

former for behandling, den studerende kan indgå i uden patientens eksplicite samtykke.

Af hensyn til patienterne og for at sikre opbakning til patientdeltagelse i undervisningen, er det nødvendigt, at sundhedsvæsenets grundværdier og patientrettigheder også overholdes i undervisningssituationer. Først og fremmest er der behov for at klarlægge spørgsmålet om information og samtykke til undervisningsdeltagelse. Når en studerende fungerer som medhjælp, kan det være acceptabelt at anerkende et stiltiende samtykke til den uddannelsessituation, som behandlingen udgør. Dette forudsætter, at patienten forudgående er informeret om muligheden for, at studerende kan indgå i behandlingen, f.eks. i den generelle patientinformation. Uden for medhjælpssituationen bør der indhentes eksplicit samtykke fra patienten. Patienten udsættes her for en situation, som ikke er forventelig i forbindelse med behandlingen, og det er derfor ikke juridisk og etisk acceptabelt at basere deltagelse på et stiltiende samtykke [9]. Patientinformationen skal omfatte den absolutte ret til at afvise deltagelse i formaliseret undervisning, henholdsvis alternative behandlingsmuligheder hvis patienten ikke ønsker den studerendes inddragelse.

For så vidt angår spørgsmålet om tavshedspligt og adgang til patientoplysninger bør der i sundhedslovgivningen tages klart stilling til adgangen til og anvendelse af patientoplysninger i de forskellige undervisningssituationer. Der skal sikres en passende balance mellem hensynet til patientens integritet og de studerendes nødvendige behov for adgang til informationer i forbindelse med den kliniske uddannelse.

Patientrettighederne kunne beskyttes ved at udvide sundhedslovgivningen til at omfatte studerende. Hvis studerende generelt sidestilles med sundhedspersonale, vil der være en retlig regulering af f.eks. adgangen til patientinformation, ligesom man kunne inddrage studerende under Patientklagenævnets kompetence. Der er dog argumenter imod at ligestille studerende med det øvrige sundhedspersonale, såsom risikoen for krænkelse af patienternes værdighed og integritet, som WHO og WMA er opmærksomme på i deres deklamationer. Endvidere kan det indebære, at de studerende kan blive pålagt et urimeligt ansvar i forhold til, at der er tale om en uddannelsessituation.

Det bør være en fælles opgave for Sundhedsministeriet, Lægeforeningen og de medicinske fakulteter at udfærdige lovgivning og praktiske retningslinjer for undervisningssituationer, så både uddannelsen og patienternes rettigheder sikres.

KORRESPONDANCE: Nadia Lander Landex, Bondehavevej 77, DK-2880 Bagsværd.
E-mail: nllandex@sund.ku.dk

ANTAGET: 5. juni 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

LITTERATUR

1. Wichmann-Hansen G, Eika B. Hvad er et effektivt klinisk ophold? Ugeskr Læger 2004;166:1992-5.
2. Lovbekendtgørelse nr. 95 af 7. februar 2008, Sundhedsloven.
3. Lovbekendtgørelse nr. 1350 af 17. december 2008 om autorisation af sundhedspersoner og sundhedsfaglig virksomhed.
4. Lov nr. 547 af 24. juni 2005 om klage- og erstatningsadgang inden for sundhedsvæsenet.
5. Lægeforeningen. Etiske retningslinjer for patienters medvirken i undervisning 2005.
6. World Health Organization. A Declaration on the Promotion of Patients' Rights in Europe 1994.
7. World Medical Association. Declaration on the Rights of the Patient, 2005.
8. Københavns Universitet. Studiehåndbog for medicin. København: Københavns Universitet, 2007.
9. Vejledning nr. 161 af 16. september 1998 om information og samtykke og videregivelse af helbredsoplysninger.

Dravets syndrom

Overlæge Lars Kjærsgård Hansen, overlæge Niels Henrik Rasmussen & overlæge Lilian Bomme Ousager

STATUSARTIKEL

Odense Universitets-hospital, H.C. Andersen Børnehospital, Gentofte Hospital, Pædiatrisk Klinik Gentofte, og Odense Universitetshospital, Klinisk Genetisk Afdeling

Dravets syndrom (DS) blev beskrevet af Charlotte Dravet i 1978 [1]. Syndromet benævnes også *Severe myoclonic epilepsy in infancy*. *International League against Epilepsy* (ILAE) har anvendt begge betegnelser [2], dog anvendes »Dravets syndrom« senest på ILAE's hjemmeside [3]. Den nyeste litteratur anvender overvejende betegnelsen DS, da ikke alle børn udvikler myoklonier. Vi har derfor i denne artikel valgt betegnelsen DS. Ved DS resulterer en genetisk defekt i dysfunktion af natrium-ion-kanalerne i hjernens cellemembraner. Hyppigheden angives til 1:20.000-40.000, men DS er formentlig underdiagnosticeret.

Op til 8% af børn med afebrile kramper før treårsalderen angives at udvikle DS [4, 5].

GENETIK

Ved DS finder man i 70-80% af tilfældene mutation i genet for hjernens spændingsafhængige natriumkanals alfadel kaldet SCN1A (Figur 1). Flere gener, der koder for proteiner i de spændingsafhængige natriumkanaler, er knyttet til epilepsi. Mutationer i SCN1A ses ved et spektrum af epilepsiformer fra generaliseret epilepsi med bl.a. feberkramper (GEFS+) til de mere alvorlige former som DS [3, 6]. Der er ved DS beskre-

vet over 200 mutationer spredt ud over hele genet (26 exoner). Mutationerne har dominant virkning, så symptomer opstår, når en allel er forandret. 40-50% er *missense*-mutationer, hvor en baseudskiftning i genet medfører en aminosyreændring i proteinet, mens en tilsvarende andel medfører præmaturt stopkodon eller manglende proteinprodukt fra den muterede allel; herunder ved *nonsense*- og *frameshift*-mutation samt deletion og insertion [6, 7]. Ved GEFS+ ses mutation i SCN1A hos 5-10% og da typisk som *missense*-mutation. Der er endnu ikke nogen sikker genotype-fænotype-korrelation. Der er formentlig større forekomst af mutationer i områder, der svarer til selve ionporen [6]. DS forekommer oftest sporadisk; ved påvist mutation findes ca. 95% at være nyopstået [7]. Hos et mindretal er mutationen i SCN1A nedarvet. I disse familier er der oftest tale om *missense*-mutationer, og andre mutationsbærere i familien har typisk mildere symptomer f.eks. GEFS+, feberkrampe eller er uden symptomer [8]. Fænotypevariationen i familier taler for, at der findes andre modificerende gener. Der er ved DS også beskrevet mosaiktilstande. Manglende fund af mutation og symptomer hos forældrene udelukker derfor ikke, at de kan have en gentagelses-

risiko som følge af mutation i gonaderne. I enkelte tilfælde er der ved DS påvist mutation i GABA-receptoren. Gentest for SCN1A foretages bl.a. i Holland (*University Medical Center, Utrecht*).

DRAVETS SYNDROM I DE FØRSTE LEVEÅR

Anfaldene begynder altid før etårsalderen. Der ses langvarige generaliserede eller halvsidige kloniske krampe, der oftest udløses febrilt. Der er tendens til recidiv samme dag og til status epilepticus (SE). Tidligt i forløbet kan der ses fokale myoklonier f.eks. i timerne før krampetilfælde. Komplekst partielle anfald ses sporadisk i den tidlige fase. Varmt bad kan udløse anfald [4].

SENERE

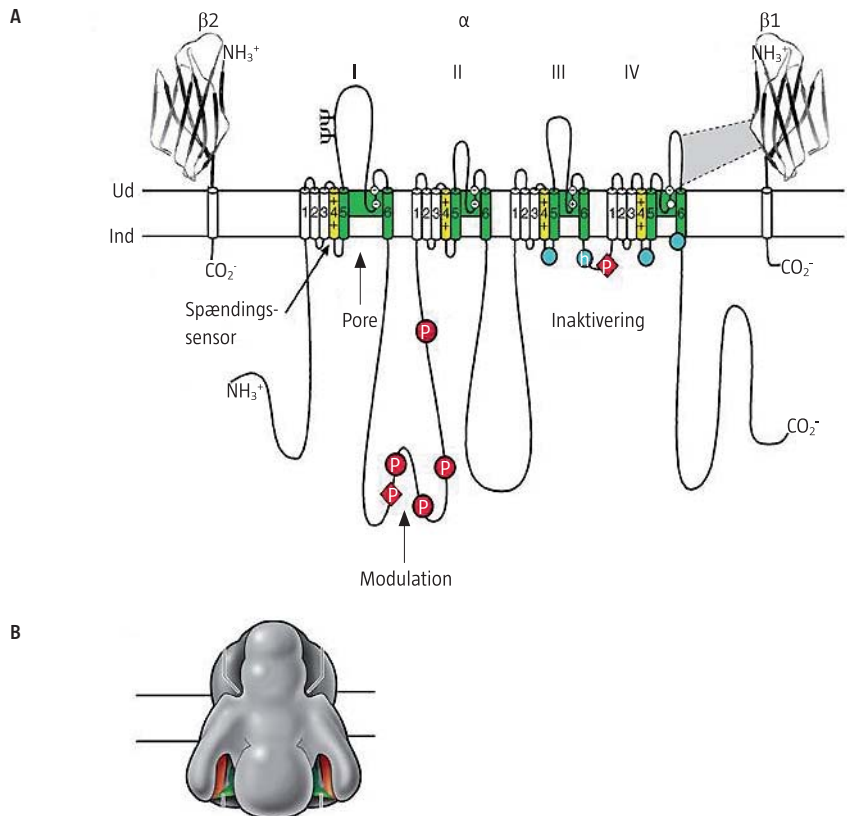
Mellem et- og fireårsalderen tilkommer flere anfaldstyper. Den psykomotoriske udvikling forsinkes som led i den epileptiske encefalopati, der her er forårsaget af de mange og svære anfald.

Generaliserede tonisk-kloniske anfald og kloniske anfald er typiske, og der kan ses alternerende ensidige krampe, mens toniske anfald er sjældne.

Myoklonier ses gennemsnitligt fra 20-måneders-

FIGUR 1

A. Strukturen i en spændingsafhængig natriumkanal. α -subunit ses i membranen med $\beta 1$ - og $\beta 2$ -subunits. Det ekstracellulære domæne af β -subunitten interagerer med dele af α -subuniten. Der er fire domæner i α -subunit (I-IV), der hver består af seks transmembrane segmenter. Segmenterne fem og seks (de grønne) er porebegrænsende segmenter, og segment fire (de gule) er spændingssensorer. De små cirkler i poren mellem segment fem og seks repræsenterer i hvert af de fire domæner de aminosyresekvenser, der former ionselektivetsfilteret. B. Tredimensionel struktur af natriumkanalens α -subunit.





DRAVETS SYNDROM

Anfald starter i første leveår, ofte omkring femmånedersalderen.

De første anfald kan være langvarige febrile krampes.

Anfald kan også provokeres af moderat temperaturforhøjelse, f.eks. et varmt bad.

Alle anfaldstyper er mulige, tonisk-kloniske, kloniske, myoklone, og hemikonvulsive anfald er mest almindelige.

Myoklone anfald ses ikke altid og tenderer til at komme senere i sygdomsforløbet.

Status epilepticus er almindelig.

Elektroencefalografi er normalt i starten, senere udvikles epileptiform aktivitet.

Farmakologisk behandling er vanskelig.

I årene efter etårsalderen observeres udviklingshæmning.

Tidlig påvisning af mutation (SCN1A) er værdifuld.

alderen, men kun hos ca. tre fjerdedele af patienterne [9]. De kan være voldsomme, så barnet kommer til at kaste ting eller falde. Andre er kun netop synlige.

Myoklonierne kan være enkelte eller i serie af 2-3 ryk. Myoklonierne kan være særligt udtalte ved opvågning eller før tonisk-kloniske krampeanfald. Der kan være atoniske elementer. Atypiske absencer ses almindeligt. Det er fraværperioder af en varighed på 3-10 sekunder evt. med et myoklont element som øjebliksmiokloni eller et atonisk element som hovedtab.

Kompleks partiel SE ses som perioder med bevidsthedspåvirkning, *obtundation status* [10], hos ca. 40%. Der er i vekslende grad påvirket bevidsthed med samtidige spredte myoklonier. I perioder er barnet helt fraværende og stirrer. Krampeanfald kan starte, foregå under eller afslutte en sådan *obtundation status*, som kan vare i timer til dage. I elektroencefalografi (eeg) ses langsom aktivitet med spredte *spikes* og *spike waves*.

Diazepam får status til at svækkes, men afslutter ikke tilstanden [4]. Fokale anfald evt. med udtalte autonome symptomer ses hos halvdelen, og forekommer fra firemånedersalderen.

Fotosensitivitet ses hos halvdelen og kan give anledning til utallige daglige anfald. Lysstyrken synes mere afgørende end bølglængden af lyset. De lysfølsomme børn bør bære solbriller udendørs. De kan også få anfald ved selvstimulation med lysindtryk. Eeg mellem anfald ændrer sig progressivt fra normalt til generaliseret, fokalt og multifokalt abnormt, men uden syndromspecifikke karakteristika. Der kan ses generaliserede paroxysmer som *spike-waves*, evt. *polyspike-wave*, *spikes*, *sharpwaves* eller asymmetriske paroxysmer.

Magnetisk resonans (MR)-skanning af hjernen er normal ved sygdommens start, men kan senere vise atrofi. Blandt 58 patienter over fire år fandtes normal cerebral MR-skanning hos 78% [11].

DIFFERENTIALDIAGNOSE

Feberkrampes, specielt komplekse, er i de første leveår en differentialdiagnose. Hos børn med GEFS+ [8] fortsætter de feberudløste krampetilfælde ud over seksårsalderen. Der ses her afebrile tonisk-kloniske anfald og evt. absencer, myoklone og atone anfald, men forløbet er mildere og udviklingen normal [4]. Benign myoklon epilepsi ses i samme aldersgruppe, korte serier af myoklonier er den eneste anfaldstype. Myoklon astatisk epilepsi (MAE) har derimod de fleste af elementerne ved DS evt. inklusive tidlig forekomst af febrilt udløste tonisk-kloniske anfald. Imidlertid er forløbet forskelligt, idet myoklone og astatiske anfald dominerer ved MAE, hvor der klinisk og eeg-grafisk ikke er fokale træk. Ved MAE er der også en vis forekomst af gendefekter i natriumkanalen. Lennox-Gastaut-syndrom starter senere med svær hjernepåvirkning og abnorm neuroradiologi, der er atoniske anfald med fald, atypiske absencer og toniske anfald inklusive natlige. Progressiv myoklonusepilepsi ved neuronal ceroid lipofuscinose og mitokondriesygdom giver ofte en noget anderledes klinik, men bør overvejes.

BEHANDLING

DS er i høj grad medicinsk inaktabel. Da temperatur kan udløse anfald, herunder SE, er feberdæmpende tiltag vigtige, inklusive undgåelse af varme bade. Anfaldsreduktion kan ses med kombinationer af valproat, benzodiazepiner, levetiracetam, topiramat og stiripentol. Der er lavet to dobbeltblindede og placebo-kontrollerede undersøgelser vedrørende behandling af DS med stiripentol. I det ene studie var der 21 i behandlingsgruppen og 20 i placebogruppen. Stiripentol blev givet som *add on* til valproat og clobazam i to måneder. Respondere havde mindst 50% reduktion af toniske eller tonisk-kloniske anfald i anden måned. 71% af de behandlede responderede mod 5% i placebogruppen ($p < 0,0001$). Alle behandlede oplyste om træthed og dårlig appetit mod 40% i placebogruppen. Generne ophørte dog hos halvdelen ved justering af valproat og clobazam [12, 13]. I ukontrollerede studier synes levetiracetam [14], kombinationen topiramat og valproat [24], eller tillæg af topiramat til stiripentol [15] at have effekt. For at forhindre potentiel lægemiddelinduceret anfaldsforværring vil valproat kunne være et foretrukket primært valg, inden diagnosen af DS er åbenbar. Der synes at være enighed om at natriumkanal-blokerende midler som carbamazepin, oxcarbamazepin, lamotrigin og fenytoin forværrer anfaldsstatus ved DS. Retrospektivt medførte en ketogen diæt mere end 75% anfaldsreduktion hos halvdelen, inklusive to anfaldsfrie [16].

PROGNOSE

Børn med DS er i normal udvikling indtil epilepsien bliver markant. I børnenes andet leveår påvirkes de kognitivt, sprogligt samt motorisk, herunder med ataksi. Blandt børn, der blev fulgt prospektivt, fandtes i et- til fireårsalderen udviklingshæmning ledsaget af autistiske træk og hyperaktivitet. I 5-16-års-alderen fandtes en stabiliseret kognitiv funktion under normalniveau.

Kognitiv og adfærdsmæssig funktion korrelerede med flere end fem krampetilfælde pr. måned [17]. I en kohorte af DS fra et selekteret materiale i Paris blev der fulgt op på 30 patienter i alderen 15 til 40 år. Alle havde anfald trods behandling, og alle havde et kognitivt deficit. Adfærdsproblemer syntes at blive bedre med tiden. Fire var døde efter 15-års-alderen [18]. Nyere opgørelser er mere positive. Blandt 64 patienter under 20 år (72% med mutation) var alle børn under 15 måneder normalt fungerende. Efter fireårsalderen havde ingen dog normal funktion, således havde 75% let til moderat kognitivt deficit, resten et svært mentalt deficit. Før seksårsalderen syntes hyperaktivitet og opmærksomhedsforstyrrelse at dominere hos ca. en tredjedel, og efter det syvende år fandtes adfærdsforstyrrelser hos halvdelen. Man vurderer, at det bedre resultat kunne skyldes nyere behandlingsstrategi [9, 19]. Flere opfordrer derfor til tidlig diagnostik og screening [20] (Tabel 1).

DISKUSSION

DS er de seneste år blevet mere præcist defineret pga. genetisk testning. Epilepsisyndromerne GEFS+ og MAE forårsages også i et vist omfang af en mutation i generne for natriumkanalen. Mange andre epilepsisyndromer er bl.a. karakteriseret ved forekomst af genetiske abnormiteter. Disse forhold indbyder til overvejelse af, om den enkeltes epilepsi skal klassificeres og behandles i forhold til klinik eller gendefekt. Ge-

netikken har ikke til nu været brugt i klassifikation af epilepsi [2, 3]. Imidlertid er der ved DS gode grunde til at overveje gentest, således at behandlingen på et tidligere tidspunkt kan optimeres, og omfanget af andre undersøgelser, herunder neuroradiologi, reduceres). Tidlig genetisk diagnose, fravalg af uhensigtsmæssige antiepileptika, opmærksomhed på feberprovokation og effektiv behandling af SE kan give håb om, at prognosen for børn med DS bedres; samtidig kan familien ydes en mere præcis risikovurdering ved genetisk rådgivning.

KORRESPONDANCE: Lars Kjærsgård Hansen, Odense Universitetshospital, H.C. Andersen Børnehospital, DK-5000 Odense C.
E-mail: lars.kjaersgaard@dadinet.dk

ANTAGET: 13. august 2009

INTERESSEKONFLIKTER: Ingen

En fuldstændig litteraturliste kan fås ved henvendelse til forfatterne.

LITTERATUR

1. Dravet C. Les épilepsies graves de l'enfant. *Vie Med* 1978;8:543-8.
2. Engel J. Report of the ILAE classification core group. *Epilepsia* 2006;47:1558-68.
3. www.ilae.org/visitors/centre/ctf/ctftable2.cfm (1 maj 2009).
4. Dravet C, Bureau M, Oguni H et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). I: Roger J, Bureau M, Dravet C et al (eds.): *Epileptic syndromes in infancy, childhood and adolescence*. Montrouge: John Libbey 2005:89-113.
5. Deprez L, Jansen A, De Jonghe P. Genetics of epilepsy syndromes starting in the first year of life. *Neurology* 2009;72:273-81.
6. Depienne C, Trouillard O, Saint-Martin C et al. Spectrum of SCN1A gene mutations associated with Dravet syndrome: analysis of 333 patients. *J Med Genet* 2009;46:183-91.
7. Harkin LA, McMahon JM, Iona X et al. The spectrum of SCN1A-related infantile epileptic encephalopathies. *Brain* 2007;130:843-52.
8. Scheffer IE, Zhang YH, Jansen FE et al. Dravet syndrome or genetic (generalized) epilepsy with febrile seizures plus? *Brain Dev* 2009, 7. februar (Epub ahead of print).
9. Carballo RH, Fejerman N. Dravet syndrome: a study of 53 patients. *Epilepsy Res* 2006;70:Suppl1:S231-8.
10. Wakai S, Ikehata M, Nihira H et al. »Obtundation Status (Dravet)« caused by complex partial status epilepticus in a patient with severe myoclonic epilepsy in infancy. *Epilepsia* 1996;37:1020-2.
11. Striano P, Mancardi MM, Biancheri R et al. Brain mri findings in severe myoclonic epilepsy in infancy and genotype-phenotype correlations. *Epilepsia* 2007;48:1092-6.
12. Chiron C, Marchand MC, Tran A et al. Stiripentol in severe myoclonic epilepsy in infancy: a randomized placebo controlled syndrome-dedicated trial. *Lancet* 2000;356:1623-4.
13. Kassai B, Chiron C, Augier S et al. Severe myoclonic epilepsy in infancy: A systematic review and a meta-analysis of individual patient data. *Epilepsia* 2008;49:343-8.
14. Striano P, Coppola A, Pezzella M et al. An open-label trial of levetiracetam in severe myoclonic epilepsy of infancy. *Neurology* 2007;69:250-4.
15. Krøll-Seger J, Portilla P, Dulac O et al. Topiramate in the treatment of highly refractory patients with Dravet syndrome. *Neuropediatrics* 2006;37:325-9.
16. Carballo RH, Cersosimo RO, Sakr D et al. Ketogenic diet in patients with Dravets Syndrome. *Epilepsia* 2005;46:1539-44.
17. Wolff M, Casse-Perrot C, Dravet C. Severe myoclonic epilepsy of infants (Dravet Syndrome): Natural history and neuropsychological findings. *Epilepsia* 2006;47(Suppl 2):45-8.
18. Dravet C, Daquin G, Villeneuve N et al. Long term outcome of severe myoclonic epilepsy in infancy (Dravet syndrome). *Epilepsia* 2006;47, Suppl.3:249.
19. Chipaux M, Dubouch C, Bouis C. Cognitive and behavioral outcome in 64 patients with severe myoclonic epilepsy in infancy (SMEI) or Dravet syndrome. *Epilepsia* 2008;49 suppl.7:147.
20. Hattori J, Ouchida M, Ono J et al. A screening test for the prediction of Dravet syndrome before one year of age. *Epilepsia* 2007;49:626-33.



TABEL 1

Der er korrelation mellem disse syv faktorer før etårsalderen og SCN1A-gendefekt. Forekomst af et emne giver de anførte point. Ved en samlet score på seks point eller derover (fem hvis varmt bad ikke praktiseres) anbefales screening for SCN1A-mutation [20].

Risikofaktor	Risikoscore
Start < 7 måneder	2
Totalt antal anfald > 5	3
Halvsidigt krampeanfald	3
Fokale anfald	1
Myoklone anfald	1
Langvarigt anfald (> 10 min), status epilepticus	3
Anfald induceret af varmt bad	2