de erfelijke achtergrond van de overgrote meerderheid van de epilepsieën zeer complex is, waarbij een rol van ionkanalen nog niet vastgesteld is.

Tabel 2. Familiair voorkomende combinaties van epilepsie en andere paroxysmale neurologische functiestoornissen.

Epilepsie	Andere aandoening	Genlocatie	Referentie
Benigne familiale infantiele convulsies	Hemiplegische migraine	Geen 20q, 8q of 19p13	28
Lokalisatiegebonden epilepsie	Hemiplegische migraine	Onbekend	29
Benigne familiale infantiele convulsies	Paroxysmale choreoathetosis	16p12-q12	30
Rolandische epilepsie	Paroxysmale dystonie, geprovoceerd door arbeid	16p12	31
Lokalisatiegebonden epilepsie	Episodische ataxie type 1	12p13 (kaliumkanaal gen)	32
Gegeneraliseerde motorische aanvallen	Cerebellaire ataxie	22q13-qter	33

Tabel 3. Werkingsmechanismen van anti-epileptica.

Anti-epilepticum	Na ⁺ -kanalen	T-Ca ²⁺ -kanalen	Versterking GABA-gemedieerde inhibitie	Remming glutamaat-gemedieerde excitatie
Carbamazepine	++	-	-	+
Fenytoïne	++	-	+	+
Valproaat	++	+/?	+/?	-
Barbituraten	+	-	+	+
Benzodiazepinen	+	-	++	-
Felbamaat	+	-	+	+
Ethosuximide	-	++	-	-
<i>Nieuwe generatie anti-epileptica</i>				
Gabapentine	+	-	++	+/?
Lamotrigine	++	-/?	+	++
Topiramaat	++	-	++	+
Tiagabine	-	-	++	-
Vigabatrine	-	-	++	-

T-Ca²⁺ = Transient-type calcium, GABA = gamma-aminoboterzuur.

Epilepsie en andere paroxysmale stoornissen

Ook van andere paroxysmale aandoeningen van het centrale zenuwstelsel zoals migraine en episodische ataxie is inmiddels aangetoond dat het gaat om kanalopathieën.²⁷ Er zijn diverse families beschreven waarin epilepsie voorkomt in combinatie met andere paroxysmale neurologische fenomenen (Tabel 2, op pagina 171).²⁸⁻³³ Genetisch onderzoek in dergelijke families heeft geleid tot de ontdekking van verschillende genloci en tot exclusie van sommige reeds bekende loci. Zo bleek een familiair voorkomende partiële epilepsie met episodische ataxie type 1 te berusten op een mutatie in een voor een kaliumkanaal coderend gen gelegen op chromosoom 12p.³² Voor de overige syndromen worden ionkanaalgenen als goede kandidaatgenen beschouwd.

Therapie

Veel van de op dit moment beschikbare anti-epileptica gaan interacties aan met neurotransmitters, receptoren of ionkanalen. Hierdoor wordt de frequentie van voortdurende reeksen actiepotentialen

in neuronen verminderd.³⁴ De anti-epileptica kunnen (1) aangrijpen op natriumkanalen, met extra inhibitie als gevolg; (2) calciumkanalen inhiberen, waardoor de calciuminstroom in het synaptisch uiteinde vermindert; (3) GABA-gemedieerde inhibitie versterken; of (4) de glutamaat-gemedieerde excitatie verminderen door inhibitie van N-Methyl-D-Aspartaat (NMDA) en α -amino-3-hydroxy-5-methyl-4-isoxazole propionaat (AMPA) receptoren (Tabel 3).³⁴⁻³⁶

Conclusie

Indien bekend is dat een bepaalde vorm van epilepsie goed reageert op een bepaald geneesmiddel, vormt het werkingsmechanisme ervan een aanknopingspunt voor het vinden van een mogelijk kandidaatgen voor deze epilepsie. Zo zijn valproaat en ethosuximide effectief bij de behandeling van absences door vermindering van de stroom door het T-type (transient, 'low threshold') calciumkanaal. Genen die coderen voor subunits van het T-calciumkanaal zouden derhalve goede kandidaatgenen voor

- 1 Bij epilepsie spelen erfelijke factoren een rol.
- 2 Het is daarom belangrijk om bij een patiënt met epilepsie een goede familie-anamnese af te nemen. Dit omvat zowel het opvragen van beschikbare gegevens van de aangedane familieleden als het maken van een stamboom.
- 3 De combinatie van klinische- en EEG-kenmerken leidt tot het beter herkennen van idiopathische epileptische syndromen.

deze epilepsievorm kunnen zijn (Tabel 3, op pagina 172).^{34,36} Zoals reeds genoemd coderen alle tot nu toe gevonden epilepsiegenen voor ionkanalen of receptoren. Geneesmiddelen die aangrijpen op deze genproducten en de verstoorde functie opheffen of modifieren zullen mogelijk goed werkzaam zijn bij de betreffende syndromen. Het vinden van epilepsiegenen biedt dan ook perspectieven voor de ontwikkeling van nieuwe anti-epileptica.

Referenties

1. Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy. Proposal for revised classification of epilepsies and epileptic syndromes. *Epilepsia* 1989;30:389-99.
2. Sillanpaa M, Koskenvuo M, Romanov K, Kaprio J. Genetic factors in epileptic seizures: evidence from a large twin population. *Acta Neurol Scand* 1991;84:523-6.
3. Corey LA, Berg K, Pellock JM, Solaas MH, Nance WE, DeLorenzo RJ. The occurrence of epilepsy and febrile seizures in Virginian and Norwegian twins. *Neurology* 1991;41:1433-6.
4. Berkovic SF, Howell RA, Hay DA, Hopper JL. Epilepsies in twins: genetics of the major epilepsy syndromes. *Ann Neurol* 1998;43:435-45.
5. Annegers JF, Hauser WA, Anderson VE, Kurland LT. The risks of seizure disorders among relatives of patients with childhood onset epilepsy. *Neurology* 1982;32:174-9.
6. Ottman R, Annegers JF, Hauser WA, Kurland LT. Seizure risk in offspring of parents with generalized versus partial epilepsy. *Epilepsia* 1989;30:157-61.
7. Aziz H, Ali SM, Frances P, Khan MI, Hasan KZ. Epilepsy in Pakistan: a population-based epidemiologic study. *Epilepsia* 1994;35:950-8.
8. Monetti VC, Granieri E, Casetta I, Tola MR, Paolino E, Malagu S, et al. Risk factors for idiopathic generalized seizures: a population-based case control study in Copparo, Italy. *Epilepsia* 1995;36:224-9.
9. Jain S, Padma MV, Puri A, Jyoti, Maheshwari MC. Occurrence of epilepsies in family members of Indian probands with different epileptic syndromes. *Epilepsia* 1997;38:237-44.
10. Callenbach PMC, Geerts AT, Arts WFM, van Donselaar CA, Peters ACB, Stroink H, et al. Familial occurrence of epilepsy in children with newly diagnosed multiple seizures: Dutch Study of Epilepsy in Childhood. *Epilepsia* 1998;39:331-6.
11. Callenbach PMC, Brouwer OF. Hereditary epilepsy syndromes. *Clin Neurol Neurosurg* 1997;99:159-71.
12. Prasad AN, Prasad C, Stafstrom CE. Recent advances in the genetics of epilepsy: insights from human and animal studies. *Epilepsia* 1999;40:1329-52.
13. Scheffer IE, Bhatia KP, Lopes-Cendes I, Fish DR, Marsden CD, Andermann F, et al. Autosomal dominant frontal epilepsy misdiagnosed as sleep disorder. *Lancet* 1994;343:515-7.
14. Steinlein OK, Mulley JC, Propping P, Wallace RH, Phillips HA, Sutherland GR, et al. A missense mutation in the neuronal nicotinic acetylcholine receptor alpha 4 subunit is associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 1995;11:201-3.
15. De Fusco M, Becchetti A, Patrignani A, Annesi G, Gambardella A, Quattrone A, et al. The nicotinic receptor beta2 subunit is mutant in nocturnal frontal lobe epilepsy. *Nat Genet* 2000;26:275-6.
16. Phillips HA, Favre I, Kirkpatrick M, Zuberi SM, Goudie D, Heron SE, et al. CHRN2 is the second acetylcholine receptor subunit associated with autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy. *Am J Hum Genet* 2001;68:225-31.
17. Phillips HA, Scheffer IE, Crossland KM, Bhatia KP, Fish DR, Marsden CD, et al. Autosomal dominant nocturnal frontal lobe epilepsy: genetic heterogeneity and evidence for a second locus at 15q24. *Am J Hum Genet* 1998;63:1108-16.
18. Leppert M, Anderson VE, Quattlebaum T, Stauffer D, O'Connell P, Nakamura Y, et al. Benign familial neonatal convulsions linked to genetic markers on chromosome 20. *Nature* 1989;337:647-8.
19. Lewis TB, Leach RJ, Ward K, O'Connell P, Ryan SG. Genetic heterogeneity in benign familial neonatal convulsions: identification of a new locus on chromosome 8q. *Am J Hum Genet* 1993;53:670-5.

20. Singh NA, Charlier C, Stauffer D, DuPont BR, Leach RJ, Melis R, et al. A novel potassium channel gene, *KCNQ2*, is mutated in an inherited epilepsy of newborns. *Nat Genet* 1998;18:25-9.
21. Biervert C, Schroeder BC, Kubisch C, Berkovic SF, Propping P, Jentsch TJ, et al. A potassium channel mutation in neonatal human epilepsy. *Science* 1998;279:403-6.
22. Charlier C, Singh NA, Ryan SG, Lewis TB, Reus BE, Leach RJ, et al. A pore mutation in a novel KQT-like potassium channel gene in an idiopathic epilepsy family. *Nat Genet* 1998;18:53-5.
23. Scheffer IE and Berkovic SF. Generalized epilepsy with febrile seizures plus. A genetic disorder with heterogenous clinical phenotypes. *Brain* 1997;120:479-90.
24. Wallace RH, Wang DW, Singh R, Scheffer IE, George AL, Jr., Phillips HA, et al. Febrile seizures and generalized epilepsy associated with a mutation in the Na^+ -channel beta1 subunit gene *SCN1B*. *Nat Genet* 1998;19:366-70.
25. Escayg A, MacDonald BT, Meisler MH, Baulac S, Huberfeld G, An-Gourfinkel I, et al. Mutations of *SCN1A*, encoding a neuronal sodium channel, in two families with *GEFS+2*. *Nat Genet* 2000;24:343-5.
26. Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet* 2000;9:87-91.
27. Ophoff RA, Terwindt GM, Vergouwe MN, van Eijk R, Oefner PJ, Hoffman SM, et al. Familial hemiplegic migraine and episodic ataxia type-2 are caused by mutations in the Ca^{2+} channel gene *CACNL1A4*. *Cell* 1996;87:543-52.
28. Terwindt GM, Ophoff RA, Lindhout D, Haan J, Halley DJ, Sandkuijl LA, et al. Partial cosegregation of familial hemiplegic migraine and a benign familial infantile epileptic syndrome. *Epilepsia* 1997;38:915-21.
29. Kramer U, Lerman-Sagi T, Margalith D, Harel S. A family with hemiplegic migraine and focal seizures. *Eur J Pediatr Neurol* 1997;1:35-8.
30. Szepietowski P, Rochette J, Berquin P, Piussan C, Lathrop GM, Monaco AP. Familial infantile convulsions and paroxysmal choreoathetosis: a new neurological syndrome linked to the pericentromeric region of human chromosome 16. *Am J Hum Genet* 1997;61:889-98.
31. Guerrini R, Bonanni P, Nardocci N, Parmeggiani L, Piccirilli M, De Fusco M, et al. Autosomal recessive rolandic epilepsy with paroxysmal exercise-induced dystonia and writer's cramp: delineation of the syndrome and gene mapping to chromosome 16p12-11.2. *Ann Neurol* 1999;45:344-52.
32. Zuberi SM, Eunson LH, Spauschus A, De Silva R, Tolmie J, Wood NW, et al. A novel mutation in the human voltage-gated potassium channel gene (*Kv1.1*) associates with episodic ataxia type 1 and sometimes with partial epilepsy. *Brain* 1999;122:817-25.
33. Matsuura T, Achari M, Khajavi M, Bachinski LL, Zogbbi HY, Ashizawa T. Mapping of the gene for a novel spinocerebellar ataxia with pure cerebellar signs and epilepsy. *Ann Neurol* 1999;45:407-11.
34. Macdonald RL and Kelly KM. Mechanisms of action of currently prescribed and newly developed antiepileptic drugs. *Epilepsia* 1994;35:S41-S50.
35. Stefani A, Spadoni F, Bernardi G. Voltage-activated calcium channels: targets of antiepileptic drug therapy? *Epilepsia* 1997;38:959-65.
36. Moshe SL. Mechanisms of action of anticonvulsant agents. *Neurology* 2000;55:S32-S40.

Correspondentie-adres auteurs:

Mw. Drs. P.M.C. Callenbach,
arts-assistent Neurologie, Afdeling
Neurologie, Leids Universitair Medisch
Centrum, Leiden.

Mw. Drs. R.F.M. de Coo,
arts-assistent Neurologie, Afdeling
Kinderneurologie, Erasmus Universitair
Medisch Centrum Rotterdam,
Rotterdam.

Prof. Dr. R.R. Frants,
Afdeling Anthropogenetica, Leids
Universitair Medisch Centrum, Leiden.

Dr. D. Lindhout,
Divisie Medische Genetica, Universitair
Medisch Centrum Utrecht, Utrecht.

Prof. Dr. O.F. Brouwer, kinderneuroloog
(Hier graag alle correspondentie aan richten)
Afdeling Neurologie
Academisch Ziekenhuis Groningen
Postbus 30.001
9700 RB Groningen
Telefoon : 050-3612430
Fax : 050-3611707
E-mail : o.f.brouwer@neuro.azg.nl

De auteurs zijn betrokken bij een landelijk onderzoek naar de genetische achtergronden van idiopathische epilepsieën dat wordt gefinancierd door het NWO (940-33-030) en het Nationale Epilepsie Fonds (98-14). Petra Callenbach is als onderzoekster aan het project verbonden.