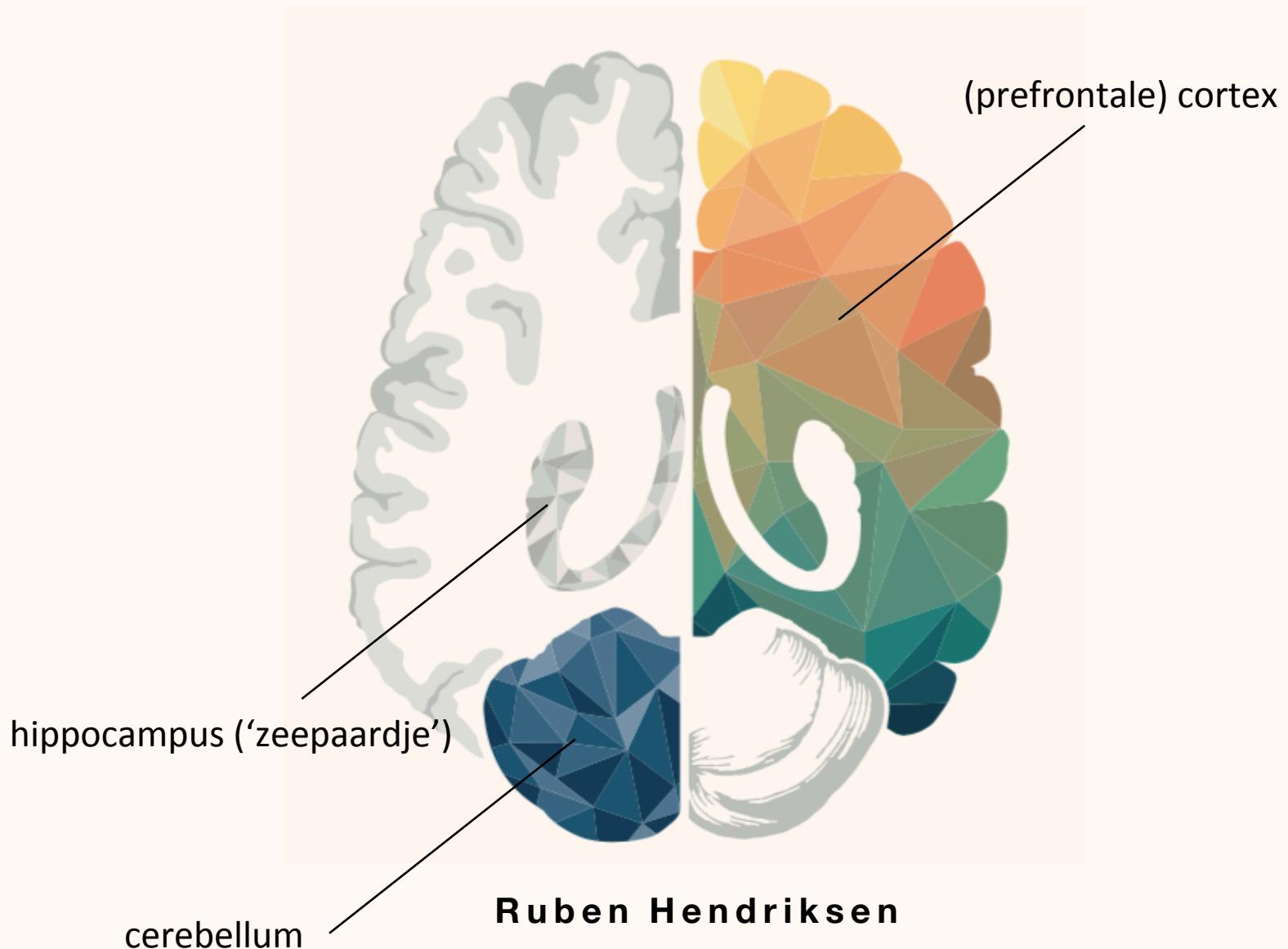


# Duchenne spierdystrofie en epilepsie

2013-2017



Kempenhaeghe, 2 juni 2018

# OVERZICHT

- Introductie: epilepsie
- Stukje historie (Guillaume Duchenne)
- Dystrofine in het brein
- Relevantie
- Hoe vaak komt epilepsie voor bij Duchenne (update)
- Mogelijke biologische verklaring
- Eigen bevindingen laboratorium onderzoek DMD – epilepsie
- Praktische punten
- Conclusie
- Discussie: vragen

THEORIE

# EPILEPSIE

## - Definitie

(Fisher et al., 2005; Berg et al., 2010)

*Epileptische aanval = tijdelijk optreden van tekenen en/of symptomen ten gevolge van abnormaal excessieve of synchrone **neuronale** activatie in het brein*

*Epilepsie = de totale groep gekarakteriseerd door aanvallen, waarbij er een predispositie bestaat om aanvallen te krijgen*

## - Diagnose

(Fisher et al., 2014)

*Twee of meer ongeprovoceerde aanvallen, meer dan 24 uur van elkaar*

## - Epidemiologie

(Cowan, 2002)

*0.5 – 1% in de algehele bevolking*

## - Presentatie/classificatie

(Berg et al., 2010)

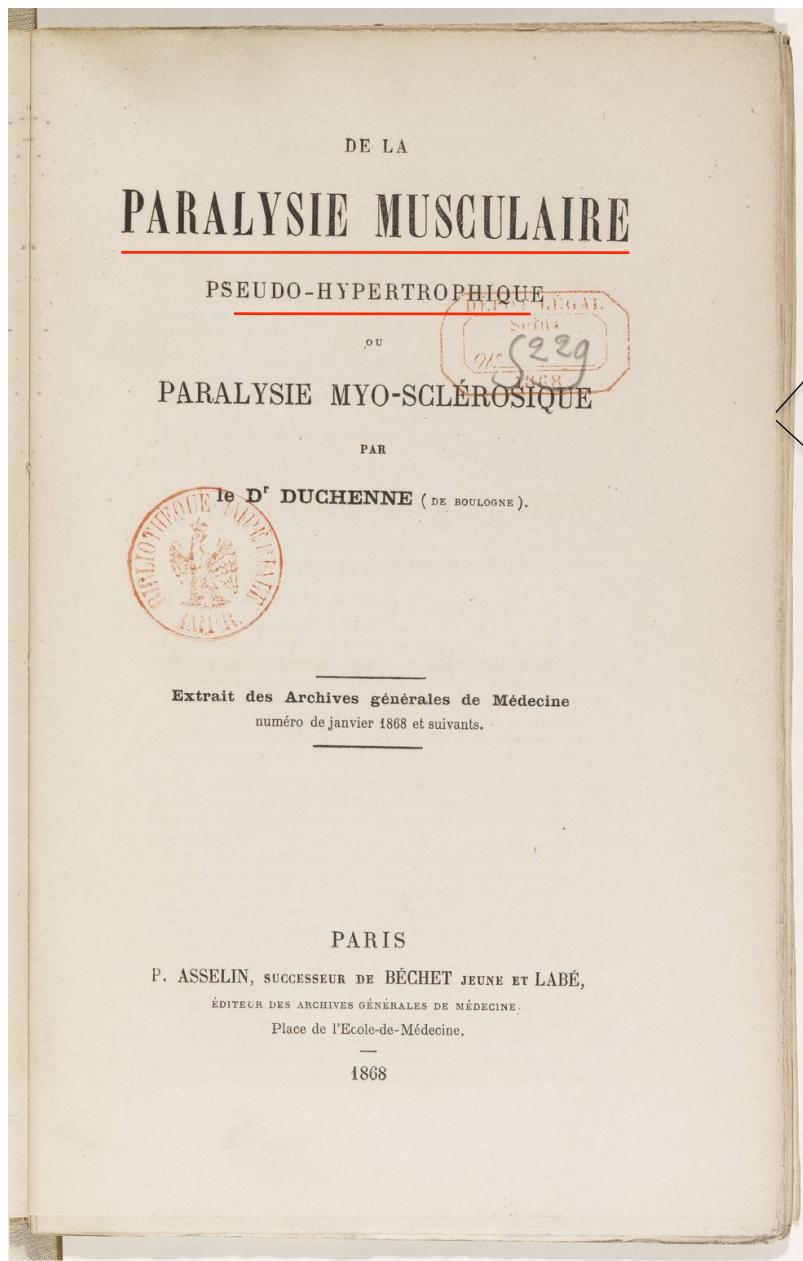
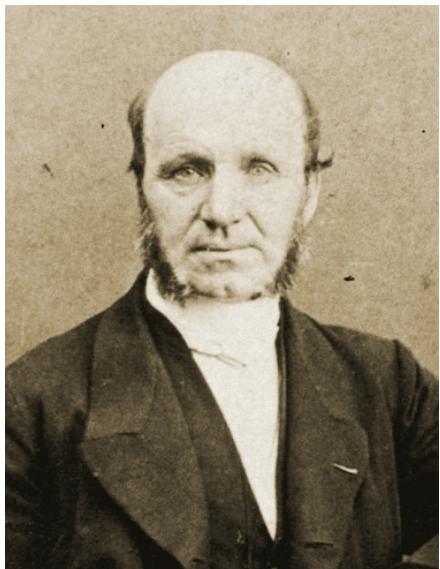
*Focaal vs. Gegenerealiseerd*

## - Comorbiditeit (neuropsychologisch)

(Besag et al., 2016)

*ADHD (30%), ASD (20%), ontwikkelingsvertraging (51%)*

# DUCHENNE (DE BOULOGNE, 1868)



## 13 patiënten:

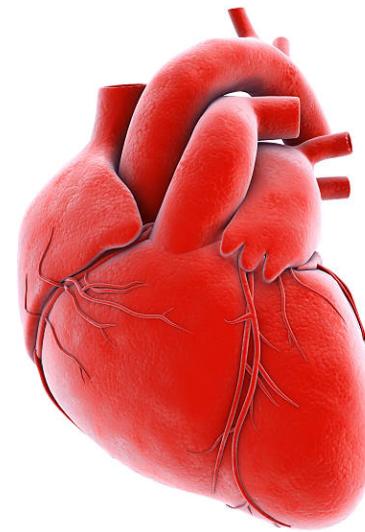
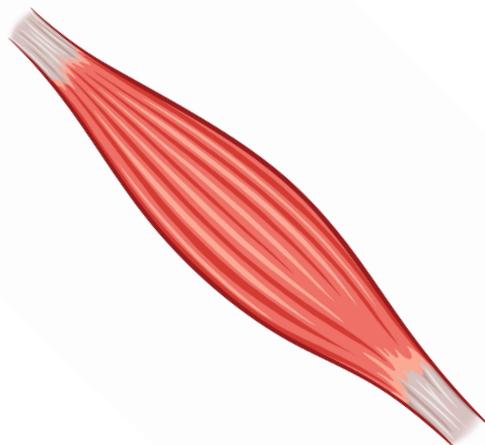
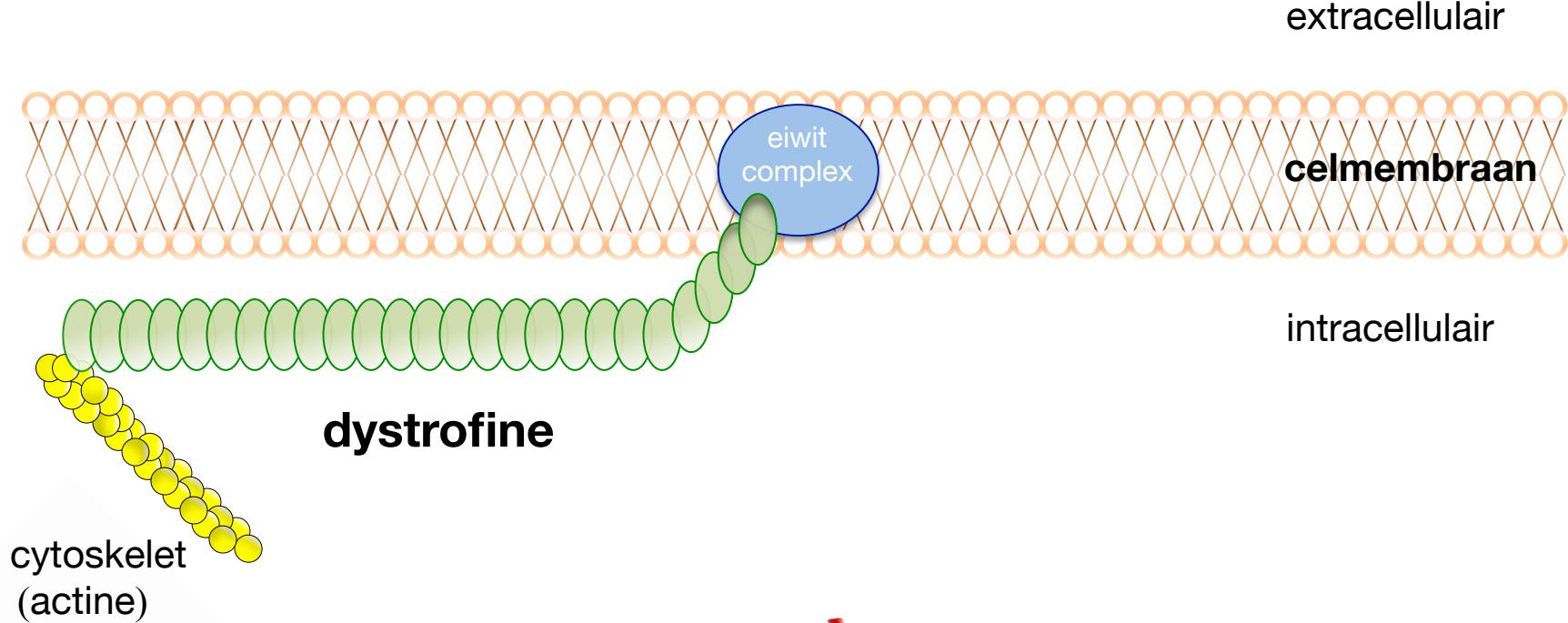
- 6 lage intelligentie
- 2 taal problemen
- 2 epilepsie

# STUKJE KUNSTGESCHIEDENIS

Londen, National Hospital For Nervous Diseases

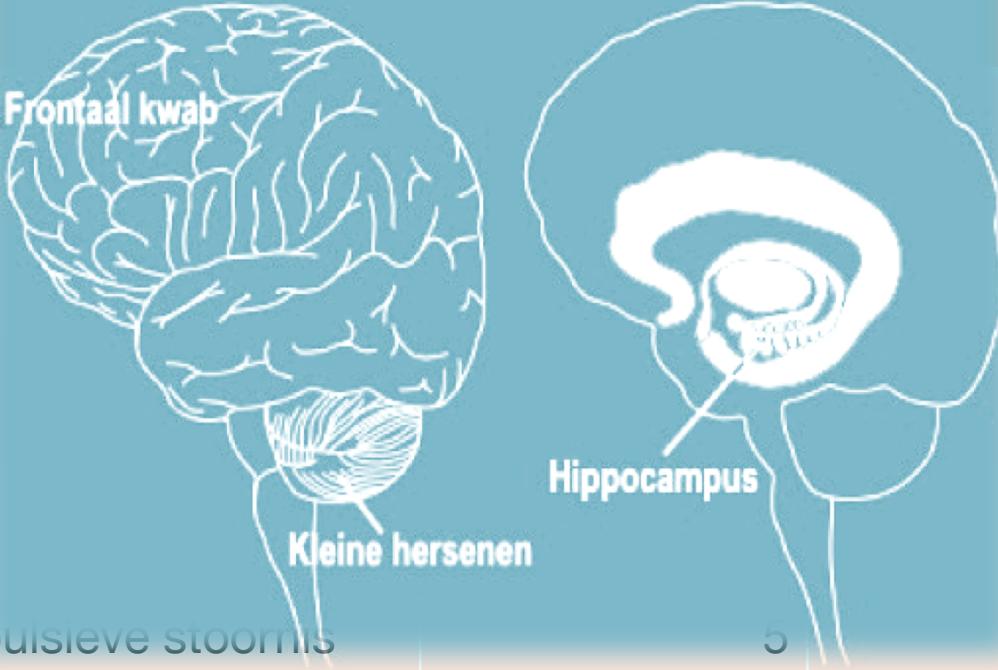


# DYSTROFINE EIWIT



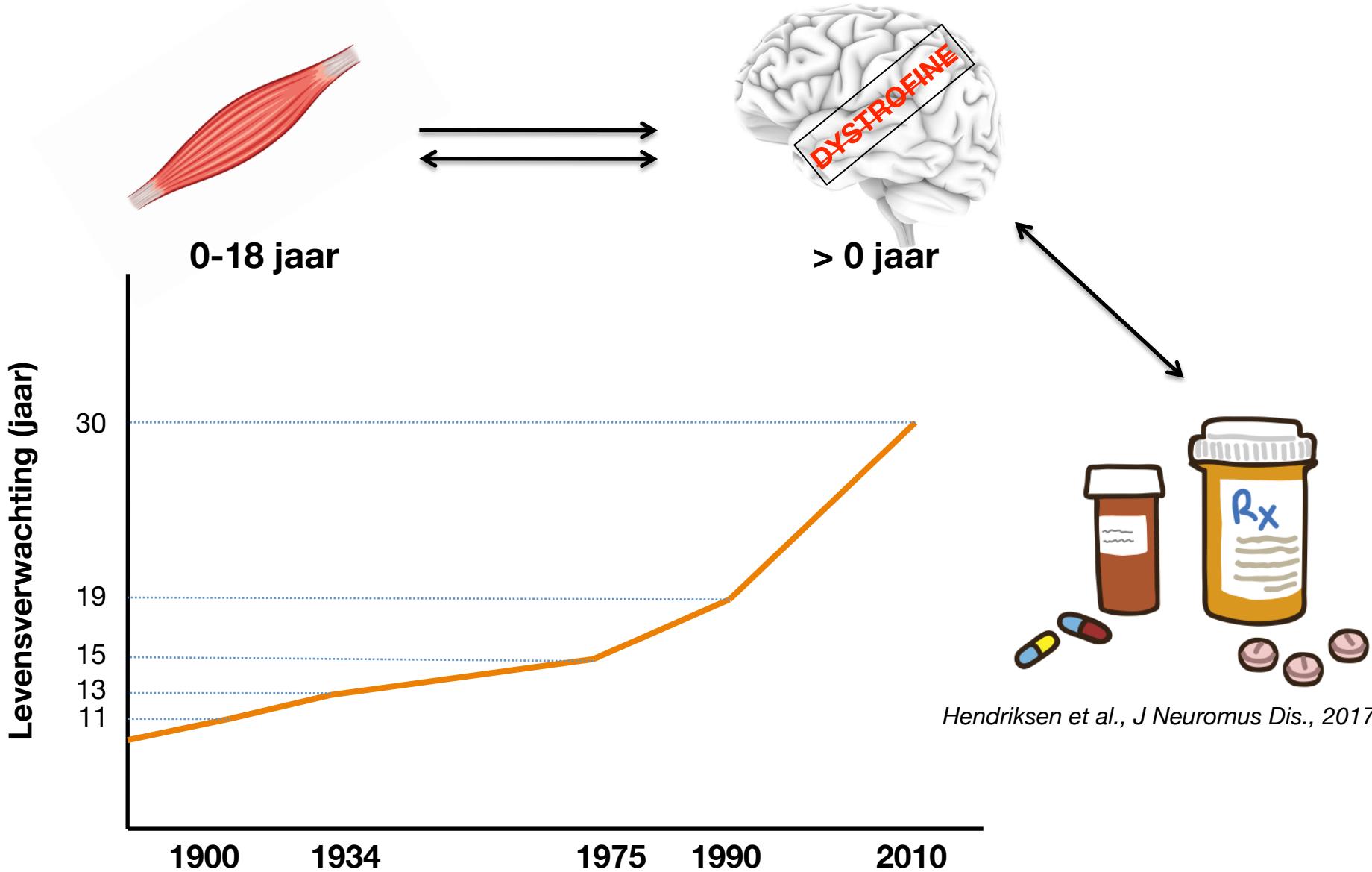
# DUCHENNE EN HET BREIN

brein-gerelateerde comorbiditeit	Duchenne (~%)	algemene populatie (~%)
mentale retardatie	Frontaal kwab	2
ADHD		7
autisme		< 0,1
dyslexie	Hippocampus	3-10
obsessief-compulsieve stoornis		2,3
epilepsie	6.3	0.5-1



The diagram illustrates two cross-sections of the human brain. The left section shows the cerebellum at the bottom and the hippocampus highlighted in white within the temporal lobe. The right section provides a clearer view of the hippocampus, which is a small, curved structure within the temporal lobe. Labels 'Kleine hersenen' (cerebellum) and 'Hippocampus' point to their respective structures.

# BELANG VAN DEZE KENNIS



# Duchenne en epilepsie: wat was er al bekend?

	Prevalence of epilepsy in DMD population (number of DMD patients)	Prevalence of epilepsy in control population
Goodwin et al., 1997	3.1 % (254)*	0.4-0.5 % <sup>a</sup>
Etemadifar and Molaei, 2004	12.3 % (57)	0.5-1 % <sup>b</sup>
Pane et al., 2013	6.3 % (222)	0,5-1 % <sup>b</sup>

**Table 1: Prevalence of epilepsy across different DMD populations as compared to a healthy control population.**

\* This population consists of both patients with DMD and BMD.

<sup>a</sup> Cowan et al., 1989

<sup>b</sup> Cowan et al., 2002

# UPDATE: vragenlijststudie naar EPILEPSIE (2014-2015)

## Epilepsy in Duchenne Muscular Dystrophy: questionnaire-study

Dear Parents / boys / men,

We are currently doing scientific research intending to answer the question if an increased prevalence of epilepsy occurs in boys and young men with Duchenne Muscular dystrophy. Also we would like to examine if specific subtypes hold any significance in this matter. As epidemiological studies require large patient data to make firm conclusions, we would be very grateful with your cooperation. Please answer the following questions by writing down your answer or marking the appropriate circle (0). For some questions, you also have to fill in an age or a short information.

All information provided will be discretely used, and remains anonymous. Thank you very much for your co-operation.

[Go to questionnaire for parents](#)

[Go to questionnaire for boys and men](#)

## Epilepsie en Duchenne: vragenlijst studie

Beste ouders / jongens / mannen,

We zijn momenteel bezig met een wetenschappelijk onderzoek om na te gaan of en hoe vaak epilepsie voorkomt bij jongens en jonge mannen met de spierziekte van Duchenne of Becker. Ook willen we te weten komen of bepaalde typen epilepsie vaker voorkomen. Om uit een dergelijke studie harde conclusies te trekken is het nodig dat veel mensen hieraan deelnemen. Daarom vragen we ouders uit vele verschillende landen om deze lijst voor ons in te vullen. De bijgevoegde vragenlijst kunt u via internet invullen en opsturen. Kies het antwoord dat het best bij uw zoon past. Soms kunt u een antwoord geven door bijvoorbeeld een jaartal in te vullen of een antwoord in te typen.

Alle door u verstrekte informatie wordt anoniem en vertrouwelijk behandeld. Dank voor uw medewerking.

[Vragenlijst voor ouders](#)

[Vragenlijst voor jongens en mannen](#)

## Epilepsy in Duchenne Muscular Dystrophy: questionnaire-study

### Answerform

1. Date of birth:

month

year

2. Country of origin

State

3. What is your son's specific diagnosis?

Duchenne  Becker

- at what age was the diagnosis made?  years (fill in age in years)

- What is the proven mutation of your son?

4. Is your son on steroid therapy?

Yes  No

- If yes, at what age did he start steroids?  years

- What steroids does he use?  Prednisone  Deflazacort  Other

Please specify other

5. What other medication does your son use?

Please select

Please select

6. What is the cognitive level of your boy?

Please select

7. Is your son visiting regular school?

Please select

8. Does your boy have a learning disability?

Please select

Please specify other

9. Has one of the following diagnosis been formally made for your son (more answers possible)?

Check All That Apply

- Attention Deficit Hyperactivity
- Autism Spectrum Disorder
- Obsessive Compulsive Disorder
- Anxiety Disorder
- Depressive Disorder
- Sleep disorder
- Other

Please specify other

# UPDATE: vragenlijststudie naar EPILEPSIE (2014-2015)

490

EUROPEAN JOURNAL OF PEDIATRIC NEUROLOGY 22 (2018) 488–497

**Table 1 – Characteristics of participating countries in this questionnaire study.**

Country	Association	Distribution via	Addressed (N)	Responded (n)	Response rate
Netherlands	DPP-NL	- Newsletter - Website/Facebook	N = 279	n = 55	19.7%
USA	UPPMD	- Community website - FACES Coordinators	N/A	n = 42	N/A
Australia	Foundation Duchenne	- Facebook page	N/A	n = 16	N/A
Belgium	DPP-B	- Facebook page	N = 222	n = 20	9.0%
UK	Action Duchenne	- Newsletters	N/A	n = 15	N/A
Italy	Parent Project Onlus	- Newsletter - Community website	N = 594	n = 60	10.6%
Ireland		- Newsletter	N/A	n = 5	N/A

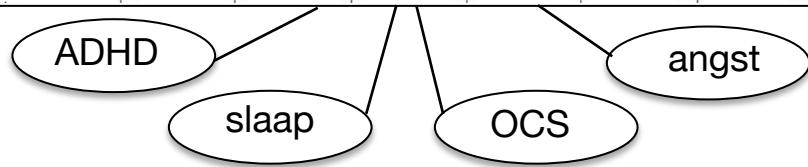
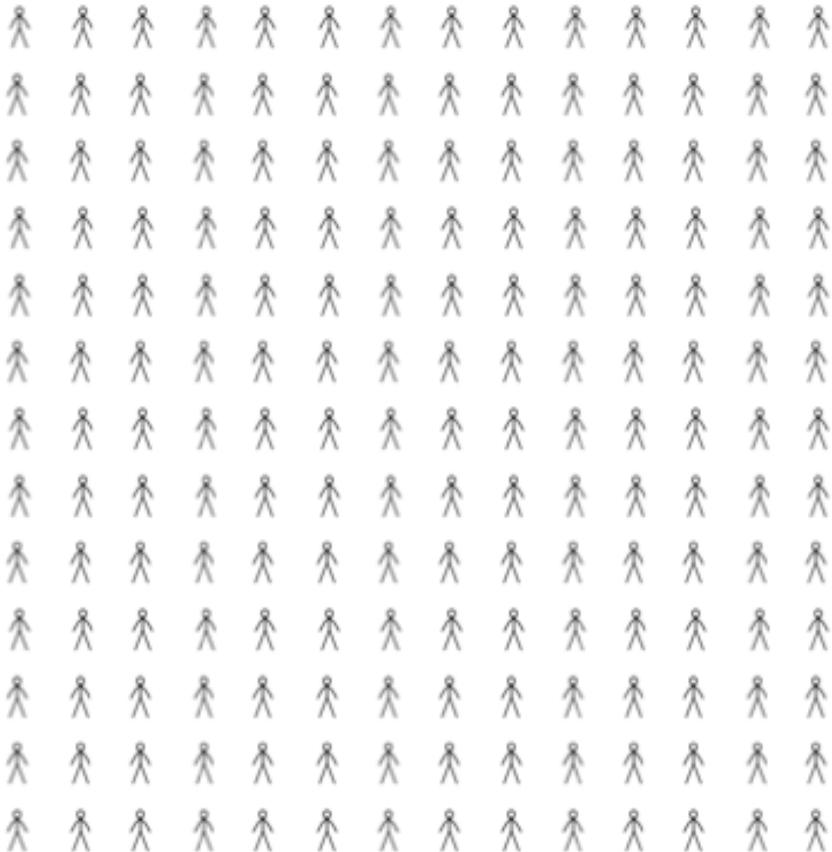
Abbreviations: DPP = Duchenne Parent Project, B = Belgium/NL = Netherlands, FACES = Families Advocating, Connecting, Educating, and Supporting (part of Parent Project Muscular Dystrophy), UPPMD = United Parent Projects Muscular Dystrophy.

Country	N
Germany	3
Canada	2
New-Zealand	2
Romania	2
Unknown Origin	2
Bulgaria	1
Pakistan	1
Russia	1
South-Africa	1

# UPDATE vragenlijststudie naar EPILEPSIE (2014-2015)

Duchenne spierdystrofie

**N = 228**



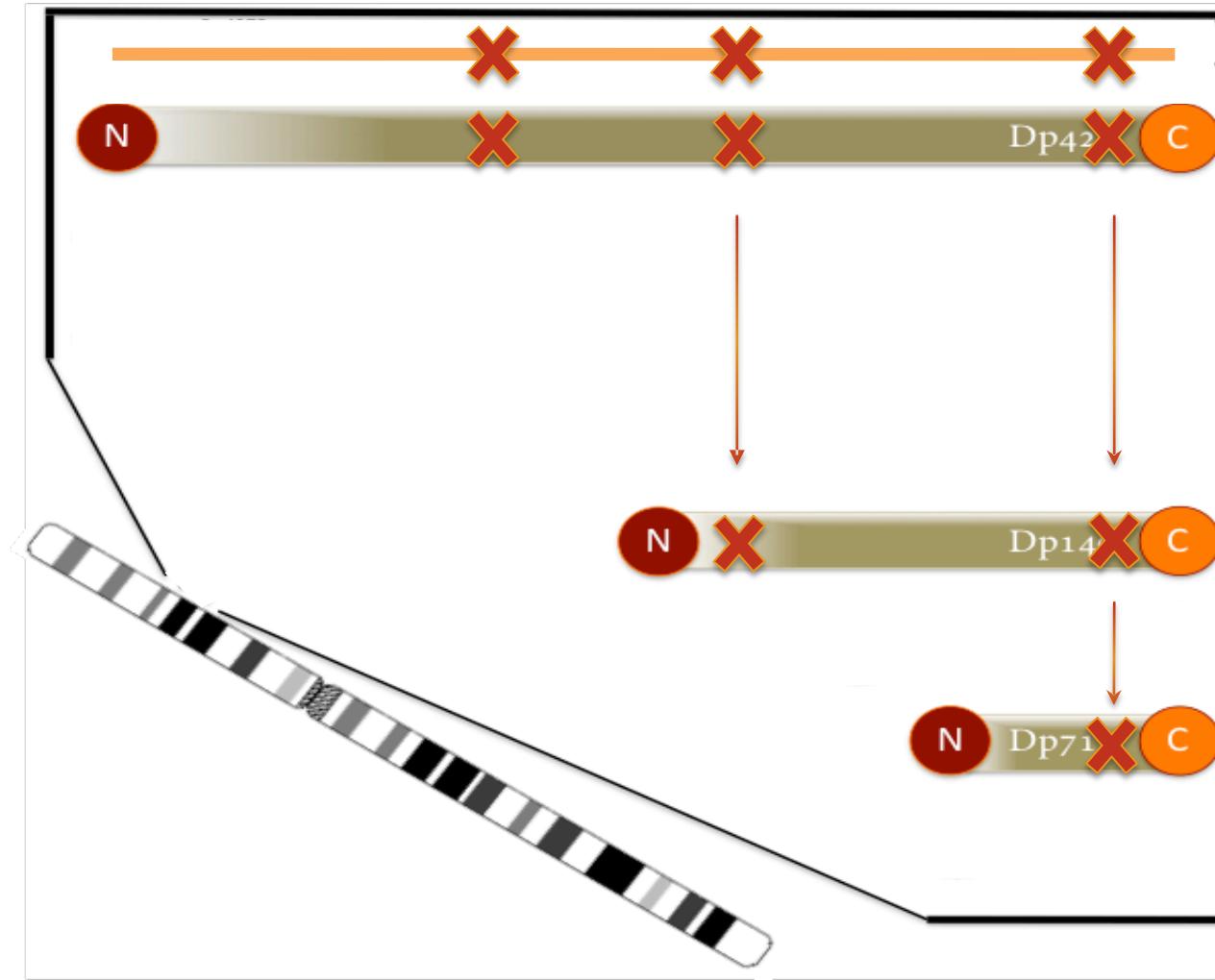
Hendriksen et al., Eur J Ped Neur, 2017

# **UPDATE: vragenlijststudie naar EPILEPSIE (2014-2015)**

## **INTERMEZZO: DYSTROFINE IN HET BREIN**

*begin*

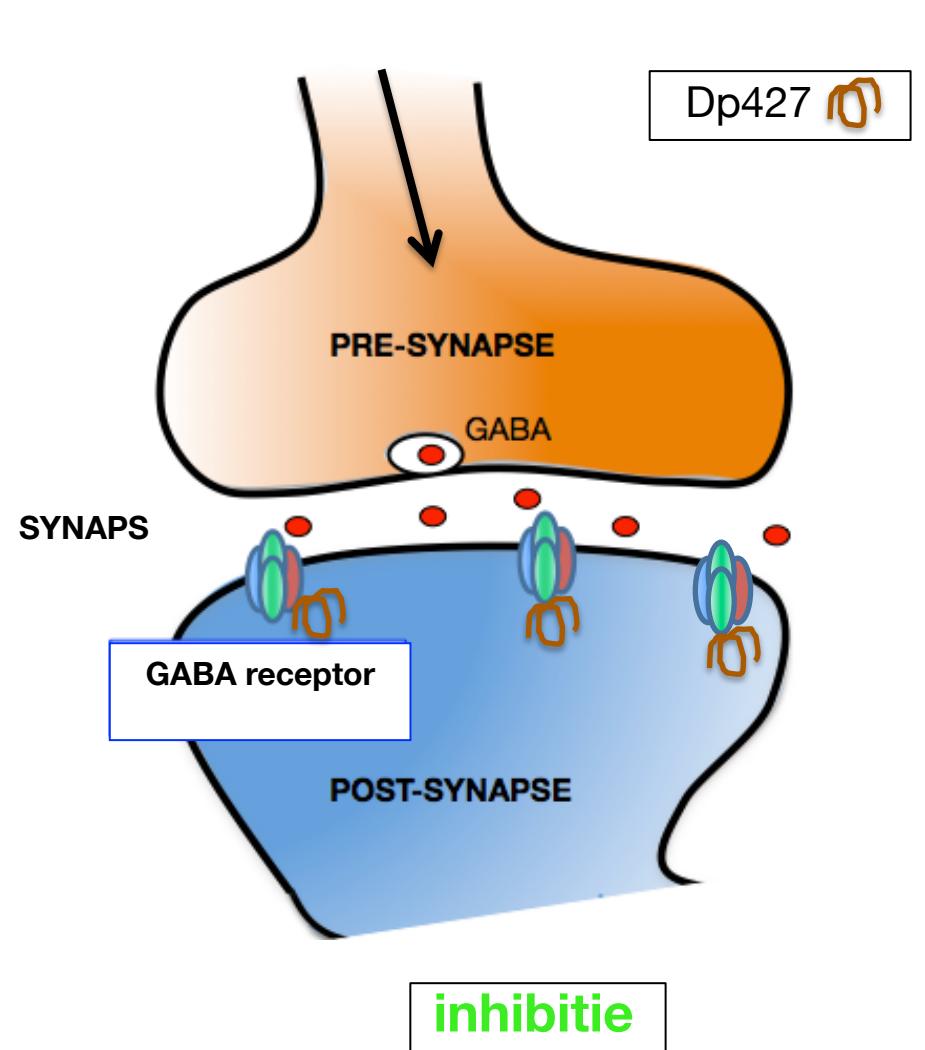
eind



# *dystrofine gen* **Duchenne spierdystrofie**

# MODEL I

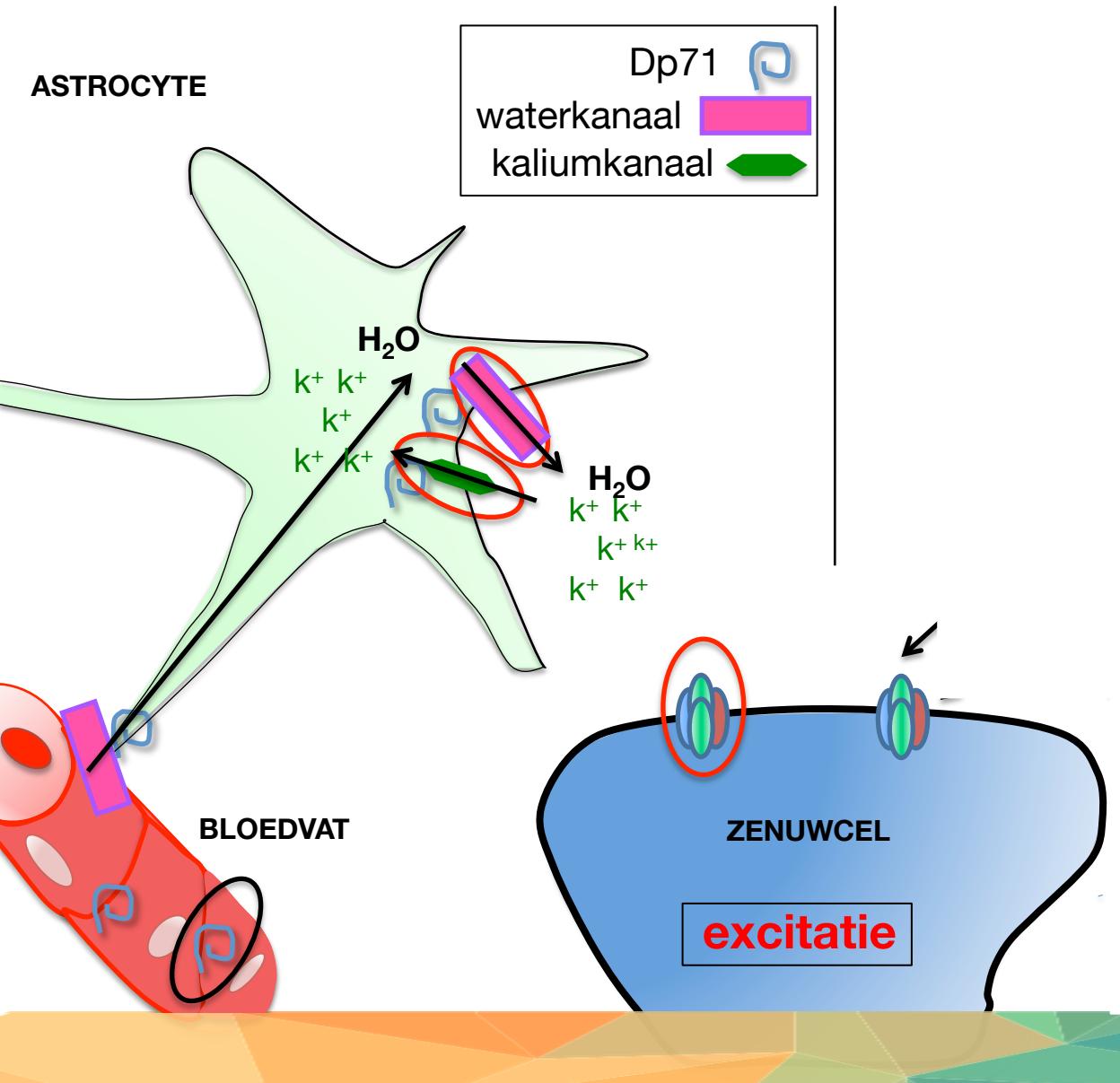
algehele populatie



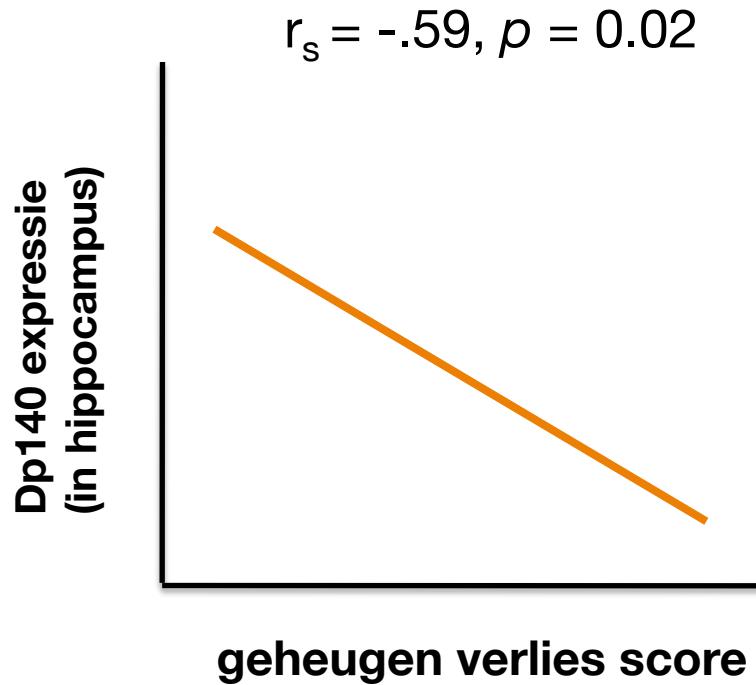
Hendriksen et al., Neurosci & Biobehav Rev, 2015

# MODEL II

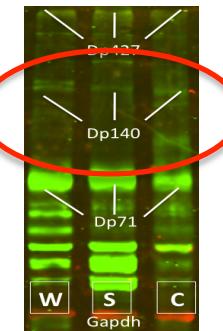
algehele populatie



# TRANSLATIONEEL



kwantificatie



# PRAKTIJK: HERKENNING/WAAR OP LETTEN

Table 3 – Collective seizure type- and AED frequencies in a sample of DMD patients with epilepsy.

Seizure type	Subtype	n	%
Generalised	Absence seizures	7	36.8
	Tonic seizures	0	0.0
	Tonic-clonic seizures	6	31.6
	Myoclonic seizures	0	0.0
Focal	Focal seizures	6	31.6
	Total	19	100

generaliseerd

→ alle motorische activiteit  
onged = ontoegankelijk

alsof" er niks gebeurd is  
equent optredend (100x/dag)

EEG	Treatment	Seizure Control
Abn	Used to take sodium valproate (Epilim)	Seizure-free
Abn	Lamotrigine	Seizure-free
Abn	Oxcarbazepine, Levetiracetam	50% reduced
Nor	Sodiumvalproate (Epilim)	Seizure-free
Abn	Levetiracetam, VNS	50% reduced
Abn	Used to take Carbamazepine	Seizure-free
Abn	Lamotrigine, ethosuccimide	50% – reduced
Abn	Lamotrigine, Sodium valproate (Depakine)	Seizure-free
Abn	None	–
Abn	None (still awaiting treatment initiation)	–
Abn	Lamotrigine, Zonisamide	50% – reduced
Nor	Used to take sodium valproate (Epilim)	Seizure-free
Abn	Levetiracetam	50% – reduced
Abn	Used to take Topiramate	Seizure-free
N	None	–
Nor	None	–
Abn	Used to take Phenobarbital	Seizure-free
Nor	Used to take Levetiracetam	No change

- Merendeel van jongens met epilepsie gaf aan AED's te gebruiken, met redelijk effect.

Table 3 – Co  
a sample of

Seizure type  
Generalised

Focal  
AED

## Eerste hulp bij epilepsie

### Algemeen

- blijf kalm
- blijf erbij
- praat rustig
- probeer iemand niet geforceerd tegen te houden
- een aanval gaat bijna altijd vanzelf over

Soorten aanvallen: iemand is afwezig of niet aanspreekbaar, loopt doelloos rond en gedraagt zich vreemd of is diep bewusteloos en schudt

Note: also AEDs used in the patient) character

<sup>a</sup> The fact that can be clarified by the fact that four patients used two AEDs. Similarly, some patients had multiple seizure types (again, see Table 5).

ne nog niet specifiek onderzocht

Merendeel van jongens met epilepsie gaf aan AED's te gebruiken, met redelijk effect.

# **“DIAGNOSTISCHE OVERSCHADUWING”**

- Soms is het niet zo makkelijk om de diagnose te stellen
- Overshadowing = ziektebeelden overlappen qua presentatie waardoor beelden niet afzonderlijk herkent kunnen worden
- Bijv. absences en AD(H)D
- Voorbeelden in wetenschappelijk literatuur beschreven
- De kliniek van beelden kan dus overlappen waardoor risico bestaat dat andere comorbiditeiten over hoofd worden gezien
- Gezien de impact hiervan is erkenning en evt. behandeling belangrijk

# CONCLUSIE

- Duchenne spierdystrofie: meer dan een spierziekte
- In sommige gevallen sprake van brein problemen:
  - neuro-ontwikkelingsstoornissen
  - **epilepsie**
- Neurobiologische verklaring (multifactorieel)
- Dp427 geassocieerd met epilepsie, Dp140 met geheugenfunctie
- Niet alle jongens/mannen *brein gerelateerde problemen of epilepsie*
- Indien verdenking epilepsie → verwijzing kinderneuroloog

# TOEKOMST

- Diagnostiek/screening
- Meer onderzoek: onderliggende oorzaak, behandelingen?

# MET DANK AAN

- **Jullie**, als deelnemers aan de vragenlijststudie(s)!
- Prof. Dr. J.S.H. Vles
- Dr. G. Hoogland
- Dr. M.W. Aalbers
- Duchenne Parent Project – Nederland (E. Vroom & J.Kuijer)
- Dr. J.G.M. Hendriksen (Kempenhaeghe)

# VRAGEN EN DISCUSSIE?!

[hendriksen.ruben@gmail.com](mailto:hendriksen.ruben@gmail.com)

# DISCUSSIE

**Table 5 – Characteristics for all DMD patients with epilepsy, both in present and past, including reported cognitive abilities and concomitant diagnosis with neurodevelopmental disorders.**

#	Age	Country	Isoform	Age of onset	Seizure type	Seizure frequency	EEG	Treatment	Seizure Control	Family history	IQ	NPD/sleep	LD
1	12 yr.	AUS	–	–	–	Used to <1×/month	Abn	Used to take sodium valproate (Epilim)	Seizure-free	N	<85	N	N
2	31 yr.	USA	Dp427	14 yr.	Focal (TLE)	<1×/year	Abn	Lamotrigine	Seizure-free	N	>115	N	N
3	17 yr.	USA	Dp427, Dp140	16 yr.	Focal (TLE)	<1×/month	Abn	Oxcarbazepine, Levetiracetam	50% reduced	N	AVG	N	N
4	7 yr.	SA	Dp427	6 yr.	Tonic-clonic	<1×/year	Nor	Sodiumvalproate (Epilem)	Seizure-free	N	<85	ADH/ASD	N
5	24 yr.	USA	–	10 yr.	Absence Tonic-clonic	<1×/month	Abn	Levetiracetam, VNS	50% reduced	P	AVG	N	N
6	29 yr.	USA	–	13 yr.	Focal	–	Abn	Used to take Carbamazepine	Seizure-free	P	AVG	ADH/	Y
7	14 yr.	USA	Dp427, Dp140*	9 yr.	Absence	Almost daily	Abn	Lamotrigine, ethosuccimide	50% – reduced	N	AVG	Sleep	Y
8	13 yr.	ITA	Dp427, Dp140*	6 yr.	Absence Tonic-clonic	<1×/month	Abn	Lamotrigine, Sodium valproate (Depakine)	Seizure-free	N	<85	ADH/	Y
9	1 yr.	ITA	Dp427, Dp140*	1 yr.	Absence	<1×/year	Abn	None	–	N	AVG	N	N
10	17 yr.	USA	Dp427	16 yr.	Tonic-clonic	<1×/year	Abn	None (still awaiting treatment initiation)	–	N	<70	ADH/ASD, OCD, depr ANX sleep	Y
11	13 yr.	USA	Dp427, Dp140	7 yr.	Focal, Tonic-clonic	–	Abn	Lamotrigine, Zonisamide	50% – reduced	P	<85	ADH/ANX	Y
12	25 yr.	AUS	Dp427	11 yr.	Focal	–	Nor	Used to take sodium valproate (Epilem)	Seizure-free	N	–	N	N
13	15 yr.	USA	Dp427, Dp140*	15 yr.	Absence	<1×/month	Abn	Levetiracetam	50% – reduced	N	>115	ADH/OCD sleep	N
14	13 yr.	NZE	Dp427, Dp140*	9 yr.	Absence	Used to be almost daily	Abn	Used to take Topiramate	Seizure-free	N	AVG	sleep	N
15	22 yr.	NL	Dp427, Dp140*	5 yr.	Absence	Used to be <1×/year	N	None	–	N	AVG	N	N
16	–	–	Dp427	9 yr.	Focal, Tonic-clonic	<1×/month	Nor	None	–	N	>115	ADH/OCD ANX sleep	N
17	14 yr.	USA	Dp427	0 yr.	–	<1×/year	Abn	Used to take Phenobarbital	Seizure-free	N	<85	N	Y
18	20 yr.	USA	Dp427, Dp140	10 yr.	idiopathic pro-voked	–	Nor	Used to take Levetiracetam	No change	N	AVG	ANX depr sleep	N

Abbreviations: Abn. = abnormal, Anx = Anxiety disorder, ADH/ = Attention Deficit Hyperactivity Disorder, ASD = Autism Spectrum Disorder, AUS = Australia, AVG = Average (85 < IQ < 115), Depr = Depressive disorder, ITA = Italy, IQ = Intelligence Quotient, LD = learning disorder, N = No/Negative, NL = Netherlands, Nor. = normal, NPD = Neuropsychiatric disorder, NZE = New-Zealand, P = positive, SA = South-Africa, sleep = sleep disorder, TLE = Temporal Lobe Epilepsy, USA = United States of America, VNS = vagal nerve stimulation, Y = yes (here: presence of learning disorder), yr. = years, – = missing, \* = not with certainty known whether Dp140 is affected due to the unpredictable effect of mutations between intron 44 and exon 51 on Dp140 expression (see discussion).