

Epilepsie en gliomen: een dubbel probleem

C.L. Alblas, M.S.M. van Breemen, Ch.J. Vecht, J.C. Reijneveld, M.J.B. Taphoorn

Aan de hand van 2 patiënten met een glioom wordt de problematiek van epilepsie bij glioompatiënten geïllustreerd. Epilepsie komt veel voor bij patiënten met een glioom en is vaak lastig medicamenteus te behandelen. Dit probleem bij de behandeling is het gevolg van verminderde werkzaamheid van anti-epileptica ten gevolge van biochemische en elektro-fysiologische veranderingen in en/of rondom de tumor, waarbij ook multidrugresistentie-eiwitten een rol spelen. Bovendien kunnen anti-epileptica hinderlijke, veelal cognitieve bijwerkingen hebben. Tevens dient men bedacht te zijn op interacties tussen anti-epileptica, corticosteroiden en chemotherapeutica. Afhankelijk van het enzyminducerende of -inhiberende effect van deze middelen bestaat de kans op zowel een verminderde effectiviteit als toegenomen toxiciteit. Waakzaamheid hierop is geboden, met zo nodig aanpassing van de dosering bij de aanvang van nieuw medicatie. Ten slotte moet worden benadrukt dat anti-tumortherapie, zoals tumorresectie, bestraling of chemotherapie, niet alleen een gunstig effect kan hebben op de tumor zelf, maar ook op de epileptische aanvallen.

(Tijdschr Neurol Neurochir 2009; 110:36-41)

Inleiding

Ongeveer 10% van de epilepsie bij volwassenen wordt veroorzaakt door een hersentumor.^{1,2} Bij patiënten met een glioom, de meest voorkomende primaire hersentumor, komt epilepsie veel voor en vaak als presenterend symptoom. Een grote variatie bestaat in de incidentie van epilepsie, samenhangend met de plaats van de tumor in de hersenen en met de groeisnelheid: laaggradige gliomen geven frequenter aanleiding tot epileptische aanvallen dan hooggradige gliomen. Nog afgezien van de invloed van het glioom op het dagelijks functioneren en welbevinden van de patiënt, wordt de kwaliteit van leven van de patiënt ook sterk beïnvloed door het optreden van epileptische aanvallen. Meestal heeft behandeling met anti-epileptica een gunstig effect, maar deze middelen kunnen ook nadelige effecten hebben door cognitieve bijwerkingen of interacties met andere medicatie. De

problematiek van epilepsie bij patiënten met een glioom willen wij aan de hand van 2 patiënten illustreren.

Patiënt A is een vrouw die op 42-jarige leeftijd een eerste gegeneraliseerd epileptisch insult doormaakt. Bij neurologisch onderzoek worden geen afwijkingen gevonden. Beeldvormend onderzoek toont rechts fronto-pariëtaal een ruimte-innemend proces (zie *Figuur 1A*), zonder lekkage van intraveneuze contrastvloeistof. Daarnaast zijn verkalkingen zichtbaar op een CT-scan van de hersenen. Vanwege de verdenking op een laaggradig glioom (oligodendroglioom) wordt een afwachtend beleid gevoerd en wordt valproïnezuur voorgeschreven om nieuwe aanvallen te voorkomen. Een half jaar later krijgt de patiënte in toenemende frequentie enkele minuten durende focale epileptische aanvallen met schokken van de linkermondhoek en -arm en met een dwangstand van het hoofd naar

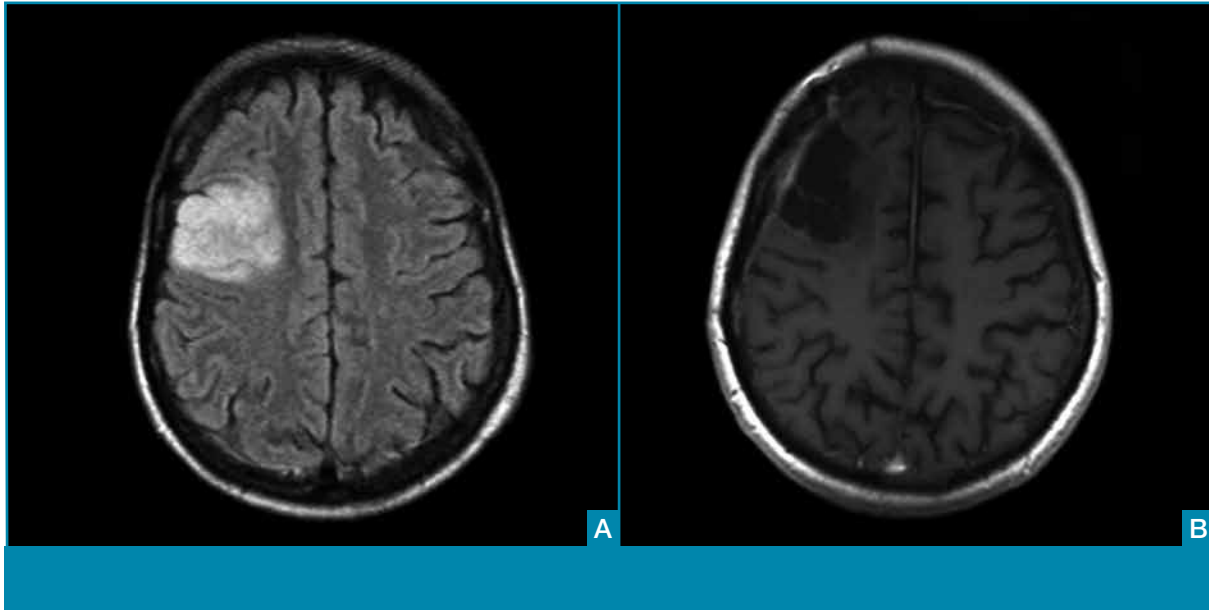
Auteurs: dhr. drs. C.L. Alblas, mw. drs. M.S.M. van Breemen en dhr. dr. Ch.J. Vecht, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag, dhr. prof. dr. M.J.B. Taphoorn, afdeling Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, Den Haag en afdeling Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam, en dhr. dr. J.C. Reijneveld, afdeling Neurologie, VU medisch centrum, Amsterdam.

Correspondentie graag richten aan dhr. drs. C.L. Alblas, AIOS Neurologie, Medisch Centrum Haaglanden, locatie Westeinde, afdeling Neurologie, Postbus 432, 2501 CK Den Haag, tel: +31 (0)70 330 20 00, fax: 031 (0)70 330 31 13, e-mailadres: c.alblas@mchaaglanden.nl

Trefwoorden: anti-epileptica, behandeling, epilepsie, gliomen, interacties.

Belangenconflict: geen gemeld. Financiële ondersteuning: dhr. dr. Ch. J. Vecht is betrokken bij onderzoek gefinancierd door de farmaceutische industrie, waaronder Pfizer bv en UCB Pharma bv.

Ontvangen 21 mei 2008, geaccepteerd 12 september 2008.



Figuur 1. A. Preoperatieve FLAIR-gewogen MRI-opname (patiënt A): hyperintense laesie rechts fronto-pariëtaal, met relatief weinig massaffect en passend bij een laaggradig glioom. B. Postoperatieve T1-gewogen MRI-opname na toediening van intraveneus contrast (patiënt A): postoperatieve holte zonder tekenen van contrastlekkage in het weefsel rond de holte.

links. Zij wordt opgenomen met een focale status epilepticus en behandeld met intraveneus clonazepam en fenytoïne. Aanvankelijk neemt het aantal epileptische insulten af en wordt zij naar huis ontslagen met fenytoïne en valproïnezuur als onderhoudsbehandeling. Enkele weken later neemt het aantal epileptische aanvallen echter weer toe en wordt levetiracetam aan de medicatie toegevoegd. Hoewel de epilepsie nu beter onder controle is, wordt zij onrustig en bij vlagen agressief waarop de levetiracetam weer wordt gestaakt. Herhaling van beeldvormend onderzoek geeft geen aanwijzing voor progressie van de tumor. De patiënte kan door haar aanvallen niet goed meer functioneren als moeder en lerares aerobics en zij durft nauwelijks de straat meer op uit angst voor een aanval. Besloten wordt over te gaan tot operatie met als doel de tumor te behandelen en daarmee mogelijk ook de epilepsie. Bij pathologisch onderzoek van de grotendeels verwijderde tumor blijkt sprake van een laaggradig oligoastrocytoom. Postoperatief is aanvankelijk het plan haar te bestralen, maar doordat geen insulten meer optreden wordt besloten te wachten met radiotherapie. De anti-epileptica worden in de loop van enkele maanden afgebouwd en geheel gestaakt. Op dit moment, tweeënhalft jaar postoperatief, heeft de patiënte geen nieuwe aanvallen meer gehad en functioneert zij goed in het dagelijkse leven. Herhaalde MRI-scans

laten geen aanwijzingen zien voor tumorgroei (zie *Figuur 1B*).

Patiënt B is een man bij wie op 34-jarige leeftijd na een epileptisch insult een ruimte-innemend proces rechts pariëto-temporaal wordt vastgesteld. Operatief ingrijpen volgt omdat de MRI-beelden wijzen op actieve tumorgroei met massawerking en contrastlekkage. Onderzoek van de macroscopisch volledig verwijderde tumor wijst op een anaplastisch astrocytoom, waarna lokale bestraling volgt (60 Gy in 30 fracties). Na een periode van 4 jaar zonder klachten krijgt de patiënt frequente kortdurende aanvallen van tintelingen rond de linkermondhoek en van de linkerhand. Deze aanvallen worden geduid als localisatiegebonden epilepsie, waarvoor valproïnezuur wordt voorgeschreven. Een MRI-scan van de hersenen laat geen nieuwe tumorgroei zien. Aangezien na enige maanden geen nieuwe aanvallen meer optreden, staakt de patiënt op eigen initiatief de medicatie. Anderhalf jaar later treden dezelfde aanvallen op, nu met motorische verschijnselen en postictale uitval van de functie van de linkerhand en -mondhoek, waardoor de patiënt dysartrisch spreekt. Ondanks het herstarten van de behandeling met valproïnezuur treedt een focale status epilepticus op, met tijdens eeg-registratie min of meer continue rechts temporale epileptische activiteit. Door een combi-

natie van anti-epileptica (valproïnezuur, levetiracetam en clonazepam) wordt de patiënt enige tijd aanvalsvrij, maar ondervindt hij moeheid en traagheid in het denken waardoor hij zijn werk als consultant niet meer kan uitvoeren. De serumspiegels van de anti-epileptica blijken niet te hoog. Ook na staken van een deel van de anti-epileptica blijft hij minder goed functioneren en houdt hij moeite met het geheugen en met de planning van activiteiten. MRI-onderzoek van de hersenen toont nu na toediening van contrastvloeistof een corticale aankleuring aan de rand van het eerder geopereerde gebied. Differentiaaldiagnostisch wordt gedacht aan recidieftumorgroei dan wel corticale contrastlekkage na insulpen. Als de corticale aankleuring na enige maanden niet verdwijnt, wordt een biops genomen waarin groei van het anaplastisch astrocytoma zichtbaar is. Aansluitend wordt hij behandeld met kuren temozolomide. In de loop van een paar maanden verdwijnen de hinderlijke aanvallen en kan de behandeling met valproïnezuur worden gestaakt. Bij herhaald beeldvormend onderzoek is geen verdere tumorgroei zichtbaar. De patiënt functioneert volgens zijn partner toch nog niet naar tevredenheid en het lukt hem niet zijn werk te hervatten. Veranderingen in zijn karakter en stemming vereisen psychologische hulp voor hem en zijn echtgenote. Na 18 maanden behandeling met temozolomide zijn bij beeldvormend onderzoek aanwijzingen voor hernieuwde tumorgroei, terwijl de patiënt een toename heeft van focale epileptische aanvallen, moeheid en hoofdpijn. De behandeling met temozolomide wordt gestaakt en er wordt gestart met PCV-chemotherapie.

Patiënten met een laaggradig glioom presenteren zich in 60-85% van de gevallen met een epileptische aanval, maar bij een hooggradig glioom ligt dit percentage beduidend lager, namelijk op 20-50%.³ Snel groeiende hersentumoren presenteren zich eerder met neurologische uitval of tekenen van intracraniale drukverhoging dan met epilepsie. Ook de lokalisatie is van invloed op de incidentiefrequentie: bij tumoren met een lokalisatie temporaal of in de primaire sensorimotorische cortex is de kans op insulpen het grootst.⁴ Tijdens het beloop van de ziekte ontwikkelt nog eens 10-20% van de patiënten epileptische aanvallen. Bij de 2 beschreven patiënten was epilepsie de eerste manifestatie van de hersentumor. De epilepsie bleek met anti-epileptica moeilijk onder controle te krijgen, wat in beide gevallen resulteerde in een focale

status epilepticus die leidde tot opname in het ziekenhuis. Een toename in de frequentie van het aantal insulpen gaat niet altijd samen met tumorgroei, zoals patiënt A illustreert.

Ondanks behandeling met anti-epileptica houden veel glioompatiënten (60-70%) focale epileptische insulpen, al dan niet met secundaire generalisatie.⁵ Het onderliggende pathofysiologische mechanisme van epilepsie bij gliomen is niet geheel duidelijk en vermoedelijk multifactorieel.³ Over het algemeen zal de balans tussen intracorticale inhibitoire en excitatoire mechanismen verschuiven naar excitatie. Epileptiforme activiteit komt vanuit de cortex grenzend aan de tumor; van de tumor zelf gaat gewoonlijk geen epileptiforme activiteit uit.⁶ Een verschil in epileptogenese kan de discrepantie verklaren tussen de incidentie van epilepsie bij laaggradige en hooggradige tumoren. Langzaam groeiende gliomen kunnen een hersengebied isoleren door mechanische en vasculaire veranderingen en zo een deafferentiatie veroorzaken van corticale gebieden met veel epileptiforme activiteit.⁶ Naast biochemische veranderingen (zoals de concentratie van peritumorale aminozuren, een verandering in de pH of in neuronale enzymexpressie) spelen morfologische en cellulaire veranderingen in het peritumorale hersenweefsel een rol (zoals aberrante neuronale migratie in de witte stof, veranderingen in synaptische vesikels of toegenomen expressie van gapjunctionkanalen). Door veranderingen in lokale concentraties van GABA en glutamaat kan een verstoorde balans tussen inhibitoire en excitatoire mechanismen ontstaan, met epilepsie als gevolg. Lokale infiltrerende tumorgroei kan een epileptogene focus veroorzaken, mogelijk door lokale hypoxie. Deze hypoxie ontstaat omdat angiogenese in het tumorweefsel de vraag naar toename van het metabolisme in de tumor niet kan bijhouden. De door hypoxie optredende pH-veranderingen en oedeemvorming kunnen de neuronale excitabiliteit verhogen met dientengevolge epilepsie.⁷ Recent is de theorie van de neuronale 'small-world'-netwerken onder de aandacht gekomen. Hersentumoren kunnen veranderingen in functionele connectiviteit tussen verschillende hersengebieden veroorzaken, waardoor neuronale netwerken ontstaan die de snelle verspreiding van epileptische activiteit faciliteren.^{8,9}

Patiënten met een glioom en medicamenteus moeilijk behandelbare epilepsie zijn vaak resistent voor

Tabel 1. Anti-epileptica met invloed op het cytochroom-P450-systeem.

Enzyminductie	Enzyminhibitie	Neutraal
carbamazepine	valproïnezuur	levetiracetam
fenytoïne	topiramaat (zwak)	gabapentine
fenobarbital		pregabaline
lamotrigine		
felbamaat		
oxcarbazepine (zwak)		

meerdere anti-epileptica, ondanks de verschillende werkingsmechanismen van de anti-epileptica, hetgeen een niet-specifiek resistentiemechanisme suggereert. Glioomcellen bezitten een resistentiemechanisme tegen medicatie door de aanwezigheid van zogenoemde multidrugresistentie-eiwitten, waaronder het P-glycoproteïne. Bij patiënten met een glioom is er vaak overexpressie van deze eiwitten, waardoor het anti-epilepticum het tumorweefsel niet kan binnendringen en zo medicatieresistente epilepsie kan ontstaan.¹⁰ Bij deze patiënten worden, naast P-glycoproteïne in capillair endotheel, verhoogde waarden gevonden van ABCB1 (ATP-bindingtransporter). Hierdoor worden anti-epileptica en ook chemotherapeutica actief vanuit het hersenweefsel naar het bloed getransporteerd.^{11,12}

Anti-epileptica kunnen bijwerkingen geven als cognitieve stoornissen, gedragsstoornissen, beenmergsuppressie, leverfunctiestoornissen en dermatologische reacties. Bij patiënten met een glioom kunnen anti-epileptica leiden tot cognitieve klachten en stemmingsveranderingen, of reeds bestaande klachten versterken die de kwaliteit van leven nadelig beïnvloeden, zoals het geval is bij de hier beschreven patiënten. Patiënten met laaggradige gliomen hebben als gevolg van de epilepsie en het gebruik van anti-epileptica significant vaker last van een verminderde concentratie en een verminderd geheugen. Ze zijn trager in hun denken en handelen en vertonen een lagere kwaliteit van leven, zoals Klein et al. hebben aangetoond.¹³ Valproaat en carbamazepine kunnen beenmergsuppressie veroorzaken met trombocytopenie of leukopenie, wat gevolgen kan hebben voor de behandeling met chemotherapie, aangezien ook door deze medicatie beenmergsuppressie kan optreden. Fenytoïne kan, zeker bij langdurig gebruik, ook

cerebellaire stoornissen als ataxie, nystagmus, duizeligheid en tremoren geven.

Het gebruik van anti-epileptica geeft kans op interacties met andere medicijnen, omdat metabolisering van anti-epileptica veelal plaats vindt via het P450-co-enzymstelsel van de lever. Sterke inductoren van deze co-enzymen zijn onder meer fenobarbital, carbamazepine en fenytoïne. Hierdoor treedt een versnelde afbraak op - en daarmee een verminderde effectiviteit - van medicatie die door dezelfde co-enzymen wordt afgebroken. Enzyminducerende anti-epileptica verkorten op deze manier de halfwaardetijd van dexamethason en verscheidene chemotherapeutica, waardoor de effectiviteit van deze middelen kan verminderen. Om deze reden worden enzyminducerende anti-epileptica niet aanbevolen bij glioompatiënten. Enzymremmende anti-epileptica, waaronder met name valproïnezuur, leiden tot remming van co-enzymactiviteit. Hierdoor kunnen ze leiden tot een verhoogde concentratie van gelijktijdig toegediende middelen die via hetzelfde co-enzym worden gemetaboliseerd, met verhoogde kans op toxiciteit.¹⁴ Andersom kunnen ook corticosteroiden en chemotherapeutica die via het P450-co-enzymstelsel worden afgebroken het metabolisme van anti-epileptische medicatie versterken of afremmen. Zo kunnen cisplatine en vincristine (componenten van PCV-chemotherapie) de activiteit van carbamazepine en fenytoïne verminderen. Bij gelijktijdig gebruik van het eveneens enzyminducerende dexamethason moet men de fenytoïnespiegel goed in de gaten houden en dient de dosering ervan als regel te worden aangepast (verhoogd). Tijdens het verminderen van dexamethason kunnen juist weer toxische concentraties van fenytoïne optreden, indien men hiervoor niet

Aanwijzingen voor de praktijk

- 1.** Anti-epileptica bij glioompatiënten kunnen onvoldoende effectief zijn door biochemische en elektrofysiologische veranderingen in het tumorweefsel of door de aanwezigheid van multi-drugresistentie-eiwitten in en rond het tumor- en hersenweefsel.
- 2.** Interacties tussen corticosteroïden, chemotherapeutica en anti-epileptica kunnen leiden tot zowel toxiciteit als een verminderd effect van zowel de anti-epileptische behandeling als de antitumor-behandeling.
- 3.** Bij medicamenteuze behandeling van epilepsie bij glioompatiënten wordt een enzyminducerend anti-epilepticum zoals fenytoïne en carbamazepine ontraden, maar gaat de voorkeur uit naar valproïnezuur of levetiracetam.
- 4.** Antitumortherapie kan eveneens een gunstig effect hebben op de epileptische aanvallen.

corrigeert. *Tabel 1* op pagina 39 geeft een overzicht van anti-epileptica en de invloed op het cytochroom-P450-systeem.

In een retrospectieve studie onderzochten Oberndorfer et al. de invloed van enzyminducerende en enzymremmende anti-epileptica op de overleving van patiënten met een glioblastoma multiforme die behandeld werden met CCNU-chemotherapie. Patiënten die een enzymremmend anti-epilepticum gebruikten (voornamelijk valproïnezuur) hadden een langere overleving dan patiënten die een enzyminducerend anti-epilepticum gebruikten (voornamelijk carbamazepine; 13,9 maanden versus 10,8 maanden).¹⁵ Een verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat het enzyminducerende carbamazepine een lagere concentratie van CCNU veroorzaakt. Anderzijds zou men het effect ook kunnen toeschrijven aan de enzyminhiberende werking van valproïnezuur, met daardoor hogere spiegels van CCNU. Tevens is valproïnezuur recent onder de aandacht gekomen omdat het naast een anti-epileptische effect ook een antitumor effect lijkt te hebben, berustend op remming van deacetylering van histoneiwitten in het DNA.¹⁶

Medicamenteuze behandeling van epilepsie bij glioompatiënten vereist om bovenstaande redenen een andere aanpak dan bij patiënten met epilepsie in het algemeen. Men dient bij deze patiënten bedacht te

zijn op interacties tussen anti-epileptica en antitumortherapie, waaronder corticosteroïden, chemotherapeutica of experimentele behandelingen in het kader van klinische trials. De nieuwere anti-epileptica gabapentine, levetiracetam en pregabaline vertonen geen interacties met andere medicatie, omdat ze het cytochroom-P450-co-enzymstelsel niet beïnvloeden. Dit geldt eveneens voor het chemotherapeutikum temozolomide.

Onze patiënten illustreren dat antitumortherapie naast medicamenteuze therapie een effectieve behandeling kan zijn van de epileptische aanvallen. In het geval van medicamenteus moeilijk behandelbare epilepsie bij een patiënt met een glioom moet daarom ook antitumortherapie overwogen worden. Ongeveer 70-90% van deze patiënten wordt aanvalsvrij of heeft een duidelijke afname van het aantal insulten na totale extirpatie van de epileptogene zone veroorzaakt door een tumor, zoals Zentner et al. illustreren.¹⁷ Soms is hiervoor een epilepsiechirurgische benadering, inclusief uitgebreid preoperatief aanvullend onderzoek, de beste optie. Radiotherapie kan ook een positief effect hebben op het aantal insulten en een reductie van 75% bij een follow-upperiode van 12 maanden wordt beschreven door Rogers et al.¹⁸ Chemotherapie in de vorm van temozolomide veroorzaakt bij 50-60% van de glioompatiënten een reductie van het aantal epileptische aanvallen.¹⁹ Chirurgische behandeling van de tumor bij patiënt

A resulteerde in een aanzienlijke reductie van de aanvallen, hetgeen ook uit de epilepsiechirurgie bekend is.²⁰

Conclusie

De behandeling van epilepsie bij patiënten met een glioom kan complex zijn. De voorgeschreven anti-epileptica zijn bij deze categorie patiënten vaak onvoldoende effectief door biochemische en elektro-fysiologische veranderingen en de aanwezigheid van multidrugresistentie-eiwitten in het tumorweefsel. Bovendien kunnen anti-epileptica hinderlijke, veelal cognitieve bijwerkingen veroorzaken. Tevens kunnen zij leiden tot interacties met andere anti-epileptica en met chemotherapeutica, met kans op zowel een verminderde effectiviteit als toegenomen toxiciteit van de anti-epileptica of van de chemotherapeutica: dit is afhankelijk van het enzyminducerende of -inhiberende effect van deze middelen. Fenytoïne en carbamazepine worden door hun enzyminducerende werking ontraden als eerste keus bij glioompatiënten met epilepsie. Het is raadzaam om bij glioompatiënten met epilepsie te starten met een enzyminhiberend anti-epilepticum of een 'neutraal' anti-epilepticum, zoals respectievelijk valproïnezuur of levetiracetam. Anticipatie op mogelijke interacties met aanpassing van de dosering is van belang bij patiënten die een combinatie van anti-epileptica, corticosteroiden of chemotherapeutica gebruiken. Antitumortherapie kan een gunstig effect hebben op het voorkomen van epileptische aanvallen.

Referenties

1. Forsgren L, Bucht G, Eriksson S, Bergmark L. Incidence and clinical characterization of unprovoked seizures in adults: a prospective population-based study. *Epilepsia* 1996;37:224-9.
2. Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Richtlijnen Diagnostiek en behandeling van epilepsie. Herziene tweede versie, januari 2006. Te raadplegen op: www.neurologie.nl/richtlijnen
3. Van Breemen MS, Wilms EB, Vecht CJ. Epilepsy in patients with brain tumours: epidemiology, mechanisms, and management. *Lancet Neurol* 2007;6:421-30.
4. Beaumont A, Whittle IR. The pathogenesis of tumour associated epilepsy. *Acta Neurochir* 2000;142:1-15.
5. Hildebrand J, Lecaillon C, Perennes J, Delattre JY. Epileptic seizures during follow-up of patients treated for primary brain tumors. *Neurology* 2005;

- 65:212-5.
6. Wolf HK, Roos D, Blümcke I, Pietsch T, Wiestler OD. Perilesional neurochemical changes in focal epilepsies. *Acta Neuropathol* 1996;91:376-84.
7. Wick W, Menn O, Meisner C, Steinbach J, Hermisson M, Tatagiba M, et al. Pharmacotherapy of epileptic seizures in glioma patients: who, when, why and how long? *Onkologie* 2005;28:391-6.
8. Ponten SC, Bartolomei F, Stam CJ. Small-world networks and epilepsy: graph theoretical analysis of intracerebrally recorded mesial temporal lobe seizures. *Clin Neurophysiol* 2007;118:918-27.
9. Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baayen JC, Reijneveld JC, Postma TJ, et al. How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study. *Ann Neurol* 2006;59:128-38.
10. Sisodiya SM, Lin WR, Harding BN, Squier MV, Thom M. Drug resistance in epilepsy: expression of drug resistance proteins in common causes of refractory epilepsy. *Brain* 2002;125:22-31.
11. Hermann DM, Kilić E, Spudich A, Krämer SD, Wunderli-Allenspach H, Bassetti CL. Role of drug efflux carriers in the healthy and diseased brain. *Ann Neurol* 2006;60:489-98.
12. Spiegl-Kreinecker S, Buchroithner J, Elbling L, Steiner E, Wurm G, Bodenteich A, et al. Expression and functional activity of the ABC-transporter proteins P-glycoprotein and multidrug-resistance protein 1 in human brain tumor cells and astrocytes. *J Neurooncol* 2002;57:27-36.
13. Klein M, Engelberts NH, Van der Ploeg HM, Kasteleijn-Nolst Trenité DG, Aaronson NK, et al. Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life. *Ann Neurol* 2003;54:514-20.
14. Vecht CJ, Wagner GL, Wilms EB. Interactions between antiepileptic and chemotherapeutic drugs. *Lancet Neurol* 2003;2:404-9.
15. Oberndorfer S, Piribauer M, Marosi C, Lahmann H, Hitznerberger P, Grisold W. P450 enzyme inducing and non-enzyme inducing antiepileptics in glioblastoma patients treated with standard chemotherapy. *J Neurooncol* 2005;72:255-60.
16. Marchion DC, Bicaku E, Daud AI, Sullivan DM, Munster PN. Valproic acid alters chromatin structure by regulation of chromatin modulation proteins. *Cancer Res* 2005;65:3815-22.
17. Zentner J, Huñagel A, Wolf HK, Ostertun B, Behrens E, Campos MG, et al. Surgical treatment of neoplasms associated with medically intractable epilepsy. *Neurosurgery* 1997;41:378-86.
18. Rogers LR, Morris HH, Lupica K. Effect of cranial irradiation on seizure frequency in adults with low-grade astrocytoma and medically intractable epilepsy. *Neurology* 1993;43:1599-601.
19. Pace A, Vidiri A, Galiè E, Carosi M, Telera S, Cianciulli AM, et al. Temozolomide chemotherapy for progressive low-grade glioma: clinical benefits and radiological response. *Ann Oncol* 2003;14:1722-6.
20. Van Veelen CW, Van Rijen PC, Debets RM, Van Wijk-Leenaars PW, Van Emde Boas W. Het Nederlandse epilepsiechirurgieprogramma: aanval-reductie, operatieve complicaties en vermindering van medicatie bij 338 patiënten, 1973-1998. *Ned Tijdschr Geneesk* 2001;145:2223-8.