

**14 – 19 maart 2008**

EEG Intensivseminar  
Locatie: Erlangen, Duitsland  
Informatie: saefitel@eumecom.de

**3 - 4 april 2008**

Epilepsy & Sleep update Symposium  
Locatie: Heeze  
Informatie: www.kempenhaeghe.nl

**18 - 23 maart 2008**

European Project on Development of Epilepsy Surgery Program (EPODES)a  
Locatie: Brno, Tsjechië  
Informatie: cigdemoz@istanbul.edu.tr

**14 mei 2008**

Educational course: 'Seeing clearly, understanding deeply and acting appropriately. From benign syndromes to catastrophic epilepsy'  
Locatie: Warschau, Polen  
Informatie: www.neuroped2008.pl

**15 – 18 mei 2008**

7<sup>th</sup> Asian & Oceanian Epilepsy Congress  
Locatie: Xiamen, China  
Informatie: www.epilepsyxiamen2008.org

**30 mei 2008**

Nationaal Epilepsie Symposium  
Zorgen voor het kind met epilepsie  
Locatie: Spant, Bussum  
Informatie: vdboogaard@epilepsiefonds.nl

**15 - 19 juni 2008**

Ninth Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs (EILAT IX)  
Locatie: Sitges, Spanje  
Informatie: www.eilat-aeds.com

**27 juli – 8 augustus 2008**

Venice Epilepsy Summer School, 7<sup>th</sup> International  
Course: Bridging Basic with clinical epileptology – 3  
Locatie: San Servolo, Venetië, Italië  
Informatie: www.univiu.org

**15 – 23 augustus 2008**

1<sup>st</sup> Caucasian Regional Summer School on Clinical Epileptology  
Locatie: Tsaghkadzor, Armenië  
Informatie: neurogaya@yahoo.com

**31 augustus – 4 September 2008**

2<sup>nd</sup> Baltic Sea Summer School on Epilepsy  
Locatie: Denemarken  
Informatie: http://www.epilepsy-academy.org

**21 – 25 september 2008**

8<sup>th</sup> European Congress on Epileptology  
Locatie: Berlin, Germany  
Informatie: www.epilepsyberlin2008.org

**15 - 17 oktober 2008**

11<sup>th</sup> European Conference on Epilepsy and Society (IBE)  
Locatie: Marseille, Frankrijk  
Informatie: http://www.epilepsyandsociety.org/

**5 – 9 november 2008**

5<sup>th</sup> Latin American Congress on Epilepsy  
Locatie: Montevideo, Uruguay  
Informatie: www.epilepsymontevideo2008.org

**5 - 9 december 2008**

62<sup>e</sup> Annual meeting American Epilepsy Society  
Locatie: Seattle, VS  
Informatie: www.aesnet.org

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



# Epilepsie

Periodiek voor professionals

**Actueel**

EURAP, eerste resultaten over zwangerschap en anti-epileptica | 3

**Casuïstiek**

DESC, een nieuw epilepsiesyndroom? | 5

**Wetenschappelijk onderzoek**

Epileptische netwerken en connectiviteit | 7

Epileptogene netwerken bij hersentumorpatiënten | 8

De corticale oorsprong van absence epilepsie | 10

Co-registratie van EEG en fMRI voor epilepsiechirurgie | 13

**Proefschriftbespreking**

Hoe anti-epileptica natriumkanalen moduleren | 16

**Verantwoorde epilepsiezorg**

Aandacht voor slaperigheid bij kinderen met epilepsie | 17

Ik-boek voor kinderen met epilepsie | 18

Epilepsie: Kortsluiting in je hersenen | 19

**Agenda**

| 20

## Nederlandse Liga tegen Epilepsie

De vereniging van professionals werkzaam in de epilepsiezorg en op aanverwante terreinen



### 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 Multi-

### Netwerk

disciplinaire 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 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 assistent in opleiding (AIO) bent u ook welkom.

Bel of mail naar [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl), 030 63 440 63.

### 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  
Willem Alpherts  
Eleonora Aronica  
Kees van Huffelen

Joke van den Boogaard, secretariaat  
Pauline Withagen, bladmanager

### Redactieraad:

Annemarie Beun, Paul Boon, Paul Bouma, Hans Carpay, Peter Edelbroek, Paul Eling, Theo Heisen, Marc Hendriks, Govert Hoogland, Geertjan Huiskamp, Loretta van Iterson, Vivianne van Kranen, Marian Majoie, Johan van Parys, Theo Rentmeester, Tineke van Rijn, Ton Tempels, Geert Thoonen, Rob Voskuyl.

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Paul Augustijn, Kees Braun, Corinne Catsman-Berrevoets, Robert Didden, Klara Flipsen-ten Berg, Desirée Jenniskens, Frans Leijten, Dick Lindhout, Gilles van Luijtelaar, Jan de Moor, Jaap Reijneveld, Moniek Voermans, Taco Werkman, Inge Westmijse, Maeike Zijlmans.

### Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

### Lay-out:

Duotone grafisch ontwerp, Utrecht

### Lithografie en drukwerk:

Roto Smeets Grafiservices, Utrecht

'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 in Nederland en Vlaanderen. Het lidmaatschap kost € 25,- per jaar. Voor studenten en AIO's is dit € 12,50.

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

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

### Secretariaat:

Nederlandse Liga tegen Epilepsie  
Joke van den Boogaard  
Postbus 270, 3990 GB Houten  
Telefoon 030 63 440 63  
E-mail [info@epilepsieliga.nl](mailto:info@epilepsieliga.nl)

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

ISSN 1571 - 0408

## Van de redactie

Ruim een jaar geleden stond de kwaliteit van het epilepsieonderzoek in Nederland in het centrum van de belangstelling, waarbij veel goede voornemens zijn gemaakt, over bijvoorbeeld samenwerking met een breder perspectief op financiering van epilepsieonderzoek. Wat is er sindsdien gebeurd? Er is vooral veel energie gestoken in stimulering van het klinische epilepsieonderzoek.

De overige initiatieven voor gezamenlijke actie hebben nog niet tot een zichtbaar resultaat geleid. De oorzaak hiervan is niet dat de kliniek of het onderzoek aan talent ontbeert, zoals ook weer blijkt uit dit nummer van 'Epilepsie'. Wat is dan wel de oorzaak. Is het de organisatie van het epilepsieonderzoek? Nu er zulke grote veranderingen zijn in de gezondheidszorg, is het van belang dat hier extra aandacht voor is. Ook uw mening wordt zeer op prijs gesteld.

Pauly Ossenblok

[OssenblokP@Kempenhaghe.nl](mailto:OssenblokP@Kempenhaghe.nl)

Door: Klara Flipsen-ten Berg en Dick Lindhout, medische genetica, Divisie Biomedische Genetica, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

# EURAP, eerste resultaten over zwangerschap en anti-epileptica

Zwangerschap en gebruik van anti-epileptica stelt de arts voor de vaak lastige afweging van de risico's van epileptische aanvallen tegenover de teratogene risico's van anti-epileptica. Om meer inzicht in deze risico's te krijgen is het European & International Register of Anti-epileptic drugs in Pregnancy onderzoek opgezet. De eerste uitkomsten geven nieuwe informatie over aanvalscontrole bij zwangerschap en de risico's van status epilepticus voor de vrucht. Daarnaast is een effect waargenomen van levetiracetam polytherapie op het geboortegewicht.

Doorgaans wordt de behandeling met anti-epileptica tijdens de zwangerschap voortgezet om het optreden van epileptische aanvallen zoveel mogelijk te voorkomen. Daarbij wordt aangenomen dat met name status epilepticus gepaard gaat met een hoog risico op foetale sterfte. Aanpassingen van de medicatie tijdens de zwangerschap kunnen nodig zijn op geleide van het klinische beeld –veranderde frequentie of patroon van aanvallen– al dan niet gerelateerd aan veranderde farmacokinetiek. In 1999 is het EURAP onderzoek van start gegaan dat beoogt om de zwangerschappen met gebruik van anti-epileptica te registreren en te vervolgen<sup>1</sup>. Doel van EURAP is het evalueren van de teratogene risico's van oude en nieuwe anti-epileptica, zowel afzonderlijk als in combinaties, het vaststellen van het type afwijkingen dat geassocieerd is met anti-epileptica, en het opsporen van eventuele relaties tussen dosis en effect. Daarnaast wordt de frequentie van gegeneraliseerde aanvallen en status epilepticus geregistreerd. Hiermee wordt inzicht verkregen in de relatie tussen de medicatie, het optreden van aanvallen en het verloop van de zwangerschap. De resultaten van het onderzoek zijn van belang voor verbetering van de voorlichting aan vrouwen met epilepsie (onder andere pre-conceptionele advisering) en de begeleiding van zwangere vrouwen die anti-epileptica gebruiken (bijvoorbeeld prenatale diagnostiek).

### Het onderzoek

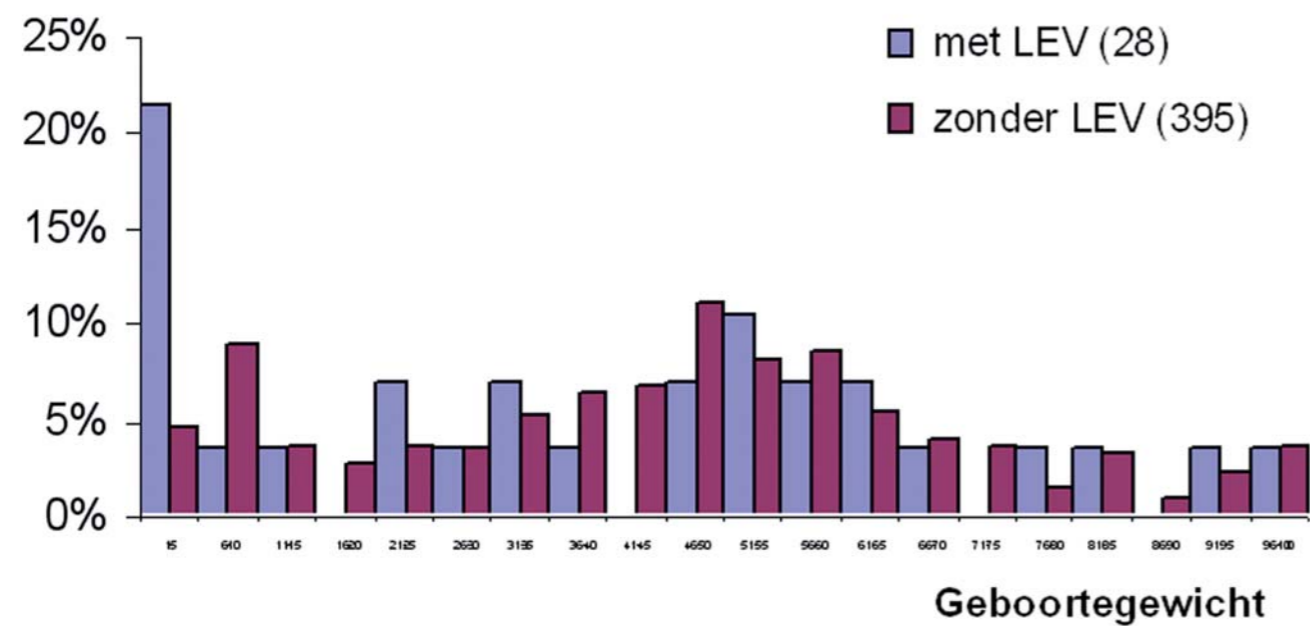
EURAP is een observationeel onderzoek betreffende alle zwangerschappen met gebruik van anti-epileptica, onafhankelijk van de indicatie (niet alleen epilepsie), zowel prospectief als retrospectief. Het protocol is in Nederland ontwikkeld, door een groep van onafhankelijke onderzoekers geaccepteerd en inmiddels in 40 landen geïmplementeerd. De 'case record forms' met gecodeerde gegevens worden voor Nederland elektronisch verwerkt en

geanalyseerd in het Universitair Medisch Centrum Utrecht en internationaal verzameld en geanalyseerd in Milaan. Er is geen interferentie met de behandeling of begeleiding van de zwangere vrouw. Deelname geschiedt op basis van 'informed consent'. Zwangerschappen, aangemeld vóór het eind van de 16<sup>de</sup> zwangerschapsweek, waarbij nog geen informatie over de foetale uitkomst beschikbaar is, worden prospectief in de studie opgenomen. Alle overige zwangerschappen worden retrospectief opgenomen en apart geanalyseerd. Zij zijn niet geschikt voor de vergelijkende risico-evaluatie vanwege een mogelijke bias, die het gevolg is van de selectieve aanmelding van de zwangerschap na afwijkende uitkomst, zoals een aangeboren afwijking. Deze zwangerschappen kunnen echter wel helpen een beeld te krijgen van het patroon en de verdeling van afwijkingen bij specifieke medicatie, van de verschillen van middelen onderling en van de verschillen ten opzichte van de algemene populatie.

### Eerste resultaten van levetiracetam

Levetiracetam wordt in Nederland relatief vaker voorgeschreven tijdens de zwangerschap dan in andere landen die aan EURAP deelnemen. Hierdoor kan dit middel als eerste in Nederland worden geëvalueerd (Ten Berg et al., 2005). Van de 23 kinderen geboren na gebruik van levetiracetam (+/- andere anti-epileptica) was er één prematuur geboren kind met een hernia inguinalis. Zes van deze 23 kinderen (26%) hadden een geboortegewicht van minder dan of gelijk aan het vijfde percentiel (Ten Berg et al., 2006). Een hoge frequentie van laag geboortegewicht werd in deze serie alleen gevonden bij kinderen blootgesteld aan levetiracetam in combinatie met een of meer andere anti-epileptica en niet als polytherapie zonder levetiracetam was gebruikt (figuur 1) of alleen levetiracetam of monotherapie met andere anti-epileptica (Ten Berg et al., 2006).

% kinderen



Figuur 1 Geboortegewicht (in percentiel) na polytherapie met toediening van levetiracetam (LEV) en zonder.

### Aanvalscontrole en status epilepticus

In internationaal EURAP verband werd de aanvalscontrole tijdens 1956 zwangerschappen van 1882 vrouwen geëvalueerd. De meeste vrouwen behielden een goede aanvalscontrole. In zwangerschappen met oxcarbazepine werd vaker een toename van aanvallen gezien en bij gebruik van oxcarbazepine en lamotrigine werd vaker de dosis verhoogd.

Status epilepticus trad op in 36 van de 1956 prospectief geregistreerde zwangerschappen (1,8%). In 12 van deze gevallen betrof het een convulsieve status epilepticus. Slechts in één van deze gevallen trad er in nauwe relatie met de status epilepticus een doodgeboorte op zonder maternale sterfte (The EURAP Study Group, 2006).

### Bespreking en conclusies

De eerste resultaten in Nederland geven aan dat er mogelijk een verhoogd risico is op prenatale groeivertraging bij gebruik van levetiracetam in polytherapie bij afwezigheid van aangeboren afwijkingen (die soms met prenatale groeivertraging gepaard gaan). Deze waarneming vergt nog bevestiging uit onderzoek in een nieuw cohort, in Nederland of internationaal, met grotere aantallen, zodat gecontroleerd kan worden voor confounders als roken en niet aan anti-epileptica gerelateerde zwangerschapscomplicaties. Ook kan dan nagegaan worden welke medicatie een causale rol speelt. De waarneming onderstreept nogmaals het belang van een goede prospectieve registratie en het systematisch vervolgen van de prenatale groei door middel van echoscopisch onderzoek.

In het internationale EURAP cohort werd ook gevonden dat het risico van foetale en maternale sterfte bij status epilepticus veel lager is (1,8% resp. 0%) dan tot voor kort werd aangenomen. Dit betekent niet dat het gebruik van anti-epileptica tijdens de zwangerschap drastisch verminderd kan worden, omdat vele andere factoren en overwegingen een rol spelen. Wel kan met deze cijfers een realistischer beeld worden geschetst over de risico's van een status epilepticus tijdens de zwangerschap.

### Referenties

- Ten Berg K, Samrén EB, van Oppen AC, Engelsman M, Lindhout D (2005) Levetiracetam use and pregnancy outcome. *Reproductive Toxicology* 20:175-178.
- Ten Berg K, Van Oppen AC, Van Donselaar CA, Wentges-Van Holthe JM, Koppe WM, Tamminga P, Lindhout D (2006) Outcomes of Human Pregnancies with Levetiracetam Exposure (abstract). *Birth Defects Res A Clin Mol Teratol* 76(5):318.
- The EURAP Study Group [Battino D, Bonizzoni E, Craig J, Lindhout D, Perucca E, Sabers A, Tomson T, Vajda F] (2006) Seizure control and treatment in pregnancy: Observations from the EURAP Epilepsy Pregnancy Registry. *Neurology* 66:354-360.

<sup>1</sup> De afkorting EURAP staat voor European & International Register of Anti-epileptic drugs in Pregnancy. Uitgebreide informatie over achtergrond, vraagstelling, opzet, resultaten en publicaties voortvloeiend uit het onderzoek inclusief halfjaarlijkse voortgangsrapportages kunnen worden gevonden via de website [www.eurap.nl](http://www.eurap.nl).

Door: Paul Augustijn, kinderneurologie, Stichting Epilepsie Instellingen Nederland, Heemstede en Coriene Catsman-Berrevoets, kinderneurologie, Sophia kindziekenhuis, Erasmus Medisch Centrum, Rotterdam

# DESC, een nieuw epilepsie-syndroom?

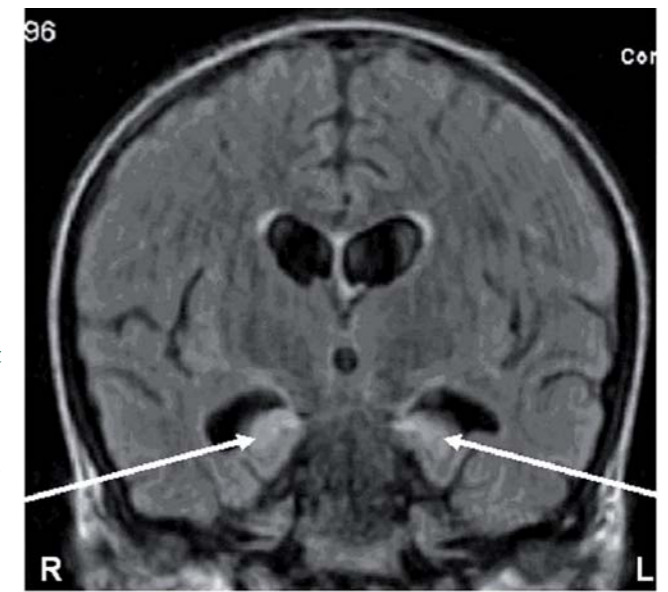
Status epilepticus bij kinderen is meestal symptomatisch. Bij aanvallen en koorts moet aan een infectieuze oorzaak worden gedacht. Bij schoolgaande kinderen kan een status epilepticus bij een atypische ziekte die gepaard gaat met koorts het begin zijn van een zeer ernstige epileptische encefalopathie. Hier wordt een casus van deze zeldzame aandoening beschreven.

### Casus

Een voorheen gezonde, normaal ontwikkelde jongen (10 5/12 jaar) heeft een serie epileptische aanvallen. Deze volgen elkaar snel in frequentie op en gaan over in een status epilepticus (SE). Hij heeft een blanco medische voorgeschiedenis maar wordt drie dagen daarvoor verkouden, met daarbij een subfebriële temperatuursverhoging. Op de afdeling spoedeisende hulp blijken rectaal diazepam, midazolom intraveneus (i.v.) en een oplaaddosis fenytoïne i.v. onvoldoende effectief, waarna hij wordt beademd en overgeplaatst naar de intensive care van het Erasmus Medisch Centrum / Sophia kindziekenhuis in Rotterdam. Rekening houdend met een meningo-encefalitis en acute disseminated encephalomyelitis (ADEM) wordt gestart met antibiotica, aciclovir en dexamethason. Vanwege het voortduren van de aanvallen wordt eerst valproïnezuur, en later fenytoïne gegeven. Het elektro-encefalografie (EEG) vertoont geen tekenen van een SE. Klinisch blijven echter hoogfrequente partiële aanvallen optreden met smakken en hypertensie. Een hoge dosis levetiracetam is niet effectief en de patiënt wordt gedurende 22 dagen in een pentobarbital coma gebracht. De toediening van pyridoxine, acetazolamide, topiramaat en een methylprednison stootkuur hebben geen effect. Er worden maandelijks immunoglobulines i.v. gegeven. Na 85 dagen intensive care met de nodige complicaties waaronder een 'critical illness' polyneuropathie is enige communicatie met hem mogelijk. Een jaar na de acute episode is de epilepsie nog steeds actief. Na staken van vigabatrine dreigt weer een SE. Momenteel wordt hij behandeld met het ketogene dieet en vier anti-epileptica. Daarbij treden er af en toe complex partiële aanvallen op gekenmerkt door trekkingen in de rechter gelaatshelft, uitbreidend naar de ledematen en postictaal een passagère hemiparese rechts. Incidenteel zijn er secundair generaliseerde insulpen.

### Diagnostisch onderzoek

Na zeer uitvoerig onderzoek naar de etiologie wordt op



Figuur 1 Coronaire MRI – flair coupe, gemaakt zeven weken na opname van de patiënt met een status epilepticus. Enigszins verwijde centrale liquor ruimten en zeer manifeste hyperintensiteit van de hippocampus beiderzijds (pijlen).

grond van de MRI de diagnose 'limbische encefalitis' gesteld. De MRI wordt gedurende het verloop van de ziekte een aantal malen herhaald. De MRI op de tweede dag na het optreden van de verschijnselen is normaal. Op de achtste dag wordt een licht verhoogde signaalintensiteit van beide hippocampi gezien (figuur 1). Atrofie en veranderende signaalintensiteit wordt zichtbaar in de derde week na het optreden van de verschijnselen. Bij onderzoek van de liquor zijn geen bacteriële, virale of parasitaire verwekkers aantoonbaar. Er zijn geen afwijkingen (inclusief spierbiopsie) voor een kwaadaardige of metabole stoornis. Bij uitvoerig onderzoek naar immunologische afwijkingen wordt een laag B-celgehalte, passend bij 'common variable immune deficiency' (CVID), gevonden. Er zijn geen antistoffen tegen kaliumkanalen. Neurologisch onderzoek toont een zeer ernstige inprentingstoornis bij behouden lange termijn geheugen en

een lichte woordvindstoornis. Opvallend is het drukke ongeremde clowneske gedrag en de seksuele ontremming. Er bestaat een mild bipiramidaal syndroom zonder evidente paresen. Hij is nog snel vermoeid. Het gedrag is zodanig dat formeel neuropsychologisch onderzoek onmogelijk is.

#### DESC

De term 'Devastating epileptic encephalopathie in school-aged children' (DESC) is door Mikaeloff et al. (2006) geïntroduceerd. Op grond van retrospectief onderzoek bij 14 kinderen werd een 'nieuw' zeldzaam voorkomend epilepsiesyndroom beschreven, gekenmerkt door:

1. Een debuut met een zeer langdurige (4-60, gemiddeld 30 dagen), moeilijk behandelbare SE.
2. Het treft gezonde schoolgaande kinderen (4-11 jaar, gemiddeld 7,5 jaar).
3. Hoewel voorafgegaan door of samengaand met een episode met koorts wordt er geen bewijs gevonden voor een intracranieële infectie. Er is hoogstens een lichte pleiocytose en een licht verhoogd eiwitgehalte in de liquor. Er zijn geen immunologische stoornissen.
4. Het acute begin wordt gevolgd door therapieresistente epilepsie, echter zonder dat er sprake is van een latente periode.
5. Klinisch en in het EEG zijn er aanwijzingen voor een partieel begin van de aanvallen.
6. Er is een ernstige mentale deterioratie. Het hoogst gemeten IQ van deze groep kinderen is 61.

7. Bij neuropsychologisch onderzoek worden ernstige geheugenproblemen, taalfunctiestoornissen en gedragsstoornissen passend bij bitemporale mesiale disfunctie opgemerkt.
8. De MRI toont bij 70% van de kinderen die werden onderzocht bilaterale hippocampus atrofie met of zonder verhoogde signaalintensiteit.
9. Bij de helft van de kinderen is sprake van frontale en centrotemporale betrokkenheid in EEG en neuropsychologische onderzoek.

#### Conclusie

Ondersteuning voor het bestaan van DESC als entiteit wordt in de literatuur gevonden bij diverse beschrijvingen van series van voorheen gezonde kinderen met een langdurige en moeilijk behandelbare SE waarvoor geen oorzaak kon worden vastgesteld. Meestal werd een 'mild verloopende' encefalitis vermoed. De hier beschreven casus komt goed overeen met de in de literatuur beschreven gevallen met DESC. Ook in dit geval kreeg een voorheen gezonde patiënt, zonder duidelijke oorzaak een zeer ernstige epileptische encephalopathie, met dramatische gevolgen.

#### Referenties

Mikaeloff Y, Jambaqué I, Hertz-Pannier L, Zamfirescu A, Adamsbaum C, Plouin P, Dulac O Chiron C. (2006) Devastating epileptic encephalopathy in school-age children (DESC): A pseudo encephalitis. *Epilepsy Research* 69:67-79

Door: Kees Braun, Rudolf Magnus Instituut voor Neurowetenschappen en kinderneurologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

# Epileptische netwerken en connectiviteit

In het wetenschappelijk onderzoek naar oorzaken en gevolgen van epilepsie bestaat in toenemende mate belangstelling voor neuronale netwerken en connectiviteit. Kennis over de manier waarop neuronen met elkaar in verbinding staan en de onderlinge relatie tussen verschillende anatomisch en functioneel verbonden hersengebieden, leert ons veel over epileptogenese (ontstaan, mate, snelheid, en route van spreiding van de aanvallen), en over de functionele en structurele gevolgen van focale epilepsie voor de rest van het brein.

Neuronale netwerken en connectiviteit kunnen onderzocht worden vanuit het perspectief van de meest elementaire eenheid van het netwerk, namelijk het individuele neuron en de synaps. Daarnaast kunnen kleine netwerken die bestaan uit groepen neuronen binnen een geordende structuur worden onderzocht. Als laatste kan vanuit een macroscopisch netwerkperspectief gekeken worden naar structurele en functionele connectiviteit binnen het gehele brein, zoals duidelijk wordt uit de bijdragen in deze rubriek. Het meest fascinerend is wel de conceptuele en bijna abstracte benadering van de hersenen als een complex geheel van dynamische systemen met ontelbare functionele interacties, waarbij neuronale netwerken gekarakteriseerd kunnen worden als 'regular', 'small world', of 'random' (bijdrage Reijneveld).

De analyse van neuronale netwerken wordt mogelijk gemaakt enerzijds door het toepassen van nieuwe (synchronisatie) analysemethoden van reeds beproefde neurofysiologische technieken, zoals elektro-encefalografie (EEG) en magneto-encefalografie (MEG) (bijdragen Ossenblok en Reijneveld), en anderzijds door het gebruik van nieuwe onderzoekstechnieken zoals de co-registratie van EEG en functionele MRI (fMRI) (bijdrage Zijlmans). Ook andere recent ontwikkelde magnetische resonantie (MR) technieken, zoals diffusie tensor MRI (DTI), geven inzicht in de uitgebreidheid van structurele verbindingen binnen epileptische netwerken. Zo zijn bij patiënten met focale epilepsie met DTI structurele afwijkingen in het 'gezonde' hersenweefsel op grote afstand van het primaire focus aangetoond. Daarnaast biedt DTI de mogelijkheid om met behulp van tractografie axonale vezelbanen en connecties tussen anatomische structuren te visualiseren. De analyse van spatiotemporele patronen van epileptische ontladingen in EEG en MEG en de correlatie met fMRI, zoals hier beschreven, geeft informatie over de functionele connectiviteit van het epileptische brein. Door de combi-

natie van de resultaten hiervan met DTI zal er in de toekomst ongetwijfeld meer duidelijkheid ontstaan over de relatie tussen structurele en functionele connectiviteit van cerebrale netwerken.

Onderzoek naar epileptische netwerken leert ons nu al dat het klassieke onderscheid tussen 'focaal' en 'gegeneraliseerd' bij epilepsie een oversimplificatie is. Enerzijds zouden focale lesies, zoals gliomen, grote delen van het brein door functionele netwerkveranderingen gevoeliger kunnen maken voor het ontstaan van epileptische aanvallen (bijdrage Reijneveld). Ook de eerder genoemde DTI afwijkingen, en de hier gerapporteerde negatieve fMRI-BOLD respons op afstand van het epileptische focus, benadrukken de uitgebreidheid van epileptische netwerken bij focale epilepsieën (bijdrage Zijlmans). Anderzijds lijkt zelfs bij de meest typische vorm van primair gegeneraliseerde epilepsie, namelijk absence epilepsie, toch een focaal (frontaal) corticaal gebied verantwoordelijk te zijn voor de initiatie van de ontladingen (bijdrage Ossenblok).

En wat heeft de patiënt uiteindelijk aan al deze informatie? Gebruik van de hier besproken onderzoekstechnieken en een verbeterde kennis van epileptische netwerken en functionele connectiviteit, kunnen in de toekomst leiden tot een betere classificatie van epilepsiesyndromen (Ossenblok), een betere voorspelling van de kans op aanvallen (Reijneveld), en een nauwkeurigere bronlokalisatie en scherpere indicatiestelling voor epilepsiechirurgie (Zijlmans). Daarnaast kan het analyseren van netwerkveranderingen wellicht bijdragen aan een vroegere predictie van therapieresistentie, waardoor (niet-medicamenteuze) behandelingen tijdig geboden kunnen worden, en irreversibele structurele en/of functionele schade aan hersengebieden die op afstand van het primaire focus zijn gelegen, voorkomen kan worden.



## Nationaal Epilepsie Symposium 30 mei 2008

# Zorgen voor het kind met epilepsie

**U stelt bij een kind de diagnose epilepsie. En dan? U weet hoe u de aanvallen moet behandelen. Maar bent u ook op de hoogte van de impact van juist deze aandoening op kind en gezin? Weet u waarover u de beschikking hebt op het gebied van zorg? Behandelt u de aanvallen of behandelt u epilepsie? Meer algemeen: behandelt u de aanvallen of behandelt u het kind met epilepsie?**

Daarover gaat het Nationaal Epilepsie Symposium op 30 mei 2008 in het Spant te Bussum. Nu eens geen informatie over de laatste ontwikkelingen op het gebied van de beeldvorming of de ontwikkeling van nieuwe anti-epileptica. Maar wat doet epilepsie met het kind en de omgeving, gezin, school en vriendjes? Een keur aan (inter)nationale sprekers is uitgenodigd om u een update te geven. Maar u hoort ook van een patiënt en een ouder wat het is om met epilepsie te moeten leven. In een paneldiscussie wordt met verschillende partijen in de zorg over verbeteringen en optimale zorg gesproken. En u merkt aan den lijve hoe ingewikkeld het is om de diagnose te stellen aan de hand van het verhaal van de ouders.

**Voor verdere inlichtingen en aanmelding:**  
telefoon 030 63 440 63 of e-mail [vdboogaard@epilepsiefonds.nl](mailto:vdboogaard@epilepsiefonds.nl)

# Epileptogene netwerken bij hersentumorpatiënten

Een betere inschatting van de kans op een epileptische aanval leidt tot een sterke verbetering van de behandeling van patiënten met epilepsie. Op basis van de huidige analysemethoden van EEG- en MEG-registraties is het niet goed mogelijk de kans op het krijgen van een epileptische aanval goed in te schatten. De analyse van de structuur van neuronale netwerken leidt misschien wél tot het gewenste resultaat.

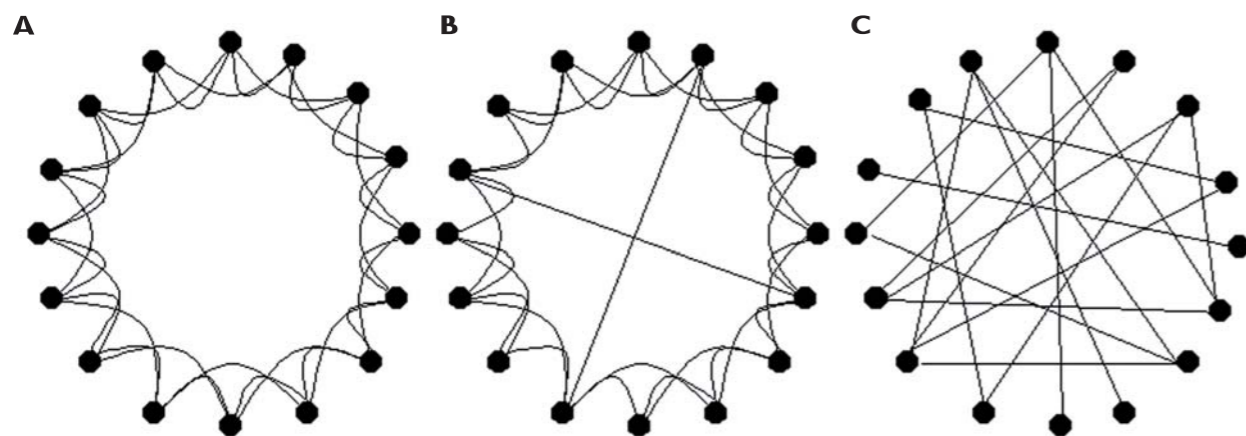
## Epilepsie en synchronisatie

Epilepsie kan worden beschouwd als een aandoening waarbij ontregeling van dynamische processen in neuronale netwerken van de hersenen een grote rol speelt. Met behulp van EEG en MEG is het al geruime tijd mogelijk om het optreden van veel epileptische aanvallen te detecteren. Indien deze technieken ook gebruikt kunnen worden om de kans op het optreden van een epileptische aanval te bepalen, zou onder- en overbehandeling van patiënten met epilepsie kunnen worden voorkomen. Adequate inschatting van het aanvalsrisico zou een positieve invloed hebben op de kwaliteit van leven van patiënten met epilepsie. In de afgelopen jaren is veel informatie beschikbaar gekomen over de wijze van ontstaan van verschillende typen epileptische aanvallen. Bij veel soorten aanvallen worden vóór en tijdens de aanval veranderingen in synchronisatieniveau tussen de bij de aanval betrokken hersengebieden gezien. Het niveau van synchronisatie tussen verschillende hersengebieden lijkt gecorreleerd te

zijn met de communicatie tussen deze regio's (Reijneveld et al., 2007). Verschillende onderzoeken leveren echter deels tegenstrijdige bevindingen op ten aanzien van de aard van deze veranderingen; er worden voorafgaand aan een epileptische aanval zowel verhoogde als verlaagde synchronisatieniveaus gevonden. Het is daardoor niet mogelijk gebleken aan (veranderingen in) synchronisatieniveaus een betrouwbare waarde toe te kennen ten aanzien van de kans op het optreden van een aanval.

## Epilepsie en neuronale netwerken

Wij vroegen ons af in hoeverre neuronale netwerken met een abnormale ruimtelijke structuur een verhoogd risico op epileptische aanvallen indiceren. Analyse met behulp van de 'graaf theorie' heeft geleerd dat we netwerken kunnen onderverdelen in netwerken met veel lokale connecties maar weinig langeafstandsverbindingen ('regular networks') en netwerken met juist weinig lokale verbindingen en veel langeafstandsverbindingen ('random net-



Figuur 1 Verschillende typen netwerken.

A. 'Regular' netwerk waarin alle punten verbonden zijn met naastgelegen punten.

B. 'Small world' netwerk waarin een klein aantal van deze lokale verbindingen op basis van toeval vervangen is door langeafstandsverbindingen.

C. 'Random' netwerk waarin alleen maar langeafstandsverbindingen aanwezig zijn. De drempel voor aanvallen wordt verondersteld af te nemen van type netwerk A tot C.

works'). Het lijkt erop dat een derde type van netwerken, met 'small world' kenmerken de goede eigenschappen van beide uitersten combineren: veel lokale connecties, maar toch ook voldoende langeafstandsverbindingen (figuur 1) (Watts en Strogatz, 1998).

Onderzoek heeft aangetoond dat neuronale netwerken met teveel 'random' kenmerken mogelijk het optreden van grootschalige synchronisatie en daardoor epileptische aanvallen ('synchronisatiestormen') vergemakkelijkt (Netoff et al., 2004). We weten dat de ruimtelijke organisatie van neuronale netwerken zeer dynamisch is, en dus sterk kan variëren in de tijd. Onze hypothese is dat een patiënt meer kans heeft op een epileptische aanval als het neuronale netwerk meer epilepsie bevorderende 'random' kenmerken vertoont (Reijneveld et al., 2007).

## Hersentumoren en neuronale netwerken

Eerder onderzoek in het VU Medisch Centrum heeft aangetoond dat patiënten met een glioom, een primaire hersentumor uitgaande van het steunweefsel in de hersenen, en gezonde proefpersonen verschillen in de mate van synchronisatie tussen hersengebieden (Bartolomei et al., 2006b). Deze verschillen bleken bij glioompatiënten gecorreleerd te zijn met stoornissen in cognitieve functies, zoals aandacht, concentratie, en geheugen (Klein et al., 2006). Daarnaast bleken glioompatiënten ook een meer 'random' neuronale netwerkstructuur te hebben dan gezonde proefpersonen (Bartolomei et al., 2006a). Veel glioompatiënten hebben epileptische aanvallen. De aanvalsfrequentie varieert niet alleen sterk tussen patiënten, maar ook bij een individuele patiënt in verschillende stadia van de ziekte, zowel gerelateerd aan progressie van de ziekte, als aan behandeling (anti-epileptica, verwijdering van (een deel van) de tumor, bestraling, chemotherapie) (Klein et al., 2003).

## Verband tussen netwerk en aanvalsfrequentie?

De vraag rees bij ons of er een correlatie zou kunnen zijn tussen aanvalsfrequentie en neuronale netwerkstructuur (Reijneveld et al., 2007). Recent hebben wij van het Nationaal Epilepsie Fonds een subsidie ontvangen om onderzoek uit te gaan voeren naar deze correlatie. Wij zullen een groep glioompatiënten op meerdere tijdstippen

in hun ziekte (o.a. vóór en na tumorresectie, radiotherapie en chemotherapie) met behulp van MEG onderzoeken. Met behulp van de verkregen gegevens zullen we de neuronale netwerkstructuur op deze tijdstippen tijdens het verloop van de ziekte kwantificeren. Deze netwerkstructuur zullen we correleren aan de frequentie van epileptische aanvallen op dezelfde momenten. Het doel van de studie is te komen tot een definitie van kenmerken van een neuronaal netwerk die een associatie hebben met een hoge aanvalsfrequentie. Hiermee wordt de fundamentele kennis over het ontstaansmechanisme van epileptische aanvallen verder uitgebouwd, en kan een objectieve maat ontwikkeld worden voor de aanvalskans van individuele patiënten.

## Referenties

- Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baaijen H, Reijneveld JC, Postma TJ, Heimans JJ, van Dijk BW, de Munck JC, de Jongh A, Cover KS, Stam CJ (2006a), Disturbed functional connectivity in brain tumours patients: evaluation by graph analysis of synchronization matrices., *Clin.Neurophysiol.* 117: 2039-2049
- Bartolomei F, Bosma I, Klein M, Baayen JC, Reijneveld JC, Postma TJ, Heimans JJ, van Dijk BW, de Munck JC, de Jongh A, Cover KS, Stam CJ (2006b), How do brain tumors alter functional connectivity? A magnetoencephalography study, *Ann.Neurol.* 59: 128-138
- Klein M, Bosma I, Douw L, Baayen JC, Heimans JJ, Postma TJ, van Dijk BW, Reijneveld JC, Stam CJ. The relation between functional brain networks and neuro-cognitive function in low-grade glioma patients: a magnetoencephalography study. *Neuro-Onc.* 8[4], 480. 2006.
- Klein M, Engelberts NH, van der Ploeg HM, Kasteleijn-Nolst Trenite DG, Aaronson NK, Taphoorn MJ, Baaijen H, Vandertop WP, Muller M, Postma TJ, Heimans JJ (2003), Epilepsy in low-grade gliomas: the impact on cognitive function and quality of life, *Ann.Neurol.* 54: 514-520
- Netoff TI, Clewley R, Arno S, Keck T, White JA (2004), Epilepsy in small-world networks, *J.Neurosci.* 24: 8075-8083
- Reijneveld JC, Ponten SC, Berendse HW, Stam CJ (2007), The application of graph theoretical analysis to complex networks in the brain., *Clin.Neurophysiol.* 118: 2317-2331
- Watts DJ, Strogatz SH (1998), Collective dynamics of 'small-world' networks, *Nature* 393: 440-444

Door: Pauly Ossenblok, klinische fysica, Kempenhaeghe, Heeze, en Inge Westmijse en Gilles van Luijtelaar, biologische psychologie, Nederlands Instituut voor Cognitie en Informatieverwerking, Radboud Universiteit Nijmegen.

# De corticale oorsprong van absence epilepsie

Het concept van absence epilepsie als primair gegeneraliseerde epilepsie staat sinds enige tijd ter discussie. Voor de WAG/Rij-rat, een genetisch diermodel voor absence epilepsie, werd een corticaal focus gevonden in de somatosensorische cortex. De vraag in deze studie is of ook de typische 3 Hz piekgolf-ontladingen in het EEG van kinderen met absence epilepsie een focale oorsprong hebben in de cortex.

Absence epilepsie bij kinderen wordt gekarakteriseerd door een plotselinge verlaging van het bewustzijn, dat zich uit in een korte onderbreking van activiteit en in staren of het even wegdraaien van de ogen. De typische piekgolf-ontladingen die tijdens een dergelijke aanval zichtbaar zijn in het EEG, zijn bilateraal symmetrisch verdeeld over het hoofd (gegeneraliseerd), zonder een duidelijk gelokaliseerd begin van de hersenactiviteit<sup>1</sup>. Recent onderzoek bij dieren heeft echter aangetoond dat daar de aanval in een klein gedeelte van de somatosensorische cortex ontstaat (Meeren et al., 2002). Op basis van dit en ander onderzoek dat werd gedaan bij de WAG/Rij-rat werd de corticale focus theorie ontwikkeld. Deze theorie gaat uit van een corticaal focus dat de epileptische activiteit initieert, waarna deze zich razendsnel over de cortex en via cortico-thalamische projecties naar de thalamus verspreidt (Van Luijtelaar en Sitnikova, 2006). De vraag is of de absences bij kinderen ook lokaal ontstaan.

## Het onderzoek

In een onderzoek bij kinderen, die absences hebben zoals hiervoor omschreven, wordt tegelijkertijd een EEG en MEG gemeten<sup>2</sup>. Dat wil zeggen dat de kinderen met een elektroden-cap op het hoofd onder een soort helm worden geplaatst waarin 151 sensoren zitten<sup>3</sup>. Het EEG wordt gemeten om de piekgolf-ontladingen te identificeren. In eerder onderzoek is aangetoond dat het MEG gevoeliger is voor epileptische ontladingen dan het EEG (Ossenblok et al., 2007). Daarom wordt het MEG gebruikt voor de analyse van de piekgolf-ontladingen.

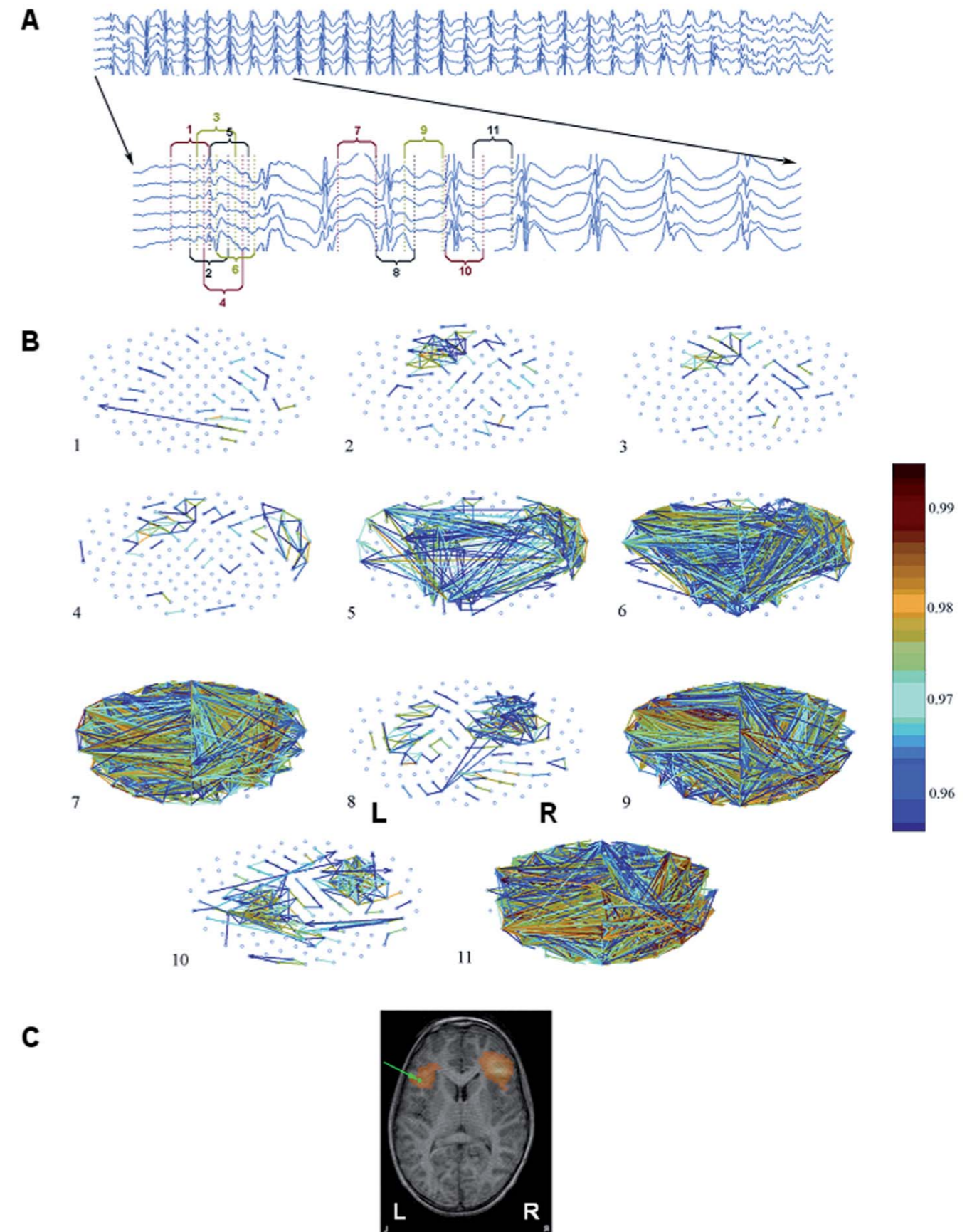
## De dynamiek van de ontladingen

Een gegeneraliseerd patroon van piekgolf-ontladingen wordt volgens de klassieke theorie toegeschreven aan de reticulaire kern, die via de schakelcellen in de thalamus hypersynchrone activiteit aan de gehele cortex oplegt. Dat zou betekenen dat de ontladingen die in verschillende

MEG-sensoren worden gemeten er hetzelfde uitzien, oftewel volledig met elkaar correleren. Met dezelfde analysetechniek die in de dierexperimentele studie gebruikt is (niet-lineaire associatieanalyse), werd echter gevonden dat de ontladingen in enkele gelokaliseerde gebieden met elkaar correleren. De associatieanalyse werd uitgevoerd voor achtereenvolgende tijdintervallen (epoche's) van de piekgolf-ontlading (figuur 1A). Van een random patroon van hoge correlaties (> 0.95) voorafgaand aan de eerste piekgolf-ontlading (epoche 1), tot een gelokaliseerd gebied met hoge correlaties links frontaal (epoche 2 en 3), gevolgd door eenzelfde gebied rechts frontaal (epoche 4), evolueren steeds meer combinaties van sensoren met een hoge correlatie tot een gegeneraliseerd patroon (figuur 1B). Dit alternerende patroon van een gelokaliseerd gebied links en rechts op het hoofd tijdens de piek, afgewisseld met een gegeneraliseerd patroon tijdens de golf (zie epoches 7, 8 en 9), komt voor elke opeenvolgende piekgolf-ontlading terug (Westmijse et al., 2008). Dus de dynamiek van de piekgolf-ontladingen lijkt overeen te komen met de corticale focus theorie, waarbij de activiteit lokaal in de cortex ontstaat en zich vervolgens verspreidt over de cortex en mogelijk via cortico-thalamische projecties naar de thalamus.

## Een corticaal focus?

De frontale oorsprong van de epileptische pieken werd bevestigd door toepassing van één bepaalde lokalisatiemethode, een spatiële filtertechniek (SAM(g2)) die een beeld geeft van de verdeling van de sterkte van de bron in de hersenen (figuur 1C). De geactiveerde corticale gebieden in de linker en rechter hemisfeer komen goed overeen met de hiervoor beschreven links en rechts frontale gebieden met een hoge correlatie (Westmijse et al., 2008). Resteert de vraag of er één specifiek corticaal gebied is dat de piekgolf-ontladingen initieert. Voor elk van de vijf kinderen bij wie we succesvol aanvallen registreerden correspondeerde het begin van de aanvallen



Figuur 1

A. De resultaten van de associatieanalyse van de piekgolf-ontladingen van een van de patiënten met absence epilepsie. Weergegeven zijn zes arbitrair gekozen MEG signalen, met daaronder een vergroting van de opeenvolgende epoche's, die werden gebruikt voor de analyse.  
B. De correlatie's tussen alle combinaties van sensoren (rondjes) die groter zijn dan 0.95 zijn met een kleurcodering weergegeven in een 2-dimensionale afbeelding voor de epoche's 1 tot en met 11.  
C. De sterkteverdeling van de bron van de piekgolf-ontladingen weergegeven in de horizontale MR-scan van de patiënt.

('onset') met een links of rechts frontaal gebied met hoge correlaties (figuur 1B, epoche 2). Het bepalen van de oorsprong van dit gebied in de hersenen is echter lastig door de slechte signaalruis verhouding van het begin van de ontlading in EEG en MEG. Dat de hersenen en vooral de frontale hersengebieden een belangrijke rol spelen bij de piekgolf-ontladingen van de kinderen die deelnamen aan deze studie is ons inziens echter onomstotelijk aangetoond.

### Klinische relevantie

De corticale focus theorie is vooral gebaseerd op dier-experimentele studies bij de WAG/Rij-rat. De opzet van deze studie was het testen van die theorie bij kinderen met een typische absence epilepsie ('Childhood Absence Epilepsy' 'CAE'). In de praktijk bleek het echter niet eenvoudig om kinderen met een typisch beeld van CAE te selecteren. Dit is ongetwijfeld het gevolg van het feit dat kinderen met CAE meestal goed reageren op anti-epileptica. Ongeveer 20-30% van de kinderen met absence epilepsie blijft echter absences houden of ontwikkelt zelfs een ernstiger vorm van epilepsie. Ook de kinderen die werden geselecteerd voor deze studie werden niet aanvalsvrij na toediening van een of meerdere anti-epileptica, wat wijst op een atypische vorm van absence epilepsie. De moeizame selectie van kandidaten voor dit onderzoek hangt ook samen met de lastige classificatie van absence epilepsie, met als mogelijke consequentie een ambigue diagnose, wat kan lijden tot een verkeerde behandeling en prognose. Dit probleem bij de studie van absence epilepsie geeft meteen het belang hiervan aan. Als we

door middel van een kwantitatieve beschrijving van epileptische netwerken bij kunnen dragen aan een betere classificatie dan is hierbij natuurlijk de patiënt gebaat, maar ook de efficiëntie van de epilepsiezorg.

### Referenties

- Meeren HK, Pijn JP, van Luijteleaer EL, Coenen AM, Lopes da Silva FH. (2002) Cortical focus drives widespread corticothalamic networks during spontaneous absence seizures in rats. *J Neurosci* 22(4):1480-95.
- Ossenblok P, De Munck JC, Colon A, Drolsbach W, Boon P. (2007) MEG is more successful for screening and localizing frontal lobe epilepsy than EEG. *Epilepsia* 48(11):2139-49.
- van Luijteleaer G, Sitnikova E. (2006) Global and focal aspects of absence epilepsy: the contribution of genetic models. *Neurosci Biobehav Rev* 30(7):983-1003.
- Westmijse I, Ossenblok P, Gunning B, van Luijteleaer G. *The cortical focus theory in human absence epilepsy. In progr.*

- <sup>1</sup> Zie voor een uitgebreide bespreking van absence epilepsie de rubriek *Wetenschappelijk onderzoek van het blad 'Epilepsie, periodiek voor professionals'* (2005 3(2): 6-15).
- <sup>2</sup> Dit onderzoek werd gesubsidieerd door NWO (nr. 400-04-483). De selectie van de patiënten voor dit onderzoek werd gedaan door Boudewijn Gunning (neuroloog, Kempenhaeghe). De EEG-MEG registraties werden gedaan in het F.C. Donders centrum in Nijmegen.
- <sup>3</sup> Een uitgebreide uitleg over het MEG wordt gegeven in de rubriek *Wetenschappelijk onderzoek van het blad 'Epilepsie, periodiek voor professionals'* (2003: 1(2): 8-13).

Door: Maeike Zijlmans, Geertjan Huiskamp, Alexander van Huffelen, Frans Leijten, klinische neurofysiologie, Universitair Medisch Centrum, Utrecht.

# Co-registratie van EEG en fMRI voor epilepsiechirurgie

Co-registratie van EEG en fMRI combineert de hoge tijdsresolutie van het EEG met de hoge spatiale resolutie van MRI. Het is een veelbelovende techniek voor de niet-invasieve lokalisatie van interictale epileptische activiteit. In een onderzoek werd de waarde van deze techniek voor de klinische praktijk getest bij een grote groep patiënten die eerder waren afgewezen voor epilepsiechirurgie<sup>1</sup>. Dit onderzoek gaf ook stof tot nadenken over de onderliggende pathofysiologie van epilepsie.

Circa 20% van de patiënten met lokalisatiegebonden epilepsie reageert onvoldoende op medicatie. De landelijke werkgroep epilepsiechirurgie beslist op basis van niet-invasieve diagnostiek met MRI, video-EEG en desgewenst MEG, PET en SPECT-onderzoek of epilepsiechirurgie, eventueel voorafgegaan door invasieve electrocorticografie (ECoG), uitkomst kan bieden. Een meer recent ontwikkelde niet-invasieve methode voor preoperatieve diagnostiek is EEG-fMRI, waarbij door simultaan EEG en fMRI te meten, wordt gekeken naar veranderingen in het 'Blood-Oxygen-Level-Dependant (BOLD)' MRI-sigitaal volgend op interictale epileptiforme afwijkingen in het EEG. Eerder onderzoek heeft aangetoond dat EEG-fMRI bij ca 60% van de studies een significant signaal geeft, dat meestal overeenkomt met de intracranieel gemeten epileptische bron (Benar et al., 2006). Het is de vraag of EEG-fMRI een plaats moet krijgen in het prechirurgische evaluatietraject van patiënten met medicamenteus onbehandelbare epilepsie. Die plaats is er alleen indien EEG-fMRI een toegevoegde waarde heeft ten opzichte van al bestaande technieken. fMRI heeft als voordeel ten opzichte van lokalisatie van de bron op basis van EEG en MEG dat het directe veranderingen ten gevolge van neurofysiologische activiteit meet, waardoor diepe ligging van de epileptische bron geen probleem vormt, en de uitgebreidheid of meervoudig vóórkomen van de bronnen evenmin. Daarom hebben we ons gericht op patiënten die eerder waren afgewezen voor chirurgie, omdat voor deze patiënten lokalisatie op basis van onder andere EEG niet één duidelijke bron toonde.

### De studie

Er werd bij 29 patiënten, die waren afgewezen voor epilepsiechirurgie omdat eerdere non-invasieve bron lokalisatie niet voldoende duidelijkheid opleverde, een EEG-fMRI onderzoek gedaan (Zijlmans et al., 2007). Het EEG werd gedurende 40 minuten gemeten met een

MRI-compatibele elektrodenmuts in een 1.5 Tesla MRI-scanner. De artefacten als gevolg van het scannen werden verwijderd, waarna twee beoordelaars in het EEG interictale pieken aanwezen. Epileptische pieken met een evident verschillende lokalisatie werden separaat geanalyseerd. Voor de verdere analyse werden alleen pieken gebruikt waarover overeenstemming bestond tussen de beoordelaars (consensus pieken), en werden alleen sets beschouwd waarbij de mate van overeenstemming hoog was (Cohen's kappa > 0.4), om interpretaties gebaseerd op minder robuuste resultaten te voorkomen. De consensus-pieken werden gemodelleerd in een fMRI-paradigma, waarin ook bewegingsparameters werden opgenomen. Er werd bepaald welke voxels een significante verandering van het BOLD-sigitaal hadden na interictale afwijkingen. Alleen positieve BOLD-responsies die significant bleven na statistische correctie en die ten minste in hetzelfde gebied als de EEG-pieken voorkwamen, werden geëvalueerd op toegevoegde klinische waarde. Dit gebeurde in twee stappen. Ten eerste werd de reden van afwijzing gecategoriseerd naar 1) één onduidelijk begrensde bron; 2) aanwijzingen voor meerdere bronnen of 3) beide. Per reden voor afwijzing werd bepaald hoe vaak EEG-fMRI meer inzicht gaf. Ten tweede werden de resultaten voorgelegd aan de landelijke werkgroep epilepsiechirurgie.

### Resultaten

In totaal werden 46 sets consensuspieken geanalyseerd. Een significant resultaat werd gevonden voor 17 sets (37%) bij 15 patiënten. De overige sets hadden dikwijls een laag aantal consensuspieken. Voor acht patiënten was het BOLD-effect positief en qua lokalisatie gecorreleerd aan het EEG. Deze patiënten werden verder geëvalueerd: drie met een onduidelijk begrensde bron, twee met verdenking op multifocaliteit en drie die in beide categorieën vielen. Bij vier van de zes patiënten met een onduidelijk begrensde bron liet EEG-fMRI een evidente verduidelijking

## Algemene Ledenvergadering op donderdag 22 mei 2008

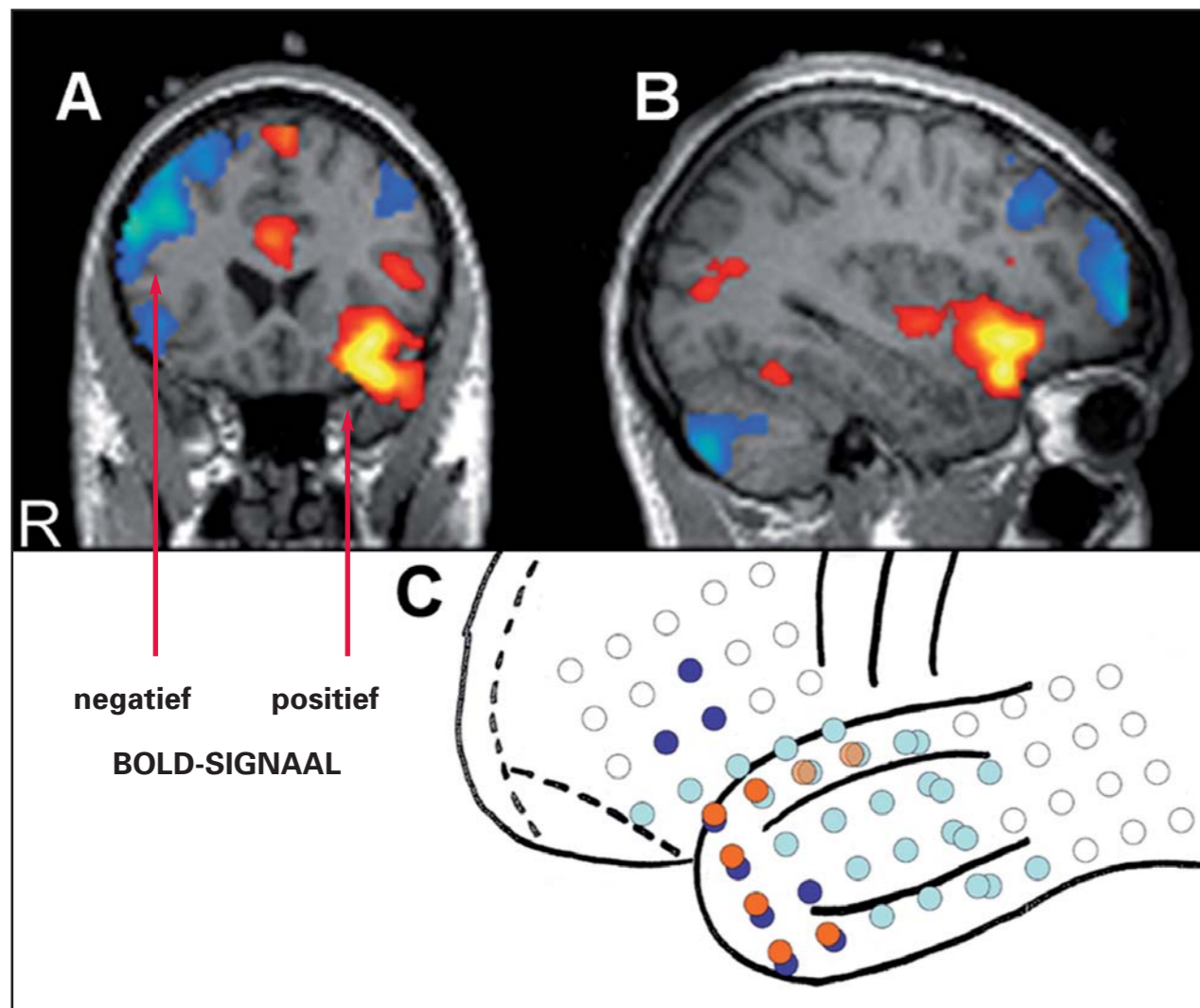
Het bestuur van de Nederlandse Liga tegen Epilepsie heeft het genoegen u uit te nodigen voor de Algemene Ledenvergadering op donderdag 22 mei 2008 ten kantore van het Nationaal Epilepsie Fonds, De Molen 35 te Houten, aanvang 18:30.

Wij hopen u te mogen verwelkomen op deze jaarvergadering.

Gerrit-Jan de Haan, voorzitter  
Nederlandse Liga tegen Epilepsie

Voor verdere inlichtingen en aanmelding:  
telefoon 030 63 440 63 of e-mail vdboogaard@epilepsiefonds.nl

Na aanmelding kunt u desgewenst de stukken van de Algemene Ledenvergadering inclusief routebeschrijving toegezonden krijgen.



Figuur 1

A. en B. fMRI-resultaten van de geopereerde patiënt (niet statistisch gecorrigeerd). Positief BOLD-signaal in geel-rood (links voortemporaal), negatief in groen-blauw (rechts frontaal).

C. Intraoperatieve bevindingen. Blauw: interictale activiteit. Oranje: aanvalsbegint.

zien. Bij vier van de vijf patiënten met mogelijke multifocaliteit bevestigde EEG-fMRI dit, maar bij één patiënt pleitte EEG-fMRI sterk voor één van de bronnen (figuur 1). Links temporaal was het BOLD-signaal positief in tegenstelling tot het negatieve BOLD-signaal rechts frontaal. Tevens was de respons focaal voortemporaal, terwijl het EEG zowel voor-, boven- en achtertemporaal pieken toonde. Er werd besloten tot operatie, waarbij intracranieële metingen de preoperatieve EEG-fMRI bevindingen bevestigden. Behoudens enkele aanvallen direct postoperatief is deze patiënt aanvalsvrij gebleven. Voor drie andere patiënten bij wie een onduidelijk afgegrensd bron beter in beeld gebracht kon worden, werd het volgende beslist. Eén patiënt had aanwijzingen voor multifocaliteit met een onduidelijk gelokaliseerd frontaal focus. EEG-fMRI kon dit focus beter lokaliseren, maar de verdenking op multifocaliteit bleef. Er werd besloten intracranieële elektroden te implanteren. Hetzelfde focus werd gevonden,

maar wederom waren er aanwijzingen voor multifocaliteit en bovendien lag de bron nabij het gebied van Broca. Er werd afgezien van operatie. Bij een andere patiënt lokaliseerde EEG-fMRI een hoog centraal EEG focus diep in de mediale postcentrale gyrus. Vanwege de moeilijke benaderbaarheid en de nabijheid van functionele gebieden werd vooralsnog afgewacht. Bij een laatste patiënt werd een frontaal focus evident beter gelokaliseerd. Echter, vanwege lage lijdensdruk werd vooralsnog niet besloten tot operatie. EEG-fMRI gaf dus bij vier van de 29 patiënten verbetering van bronlokalisatie wat leidde tot heroverweging van chirurgie. Voor vier andere patiënten bevestigde EEG-fMRI de beslissing om niet te opereren.

#### Deactivatie op afstand: netwerk?

EEG berust op functieveranderingen in neuronen, fMRI op een vasculaire respons. Onze bevindingen zetten aan tot nadenken over onderliggende mechanismen. Neem

bijvoorbeeld de negatieve BOLD-respons die vaak ver van het EEG-focus optrad. Bij de geopereerde patiënt vonden we bij pieken links temporaal een negatieve BOLD rechts frontaal (figuur 1A). Hier werden ook EEG-afwijkingen gezien. Mogelijk betreft het een epileptisch netwerk, waarbij de primaire bron zich links temporaal bevindt terwijl de activiteit rechts frontaal een reactie is. Een alternatieve verklaring is dat bloed als het ware frontaal wordt weggezogen via centrale vaatverbindingen. Opvallend bij enkele andere patiënten was een negatieve BOLD-respons op steeds dezelfde plaats: diffuus occipitaal met een positief signaal in de thalamus of meer focaal parietaal. De gangbare verklaring hiervoor is een verandering van de rusttoestand van de hersenen (Raichle, 2001). Dit zou goed kunnen gelden voor de diffuse occipitale negatieve BOLD-respons, hoewel eenzelfde patroon ook gezien wordt bij gegeneraliseerde epilepsie (Kobayashi, 2006) en dus ook kan duiden op betrokkenheid van een netwerk. Het is opvallend hoezeer de lokalisatie parietaal overeenkomt met het waterscheidingsgebied van de middelste en achterste hersenvaten. Aanhangers van de rusttoestandtheorie beweren dat dit gebied juist actief is tijdens de rusttoestand. Een alternatieve verklaring is een redistributie van bloed, waarvoor dit waterscheidingsgebied het gevoeligst is. Verder onderzoek zal moeten uitwijzen welke van de verklaringen, het aanspreken van een netwerk, het veranderen van de rusttoestand of redistributie van bloed, de verklaring is voor een negatief BOLD-signaal op afstand.

#### Discussie en conclusies

Na afwijzing voor operatieve behandeling omwille van een onduidelijk begrensde bron en/of een multifocaal aanvalsbegint werd er met EEG-fMRI in 4/29 (14%) van de gevallen toch een duidelijk aanwijsbare focale oorsprong gevonden. In moeilijke gevallen kan EEG-fMRI de lokalisatie van het epileptiforme gebied dus verbeteren. Dit geldt vooral voor patiënten met een onduidelijk afge-

grensd focus, maar ook bij mogelijke multifocaliteit kan EEG-fMRI aan de besluitvorming bijdragen. Als met de gebruikelijke diagnostiek een beslissing onzeker blijft, kan EEG-fMRI enerzijds de beslissing wel te opereren ondersteunen of juist onnodige implantatie van elektroden voorkomen.

We hebben in deze studie bewust een conservatieve benadering gekozen, om geen klinische beslissingen te nemen op basis van dubieuze resultaten. Dit verklaart deels waarom in slechts 37% een resultaat significant werd bevonden. Een andere reden is de selectie van 'moeilijke' patiënten, die bewust zo was omdat juist die groep behoefte heeft aan aanvullende diagnostiek. In de toekomst zal de opbrengst van EEG-fMRI wellicht verbeteren door hogere veldsterkten van de magneten (3 Tesla scanner), nieuwe fMRI-sequenties en verbetering van analysesoftware.

#### Referenties

- Benar CG, Grova C, Kobayashi E, Bagshaw AP, Aghakhani Y, Dubeau F, Gotman J. (2006) EEG-fMRI of epileptic spikes: concordance with EEG source localization and intracranial EEG. *Neuroimage* 4:1161-1170.
- Kobayashi E, Bagshaw AP, Grova C, Dubeau F, Gotman J. (2006) Negative BOLD responses to epileptic spikes. *Hum Brain Mapp* 6:488-497.
- Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. (2001) A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci* 2:676-682.
- Zijlmans M, Huiskamp G, Hersevoort M, Seppenwoolde JH, van Huffelen AC, Leijten FSS. (2007) EEG-fMRI in the preoperative work-up for epilepsy surgery. *Brain* 130:2343-2353.

<sup>1</sup> Deze studie werd financieel ondersteund door NWO (945-05-039). We danken alle patiënten en de leden van de Landelijke Werkgroep Epilepsiechirurgie voor hun deelname en gebruik van gegevens. Geen van de auteurs heeft een belangenconflict.

Door: Taco Werkman, centrum voor neurowetenschappen, Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit van Amsterdam.

# Hoe anti-epileptica natriumkanalen moduleren

De therapeutische effectiviteit van anti-epileptica berust op hun binding aan spanningsafhankelijke natriumkanalen, waardoor aanvallen worden voorkomen. Guanchun Sun beschrijft in haar proefschrift<sup>1</sup> hoe de interactie van anti-epileptica met de vier belangrijkste  $\alpha$ -subunits van het spanningsafhankelijke natriumkanal in de hersenen subtiel verschilt, of in de loop van de epileptogenese gaat verschillen. Zij bespreekt hoe deze verandering een rol zou kunnen spelen bij farmacoresistentie van epilepsie.

Spanningsafhankelijke natriumkanalen spelen een prominente rol bij het ontstaan van actiepotentialen in zenuwcellen en ze bepalen hun exciteerbaarheid. Het zijn eiwitmoleculen gelegen in membranen van prikkelbare cellen (zenuwcellen, spiercellen), die selectief doorlaatbaar zijn voor  $\text{Na}^+$  ionen en die open en dicht gaan onder invloed van veranderingen in de membraanpotential. De rol van spanningsafhankelijke natriumkanalen is het op gang brengen van de actiepotential. Bovendien zijn deze kanalen de hoofdrolspelers bij allerlei processen die de neuronale prikkelbaarheid beïnvloeden. In het proefschrift van Sun wordt beschreven hoe bepaalde anti-epileptica spanningsafhankelijke natriumkanalen kunnen blokkeren. Bij het onderzoek hiernaar werd gebruik gemaakt van elektrofysiologische technieken, een *in vitro* expressiesysteem voor natriumkanal  $\alpha$ -subunits, proefdiermodellen voor epilepsie en ontwikkeling, en een simulatiemethode om te beschrijven hoe de interactie tussen farmaca en natriumkanalen kan leiden tot een afname van neuronale activiteit.

## Interactie van anti-epileptica

Het onderzoek van Sun richtte zich vooral op de porievormende  $\alpha$ -subunit van het spanningsafhankelijke natriumkanal. In het centrale zenuwstelsel komen vier moleculair verschillende type  $\alpha$ -subunits voor ( $\text{Na}_V1.1$ ,  $\text{Na}_V1.2$ ,  $\text{Na}_V1.3$  en  $\text{Na}_V1.6$ ), waarbij de samenstelling per onderdeel van de zenuwcel en per hersengebied kan verschillen. De samenstelling is bovendien afhankelijk van de leeftijd. De biofysische en farmacologische eigenschappen van de spanningsafhankelijke natriumkanalen werden met behulp van de 'whole-cell voltage clamp' methode bestudeerd in humane embryonale niercellen, waarin de gecloneerde  $\alpha$ -subunits stabiel tot expressie werden gebracht. Sun onderzocht ondermeer hoe anti-epileptica als carbamazepine, lamotrigine en fenytoïne een interactie aangaan met de vier subunits. Deze farmaca binden sterk aan

spanningsafhankelijke natriumkanalen als deze zich in de zogenaamde 'geïnactiveerde toestand' bevinden. Deze toestand ontstaat vooral tijdens intense elektrische activiteit, zoals bijvoorbeeld in geval van epileptische ontladingen, waarbij grote groepen zenuwcellen sterk gesynchroerd en hoogfrequent actiepotentialen genereren. Door de stabilisatie van de kanalen in de (niet-geleidende) geïnactiveerde toestand, hebben de anti-epileptica tot gevolg dat er een verminderde kans is dat er actiepotentialen worden gegenereerd. Aan deze 'activiteitsafhankelijke blokkering' van spanningsafhankelijke natriumkanalen ontleent de farmaca grotendeels hun anti-epileptische effectiviteit.

## Farmacoresistentie

Uit de literatuur is bekend dat de samenstelling van  $\alpha$ -subunits in zenuwcellen van epileptisch hersenweefsel verschilt van dat in 'gezond' hersenweefsel. Eén van de belangrijkste resultaten van het onderzoek van Sun is dat de bindingeigenschappen van de geteste anti-epileptica aan de geïnactiveerde toestand van de vier verschillende  $\alpha$ -subunits subtiel verschilt. Met een veranderde samenstelling van de natriumkanalen in epileptisch weefsel zou dit erop kunnen duiden dat in die aangetaste gebieden een veranderde gevoeligheid voor anti-epileptica is ontstaan, hetgeen een rol zou kunnen spelen bij farmacoresistentie.

## Conclusie

Er is een verschil in gevoeligheid van  $\alpha$ -subunits van spanningsafhankelijke natriumkanalen voor anti-epileptica. Dit zou kunnen duiden op de mogelijkheid om farmacotherapeutisch werkzame stoffen te ontwikkelen voor nieuwe doelen, zoals voor  $\alpha$ -subunits die vooral in epileptisch weefsel tot expressie komen.

<sup>1</sup> Guanchun Sun, *Subunit specific modulation of sodium channels by anti-epileptic drugs*. Proefschrift Universiteit van Amsterdam, 2007.

Door: Moniek Voermans, Jan de Moor en Robert Didden, orthopedagogiek, Radboud Universiteit Nijmegen.

# Aandacht voor slaperigheid bij kinderen met epilepsie

In de afgelopen drie jaar zijn er vanuit de vakgroep Orthopedagogiek van de Radboud Universiteit Nijmegen vier studies naar het functioneren van kinderen met epilepsie verricht. Deze hadden als werktitel: 'De samenhang tussen epilepsie, slaap- en aandachtsproblemen en functioneren in de klas bij kinderen in de basisschoolperiode'<sup>1</sup>. Wij geven een resumé van twee van deze studies.

Uit onderzoek blijkt dat veel kinderen met epilepsie slaapproblemen hebben (Maganti et al., 2005). Deze slaapproblemen kunnen leiden tot een verminderde aandacht op school (Stores et al., 1998; Cortesi et al., 1999). Daarom werd een deelstudie gestart naar slaapproblemen bij kinderen met epilepsie in vergelijking met controles en naar de mogelijke aanwezigheid en ernst van gedragsproblemen bij deze kinderen.

## Slaapproblemen

In deze studie beoordeelde de leerkracht aan de hand van een lijst van slaapkenmerken en het gedrag van de 64 deelnemende leerlingen of er sprake was van slaapproblemen. De ouders vulden een vragenlijst in waarmee de slaapproblemen werden gemeten. Daarnaast werd bij de leerlingen de ernst van de epilepsie, de ernst van de bijwerkingen van de anti-epileptica en de aanwezigheid en ernst van gedragsproblemen gemeten. Er bleek dat naarmate de kinderen meer slaapproblemen hadden de gedragsproblemen steeds ernstiger werden. De ernst van de slaapproblemen waren ook gerelateerd aan de ernst van de bijwerkingen van de anti-epileptica. In de praktijk bleek dat het niet eenvoudig was voor de leerkrachten om eventuele slaapproblematiek van de kinderen te herkennen.

## Fris aan het begin van dag en week

Het tweede onderdeel van de studie was gericht op het verloop van de taakgerichtheid, de slaperigheid en de aandachtsconcentratie over de schooldag en over de dagen van de week (figuur 1). Hier deden 17 kinderen met epilepsie (met en zonder slaapproblemen) en een controlegroep van 17 kinderen zonder epilepsie in het reguliere basisonderwijs aan mee. De taakgerichtheid en de slaperigheid van deze kinderen werd in de klas geobserveerd en er werden aandachtstests afgenomen. Kinderen met epilepsie bleken aan het begin van de schoolweek een betere taakgerichtheid te hebben dan later in de schoolweek. Aan het einde van elke schooldag

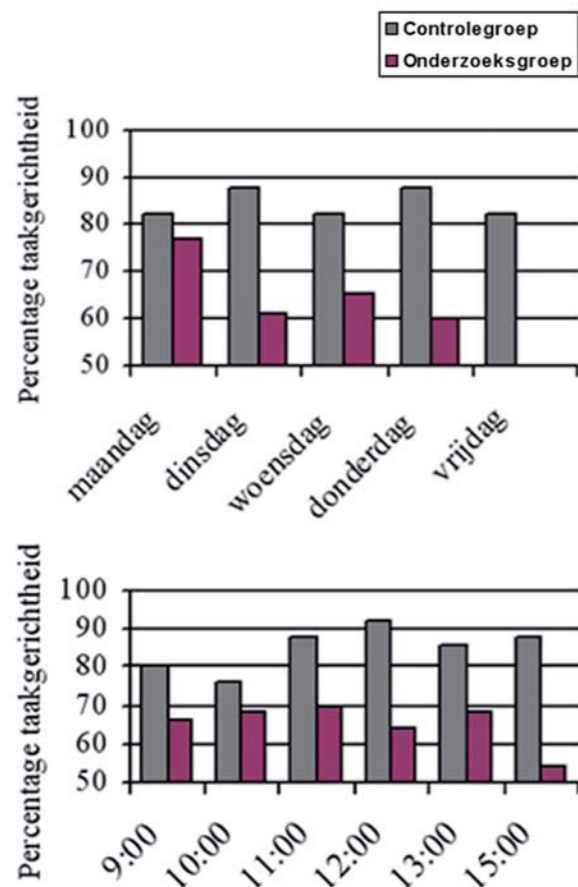
was de taakgerichtheid bij kinderen met epilepsie lager dan op eerdere momenten van de dag. Kinderen met epilepsie en slaapproblemen vertoonden minder taakgerichtheid dan de controlegroep. Opvallend was dat zowel de kinderen met als de kinderen zonder slaapproblemen aan het begin van de dag (9 uur), vóór en ná de grote pauze (12 tot 13 uur) minder taakgericht waren dan de kinderen uit de controlegroep.

Daarnaast waren kinderen met epilepsie aan het einde van de schoolweek slaperiger dan in het midden van de schoolweek. Zij waren ook minder slaperig aan het begin van de schooldag dan op latere momenten van de schooldag. Vergeleken met de controlegroep waren leerlingen met epilepsie slaperiger, zowel over de hele week als over de dag. Kinderen met epilepsie en slaapproblemen waren slaperiger op alle dagen van de week en aan het begin van de dag, voor de grote pauze en aan het einde van de dag. Deze verschillen werden niet gevonden bij de kinderen met epilepsie zonder slaapproblemen. Kinderen met epilepsie presteerden minder goed op de aandachtstests dan de controlegroep.

## Conclusie en aanbevelingen

Kinderen met epilepsie hebben meer problemen op het gebied van aandacht en taakgerichtheid dan kinderen zonder epilepsie, vooral wanneer deze kinderen ook slaapproblemen hebben (Williams et al., 1996). Op basis van de uitkomst van bovenstaande studies werden een aantal aanbevelingen geformuleerd. Deze zijn:

- Blijf de kinderen stimuleren en prikkelen door voor korte, afgebakende taken te zorgen en tussen deze taken een ontspannende activiteit in te lassen.
- Leerkrachten van kinderen met epilepsie zouden zich bewust moeten zijn van het vaker voorkomen van slaapproblemen bij deze leerlingen.
- Omdat kinderen met epilepsie aan het einde van de dag en het einde van de week minder goed in staat zijn hun



Figuur 1 Taakgerichtheid gemeten voor de verschillende dagen van de week. Taakgerichtheid op verschillende tijdstippen van de dag. Data voor de onderzoeksgroep op vrijdag ontbreken.

aandacht te richten zou de leerkracht zaakvakken zoveel mogelijk in de ochtend moeten plannen. Hij moet proberen om nieuwe lesstof zoveel mogelijk 's ochtends en aan het begin van de week te introduceren.

- Het belang van pauzes voor kinderen met epilepsie lijkt groot te zijn. De kinderen komen fitter de klas weer binnen dan ze voor de pauze waren. Uitbreiding van het

aantal (korte) pauzes zou het onderwijs aan kinderen met epilepsie ten goede kunnen komen.

Als vervolg op de hier beschreven deelstudies zal een interventiestudie worden gestart die rekening houdt met de hier beschreven bevindingen. Met behulp van de methode 'De klas beweegt' zal de les af en toe worden onderbroken voor een ontspannende activiteit met als doel de alertheid van de leerlingen te verhogen.

### Referenties

- Cortesi F, Giannotti F, Ottaviano S. (1999) Sleep problems and daytime behavior in childhood idiopathic epilepsy. *Epilepsia* 40:1557-1565.
- Maganti R, Sheth RD, Hermann BP, Weber S, Gidal BE, Fine J. (2005) Sleep architecture in children with idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 46:104-109.
- Stores G, Wiggs L, Campling G. (1998) Sleep disorders and their relationship to psychological disturbance in children with epilepsy. *Child Care Health Dev* 24:5-19.
- Williams J, Sharp G, Bates S, et al. (1996) Academic Achievement and Behavioral Ratings in Children with Absence and Complex Partial Epilepsy. *Educ Treat Child* 19:143-152.

- 1 Deze studies stonden onder auspiciën van een stuurgroep met daarin deskundigen werkzaam op de drie deelnemende scholen: de Berkenschutse te Heeze, Openluchtschool Breda en de Waterlelie te Cruquius. De Berkenschutse werd vertegenwoordigd door J. van den Corput, B. Krol en G. Thoonen. J. van der Horst vertegenwoordigde Openluchtschool Breda en De Waterlelie werd vertegenwoordigd door L. van Iterson, J. van de Kuip en R. Moerland. Tevens werd deze stuurgroep actief ondersteund door Prof. Dr. W. Renier, kinderepileptoloog te Nijmegen. Verder is een woord van dank aan de deelnemende scholen op zijn plaats. Zonder de inzet van alle kinderen, ouders en medewerkers had dit onderzoek nooit tot stand kunnen komen.

Door: Johan Van Parys

## Ik-boek voor kinderen met epilepsie

Er zijn van die zaken waarbij je denkt 'Waarom was dat er al niet veel eerder?' Tot deze categorie behoort het 'ik-boek voor kinderen met epilepsie' van Agnes Dommerholt geïllustreerd door Joanne Luijmes.

Een chronische kwaal op kinderleeftijd kan het incasseringsvermogen en de veerkracht van kind en gezin danig

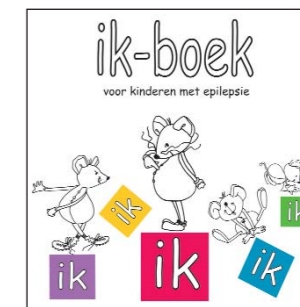
op de proef stellen. Zeker als die kwaal nauwelijks te temmen blijkt, kan dit soms geleidelijk en geniepig uitmonden in een negatief zelfbeeld. Een ik-boek is een beproefd en elegant hulpmiddel om het zelfbeeld in kaart te brengen.

Agnes Dommerholt heeft haar boek systematisch opgezet. Allereerst worden in een handleiding algemene

adviezen gegeven (rustige en vertrouwde omgeving, regelmaat, enz). Daarna worden de verschillende platen adequaat toegelicht, zodat de begeleider waar nodig wat kan gidsen. Vervolgens wordt in 26 platen het ik-beeld van het kind behandeld: de concrete omgeving, eigenschappen en emoties. Met grappige figuren worden de stemmingen blij, verdrietig, boos en bang verbeeld; een ladder wordt als metafoor voor intensiteit gebruikt. Tot slot worden in acht platen enkele aspecten van epilepsie belicht. Het gaat om een ik-boek, zodat terecht meer ruimte genomen is voor het algemene zelfbeeld dan voor de specifieke aspecten van epilepsie. Maar dat is geen probleem, het boek is een losbladig systeem in een harde kaft, er kunnen dus bladen toegevoegd worden.

De lijntekeningen van Joanne Luijmes zijn fraai, de figuurtjes grappig en doelgericht.

Het boek is een fraaie en welkome aanvulling in de zorg voor kinderen met epilepsie. Waarschijnlijk zal het regelmatig aanleiding geven tot gerichte verwijzing, het is immers geen doe-het-zelf-doos voor zelfverklaarde psychologen. Het is breed inzetbaar en ongetwijfeld ook bruikbaar voor epilepsieverpleegkundigen en epilepsieconsulenten.



Door: Desirée Jenniskens, afdeling Voorlichting, Nationaal Epilepsie Fonds, Houten.

## Epilepsie: Kortsluiting in je hersenen

Het Nationaal Epilepsie Fonds heeft samen met Zorn Uitgeverij nieuw (les)materiaal ontwikkeld voor basisschoolkinderen, leerkrachten, ouders en begeleiders. Het materiaal, getiteld 'Epilepsie: Kortsluiting in je hersenen' bestaat uit een werkboek en werkblad voor kinderen en een docentenhandleiding. Ook is er een nieuwe DVD ontwikkeld. Hierop staan een film voor kinderen en verschillende (nagespeelde) epileptische aanvallen voor ouders, leerkrachten en begeleiders.

### Werkblad en docentenhandleiding voor groep 5-6

In het werkblad leidt het figuurtje Neuro de Transmitter de kinderen door informatie en opdrachten over epilepsie. De kinderen in het werkblad, Romy, Jeroen en Lars, hebben alle drie andere epileptische aanvallen. Illustraties maken het blad aansprekend voor kinderen.

### Werkboek en docentenhandleiding voor groep 7-8

Sandra en Ramon zijn 13 jaar. Ze vertellen over allerlei aspecten van hun epilepsie. Opdrachten zorgen ervoor dat kinderen actief met het onderwerp bezig zijn.

### DVD 'Geen Bereik: een film over epilepsie voor 8- tot en met 13-jarigen'

De DVD is een aanvulling op genoemd lesmateriaal, maar kan ook los gebruikt worden. Het vertelt het verhaal van Sandra en Ramon, twee jongeren van 13, die beiden epilepsie hebben. Ze vertellen over hun aanvallen, over hoe ze het ontdekten, over de onderzoeken die gedaan werden en over wat ze lastig aan hun epilepsie vinden. Maar ze maken ook, net als iedere dertienjarige, leuke dingen mee. Behalve deze voorlichtingsfilm die bedoeld



is voor kinderen en hun ouders, staan op de DVD enkele nagespeelde aanvallen die bij basisschoolkinderen kunnen voorkomen. Dit gedeelte van de DVD is bedoeld voor ouders, leerkrachten en andere begeleiders van kinderen met epilepsie.

### Meer informatie of materiaal bestellen?

Voor meer informatie over het materiaal en de DVD kunt u bellen met de Epilepsie Infolijn 0900 8212411 (10 cent per minuut). Hier kunt u ook één exemplaar van het materiaal bestellen. Grotere bestellingen gaan via [www.zorn.nl](http://www.zorn.nl).