

**2-6 juli 2006**

7th European Congress on Epileptology  
 Locatie: Helsinki, Finland  
 Informatie: [www.epilepsyhelsinki2006.org](http://www.epilepsyhelsinki2006.org)

**8-12 juli 2006**

5th Forum of European Neuroscience  
 Locatie: Wenen, Oostenrijk  
 Informatie: [fens2006.neurosciences.asso.fr](http://fens2006.neurosciences.asso.fr)

**28 juli - 8 augustus 2006**

5th International Course on Epilepsy: Surgical remediable epilepsies  
 Locatie: Venice International University, Venetië, Italië  
 Informatie: [www.ilae-epilepsy.org](http://www.ilae-epilepsy.org)

**2-4 augustus 2006**

10th European Conference on Epilepsy & Society  
 Locatie: Kopenhagen, Denemarken  
 Informatie: [www.epilepsyandsociety.org](http://www.epilepsyandsociety.org)

**6-9 september 2006**

4th Latin American Congress on Epilepsy  
 Locatie: Guatemala City, Guatemala  
 Informatie: [www.epilepsyguatemala2006.org](http://www.epilepsyguatemala2006.org)

**10-14 september 2006**

8th Eilat Conference on New Antiepileptic Drugs  
 Locatie: Eilat, Israël  
 Informatie: [www.eilat-aeds.com](http://www.eilat-aeds.com)

**20-22 september 2006**

Annual Scientific Meeting ILAE UK  
 Locatie: Newcastle, Engeland  
 Informatie: [www.ilae-uk.org.uk/ASM.html](http://www.ilae-uk.org.uk/ASM.html)

**12-13 oktober 2006**

Cursus Geavanceerde aanvaldiagnostiek bij epilepsie  
 Locatie: SEIN, Zwolle  
 Informatie: [tgutter@sein.nl](mailto:tgutter@sein.nl) of [adweerd@sein.nl](mailto:adweerd@sein.nl)

**26-28 oktober 2006**

Second Beijing International Epilepsy Forum  
 Locatie: Peking, China  
 Informatie: [www.caae.org.cn](http://www.caae.org.cn)

**3-5 november 2006**

Current Trends in Epilepsy: An International Symposium by AIIMS  
 Locatie: New Delhi, India  
 Informatie: [www.aiims.edu/aiims/events/Neurology/currenttrends.htm](http://www.aiims.edu/aiims/events/Neurology/currenttrends.htm)

**16-19 november 2006**

6th Asian & Oceanian Epilepsy Congress  
 Locatie: Kuala Lumpur, Maleisië  
 Informatie: [www.EpilepsyBali2006.org](http://www.EpilepsyBali2006.org)

**24 november 2006**

Nederlandse Vereniging van Hoofdpijn Patiënten: Migraine and Epilepsy: Differences & Similarities  
 Locatie: Naarden  
 Informatie: **nog niet bekend**

**1-5 december 2006**

60th Annual meeting American Epilepsy Society  
 Locatie: San Diego, CA, VS  
 Informatie: [www.aesnet.org](http://www.aesnet.org)

**24-26 juni 2007**

Epileptology: Comprehensive Review and Practical Exercises  
 Locatie: Toledo, OH, VS  
 Informatie: [www.clevelandclinicmeded.com/epilepsy07](http://www.clevelandclinicmeded.com/epilepsy07)

**27-29 juni 2007**

The 17th International Epilepsy Symposium: Epilepsy Surgery Techniques and Dissection Exercises  
 Locatie: Cleveland, OH, VS  
 Informatie: [www.clevelandclinicmeded.com/epilepsy07](http://www.clevelandclinicmeded.com/epilepsy07)

**8-12 juli 2007**

27th International Epilepsy Congress  
 Locatie: Singapore, Maleisië  
 Informatie: [www.EpilepsySingapore2007.org](http://www.EpilepsySingapore2007.org)

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



# Epilepsie

Periodiek voor professionals

**Actueel**

Huppelen in de sociale zekerheid. De zorgverzekering | 3

**Casuïstiek**

Psychose en epilepsie: een casus uit de praktijk | 5

**Wetenschappelijk onderzoek**

Geheugen: een korte inleiding | 7

Epilepsie en geheugen | 7

Epilepsiechirurgie en geheugen | 9

De betekenis van geheugenklachten in de klinische praktijk | 11

**Proefschriftbesprekingen**

Reorganisatie in de entorhinaalschors van de epileptische rat | 13

**Verantwoorde epilepsiezorg**

Bewoners helpen bij hun sociale netwerk | 14

Epilepsiebehandeling: van toeval naar plan | 15

**Agenda** | 16

## 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 Multidisciplinaire

### Netwerk

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  
Steven de Froe  
Boudewijn Gunning  
Willem Alpherts  
Eleonora Aronica  
Kees van Huffelen  
Joke van den Boogaard, secretariaat  
Natascha den Hartog, bladmanager

### Redactieraad:

Annemarie Beun, Paul Boon, Paul Bouma, Peter Edelbroek, Paul Eling, Theo Heisen, Marc Hendriks, Govert Hoogland, Geert-Jan Huiskamp, Loretta van Iterson, Quinten Leyten, Marian Majoie, Marion van Ool, Johan van Parys, Theo Rentmeester, Tineke van Rijn, Kees Stam, Geert Thoonen, Rob Voskuyl

### Aan dit nummer werkten verder mee:

Karin Boelens, Linda Geerman, Jan Gorter, Ton Tempels, Joep Tuerlings, Willem Verhoeven, Guy Vingerhoets

### Projectredactie:

Nationaal Epilepsie Fonds, Houten

### Lay-out:

Duotone grafisch ontwerpers, 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  
Email [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

Het nieuwe zorgstelsel legt meer verantwoordelijkheid bij de 'consument' van zorg. Deze kiest op basis van de beschikbare informatie de voor hem best passende zorg. Marktwerking leidt tot een efficiëntere organisatie, waarbij naar verwachting de kwaliteit van de gezondheidszorg is gebaat. Is dit ook het geval? Om er één aspect uit te lichten: als eerste reactie op de publicatie van een lage notering op de ranglijst van kwaliteit van zorg kondigde het Radboudziekenhuis betere procedures en meer protocollen ter verbetering van hartoperaties aan. Dit ligt inderdaad voor de hand. Volgens berichtgeving in dezelfde media zijn professionals in de gezondheidszorg niet bepaald gelukkig met de toemende regelgeving en controle op hun werk. Uiteindelijk zal de samenwerking van de drie verantwoordelijke partijen in het nieuwe zorgstelsel, de zorgvrager, professional en zorgverzekeraar, bepalend zijn voor de kwaliteit van de gezondheidszorg. Ook 'Epilepsie' besteedt hier aandacht aan.

Pauly Ossenblok  
[OssenblokP@Kempenhaeghe.nl](mailto:OssenblokP@Kempenhaeghe.nl)

Door: Johan Van Parys, *neuroloog* en Ton Tempels, *directeur Epilepsie Vereniging Nederland*.

# Huppelen in de sociale zekerheid. De zorgverzekering

Op 1 januari 2006 is in Nederland een nieuwe zorgverzekeringswet <sup>1</sup> in werking getreden. In een periode waarin de overheid zich terugtrekt en meer aan de verantwoordelijkheid van de burgers wil overlaten, is dat een vrij ingrijpende gebeurtenis geworden. Begrijpelijk, want een goede bescherming tegen ziektekosten is een essentieel onderdeel van sociale zekerheid. Nu de eerste stofwolken zijn opgetrokken, kan een voorlopig beeld worden geschetst.

De overheid heeft bij de introductie van de nieuwe zorgverzekeringswet een basisverzekering vastgesteld. De uitvoering van de wet is in handen van (commerciële) verzekeringsmaatschappijen gelegd. Deze maatschappijen hebben naast een acceptatieplicht ook een zorgplicht voor het basispakket. Zo wordt de basale zekerheid gegarandeerd. Naast het basisverzekeringpakket kan elke verzekeraar zich profileren met aanvullingen in de vorm van extra pakketten. De verzekernemer kan zo kiezen hoeveel aanvullende zekerheid hij wil kopen. Voor deze extra pakketten is er geen verzekerplicht en geen acceptatieplicht. Het is de bedoeling dat marktwerking een positieve rol gaat spelen in de Nederlandse gezondheidszorg. Om deze marktwerking ordentelijk te laten verlopen, wordt een Nederlandse Zorgautoriteit opgericht. Dit zelfstandig bestuursorgaan, onder verantwoordelijkheid van het ministerie van VWS, zal als een marktmeester functioneren.

### Hoe verliep de introductie?

De toon werd gezet met een niet eerder geziene marketingcampagne in de zorgsector. Er werden strategische allianties gesloten o.a. tussen vakbond en verzekeraar, er werden collectieve verzekeringen (met premiereductie) aangeboden op basis van werk, lidmaatschap van een vakbond, sportvereniging of van een patiëntenvereniging. In samenwerking met de verzekeraar Fortis kon de Epilepsie Vereniging Nederland (EVN) bijvoorbeeld een specifieke epilepsiepolis 'Je voelt je beter' samenstellen. Honderden leden van de EVN hebben hier gebruik van gemaakt. De marketingcampagne was in die zin succesvol, dat in een drietal maanden miljoenen offertes werden aangevraagd en miljoenen nieuwe contracten werden gesloten (en elders beëindigd). Sommige verzekeraars behielden het aantal verzekerden, maar wel met een verschuiving van ruim 10% van hun bestand. Anderen verloren een aanzienlijk deel van hun bestand, waardoor inkrimping en zelfs ontslag van personeel zal volgen. Kortom; admi-

nistratief een nachtmerrie. Hoewel sommigen het ongetwijfeld een uitdaging noemen. Wel ontstond de indruk dat de verzekeraars alle capaciteit moesten inzetten om de eigen klantenadministratie in orde te krijgen. Daardoor ontstond achterstand in de uitbetalingen. Zonder twijfel ging het om een kostbare operatie, waarvan de rekening uiteindelijk bij de verzekernemer terecht komt.

### Chronische aandoening, een verzekeraar risico?

Jaarlijks wordt door de minister een macro-prestatiebedrag vastgesteld. Vervolgens wordt dit macro-bedrag verdeeld over de verzekeraars. Bij deze verdeling wordt niet alleen gekeken naar het aantal verzekerden, maar er worden correcties voor geslacht, leeftijd, inkomen en regio toegepast. Omdat bij mensen met een chronische aandoening hogere kosten te verwachten zijn, worden extra weegfactoren gebruikt. Dit zijn de zogenaamde kostengroepen. De 'farmaceutische kostengroepen' worden ingedeeld in categorieën chronische aandoeningen op basis van geneesmiddelengebruik in het verleden. De 'diagnose kostengroepen' worden gevormd door clusters van aandoeningengroepen, op grond van uitgevoerde Diagnose Behandeling Combinaties (DBC's). Ook is er nog de 'hoge kosten verevening' voor zeldzame en kostbare aandoeningen. Deze complexe exercitie wordt de vereveningsbijdrage genoemd. Met deze verevening worden de verzekeraars beter in staat gesteld de kosten voor hoge risico's, chronische en dure kwalen te dragen. Uiteindelijk heeft dit zelfs voor enkele chronische aandoeningen geleid tot 'specifieke aanvullende verzekeringen'.

### Wat betekent deze markt voor verzekeraars?

Verzekeraars zijn gericht op risicoanalyse en efficiënte bedrijfsvoering. De commerciële verzekeraars zijn daarnaast gericht op het optimaliseren van winst. Zij zijn allen gebaat bij groei van het aantal verzekerden, maar niet met teveel (loze) mutaties en 'schadegevallen'. Groei zal voor-



al ten koste van een andere verzekeraar moeten gaan. Dit leidt tot flinke marketingactiviteit en aanzienlijke kosten. Concentratie door fusie en overnames ligt in de lijn der verwachting. Blijven het landelijke verzekeraars? Door de vereveningsbijdrage kan het voor verzekeraars interessant zijn om een substantieel aantal chronische patiënten in het bestand te hebben. Maar om 'het rechtmatige deel' van het macro-prestatiebedrag (de vereveningsbijdrage) binnen te halen, moet wel zeer veel (medische) informatie vastgelegd worden. Dit zou op gespannen voet kunnen komen met de bescherming van de persoonlijke levenssfeer van de verzekernemer. Verzekeraars zijn gebaat bij duidelijke procedures. Zit deze prestatie wel in het verzekerde pakket? Zoniet, dan wordt afgewezen. Bij twijfel volgt waarschijnlijk een strijd van 'preciezen en rekkelijken'. Een minder deskundige claimbeoordelaar zal zich ongetwijfeld strakker aan de letter houden. Het is hierbij een veeg teken dat slechts enkele verzekeraars het begrip *couverture* in de tekst van hun reglement hebben opgenomen. Ongetwijfeld zullen de verzekeraars ook nevenactiviteiten ontwikkelen. Verschillende zorgverzekeraars bieden reeds telefonische hulplijnen (generieke *second opinion*?). Ongetwijfeld zullen andere activiteiten volgen, zoals verkoop van hulpmiddelen, (online) apotheken en eigen behandelcentra. Zullen ook behandeladviezen volgen?

#### Gevolgen voor behandelaar en zorginstellingen

De verzekeraars sluiten contracten af met zorgaanbieders. De landelijk opererende verzekeraars zullen dus waarschijnlijk met alle ziekenhuizen en epilepsiecentra contracten afsluiten. Mogelijk zullen zij regionaal wel 'voorkeuren' uitspreken. Maar de vrije artskeuze lijkt niet vanzelfsprekend meer, wanneer men een natura-polis afsluit. Waarschijnlijk zal in de komende jaren een substantieel aantal mensen (tijdelijk) onverzekerd zijn. Een verschijnsel dat tot dusver een zeldzaamheid was, zou nu wel eens hinderlijke proporties kunnen aannemen. Verder neemt de administratieve belasting ongetwijfeld verder toe. De verzekeraars hebben baat bij de registratie van DBC's, omdat deze parameters gebruikt worden bij het berekenen van de vereveningsbijdrage, alle kritiek op deze methodiek ten spijt. De epilepsiecentra worden niet specifiek benoemd in de nieuwe wet. Enkel in de bijbehorende Regeling worden de 'centra voor epileptici' (sic) vermeld naar aanleiding van de identificatieplicht. Deze identificatieplicht geldt niet voor instellingen 'waarin een enkelvoudige onderzoek- of behandel functie wordt uitgeoefend, zoals klinische revalidatie-instellingen, centra voor epileptici, brandwonden-centra en astmacentra'. Misschien zullen 'preciezen' (muggenzifters) zich afvragen of een epilepsiecentrum met slaapcentrum wel aan dit criterium voldoet.

#### Specifieke problemen bij epilepsie?

De poliklinische en klinische zorg, zoals nu in algemene ziekenhuizen en epilepsiecentra geboden wordt, behoort vooralsnog tot het basispakket. Maar de zorg door zenuwartsen, psychiaters en klinisch psychologen komt pas per 1 januari 2007 binnen de werking van de nieuwe zorgverzekeringswet. Het multidisciplinaire werk en de psychosociale hulp, zoals in de epilepsiecentra gebruikelijk, is voor de poliklinische patiënten nog niet veiliggesteld. Omdat aanspraak kan worden gemaakt op zorg 'zoals binnen de beroepsgroep gebruikelijk' is het niet ondenkbaar dat op enig moment gevraagd zal worden naar richtlijnen bij het verwijzen naar categorale zorg. De formulering in de huidige Richtlijnen van de Nederlandse Vereniging voor Neurologie laat veel ruimte voor interpretatie (1). Bij de medicamenteuze behandeling zijn er problemen te verwachten. Enerzijds het al dan niet substitueren door generieke medicijnen. Terecht heeft de EVN met de verzekeraar een niet-preferentie-beleid afgesproken: de voorschrijver bepaalt of een generiek preparaat afgeleverd kan worden. Het is nog niet duidelijk of dit in de praktijk (aan de balie van de apotheker) uitvoerbaar zal zijn. Anderzijds kunnen er problemen voorkomen bij geneesmiddelen die niet (meer) in Nederland geregistreerd zijn, zoals bijvoorbeeld sulthiam; en bij het buiten de geregistreerde indicatie (off-label) voorschrijven (bijvoorbeeld midazolam neusspray). Ook de vergoeding voor het keto-geen dieet zal problematisch blijven. In de basisverzekering wordt per jaar maximaal vier uur diëtist vergoed. Dat is onvoldoende voor het begeleiden van deze behandeling. De extra dieetkosten worden ook nu niet zonder meer vergoed. In de 'Je voelt je beter polis' werden deze kosten, pragmatisch maar wel weinig elegant, verstoep bij de alternatieve geneeswijzen en voedingssupplementen! Dergelijke zaken, zoals bijvoorbeeld keto-geen dieet en midazolam neusspray, kunnen misschien pro-actief door de EVN en Liga worden aangekaart.

#### Tot slot

Een nieuwe zorgverzekeringswet is in werking getreden, en waarschijnlijk is het stelsel onomkeerbaar veranderd. Voorlopig vraagt het nieuwe systeem veel van de burger, de patiënt en zijn behandelaar, maar de zorg zelf is er nog niet beter van geworden. Het lijkt wel een experimentele behandeling met veel ongewenste neveneffecten en onzeker resultaat.

1 [www.wetten.overheid.nl](http://www.wetten.overheid.nl) zoekopdracht zorgverzekeringswet

#### Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Neurologie. Richtlijnen Diagnostiek en Behandeling van Epilepsie. Herziene, tweede versie: januari 2006.

Door: Boudewijn Gunning, zenuwarts, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze. Joep Tuerlings en Willem Verhoeven, klinisch geneticus/psychiater i.o. en zenuwarts, Vincent van Gogh Instituut voor Psychiatrie, Venray.

# Psychose en epilepsie: een casus uit de praktijk

**De patiënte uit de casus vindt voor haar aanvallen baat bij topiramaat, maar ontwikkelt een psychose. Met het staken van de topiramaat duurt de psychose als gevolg van de toegenomen aanvalsfrequentie voort (postictale psychose). Tijdige samenwerking van neuroloog en psychiater kan in dergelijke situaties helpen de schade (aanvallen en psychose) te beperken.**

#### Inleiding

De kans op een psychose is bij patiënten met epilepsie 6-12 maal hoger dan bij de algemene bevolking. De prevalentie bedraagt bij patiënten met epilepsie 2-7%, met een aanzienlijk hoger percentage bij patiënten met een temporale en/of refractaire epilepsie dan bij patiënten met een idiopathische gegeneraliseerde epilepsie. Psychosen worden bij patiënten met epilepsie ingedeeld naar hun relatie met epileptische aanvallen: *ictaal*, *postictaal*, *interictaal* of *alternerend* (1). Een absence status of complex partiële status kan gepaard gaan met psychotische symptomen. Hoewel vooral sprake is van een status epilepticus, noemt men dit een *ictale psychose*. De behandeling is met anti-epileptica. Een *postictale psychose* ontstaat doorgaans na een serie tonisch clonische aanvallen of convulsieve status epilepticus. Bij sommige patiënten is er een lucide interval van 1-6 dagen tussen de aanvallen en het begin van de psychose. De psychotische symptomen trekken weg in dagen tot weken, soms zonder dat antipsychotica nodig zijn. Raakt de patiënt geagiteerd of suïcidaal, dan is het zaak om tijdig (kortdurend) antipsychotica toe te dienen. Soms ontwikkelt zich na één of meer episodet met een postictale psychose een chronische psychose. Dit heet een *interictale psychose*: het optreden van psychotische symptomen laat geen relatie in de tijd meer zien met de epileptische aanvallen. Het onderscheid met een schizofrene psychose is moeilijk; de behandeling is met antipsychotica. Een *alternerende psychose* begint zodra de patiënt aanvalsvrij raakt en eindigt zodra de aanvallen weer beginnen. De epileptiforme afwijkingen in het EEG zijn tijdens de psychose tijdelijk verdwenen (*forced normalisation*). Een dergelijke psychose kan ontstaan door behandeling (anti-epileptica, epilepsiechirurgie), spontaan en is ook postictaal beschreven. Veel vakgenoten betwijfelen of het concept *forced normalisation* eenduidig is (2). Vaak helpt het de dosis anti-epileptica iets te verlagen, zo nodig gecombineerd met antipsychotica.

Ontwikkelt zich bij een patiënt met epilepsie een psychose, dan is het zaak ook na te gaan of er andere factoren zijn die aan het ontstaan kunnen bijdragen, zoals het gebruik van meerdere anti-epileptica, een hyponatriëmie, een verlaagd foliumzuur of een verhoogd homocysteïne.

#### De casus

Patiënte is 28 jaar. Zij heeft vanaf haar vierde jaar complex partiële en tonisch clonische aanvallen als gevolg van haar cryptogene lokalisatiegebonden epilepsie. De aanvallen doen zich meestal tegen de ochtend voor. Patiënte slaakt eerst een gil en komt overeind. Haar mond trekt scheef en er ontwikkelt zich een hyperkinetische frontale aanval. Opeenvolgende EEG's toonden sporadisch epileptiforme afwijkingen rechts fronto-centro-pariëtaal, soms ook links frontaal. MRI's toonden bij herhaling geen afwijkingen. De intelligentie is gemiddeld. Patiënte is nooit aanvalsvrij geweest en zij bereikte met valproaat, carbamazepine, vigabatrine, lamotrigine en clobazam nooit een bevredigende aanvalscntrole. Vanwege sufheid wordt carbamazepine (bij clobazam 30 mg per dag) op een gegeven moment omgezet in oxcarbazepine. Patiënte komt daarna sterk aan in gewicht en wijt dit aan de oxcarbazepine. Hoewel een causaal verband onwaarschijnlijk lijkt, wordt in verband met de gewichtstoename een poging gedaan met topiramaat. Patiënte is dan 24 jaar oud. De topiramaat wordt in tien weken tijd opgebouwd tot 75 mg per dag. Met het invoeren van de topiramaat wordt de dosis oxcarbazepine verlaagd van 1500 mg per dag (met een serumconcentratie MHC van 22.6 mg/l) naar 1200 mg per dag. De dosis clobazam blijft 30 mg per dag. De aanvalscntrole verbetert hiermee aanzienlijk: van iedere maand 's nachts en ook wel overdag 4-6 tonisch clonische en enkele complex partiële aanvallen tot nog slechts 1-2 nachtelijke tonisch clonische aanvallen in de maand. Als mogelijke bijwerking is sprake van een toename van al langer bestaande doorslaapproblemen. Als patiënte

twalf weken op topiramaat staat, waarschuwt de huisarts dat patiënte sinds enige tijd stemmen hoort en paranoïde is. Navraag levert op dat de achterdocht al met de start van de topiramaat is begonnen en vervolgens sluipend is toegenomen. In eerste instantie is deze niet herkend als teken van een beginnende psychose. De diagnose wordt gesteld op een door topiramaat veroorzaakte psychose. Er wordt gestart met haloperidol 5 mg en de topiramaat wordt in 5 dagen afgebouwd. De anti-epileptische medicatie wordt teruggebracht naar die in de periode vóór topiramaat. In de weken nadien verergert het psychotische beeld, maar komt na ophogen van de haloperidol (10 mg) tot rust.

Patiënte is in de jaren die volgen meerdere keren psychiatrisch opgenomen en is een jaar behandeld met risperidon 4 mg (naast oxcarbazepine en clobazam; levetiracetam is nog geprobeerd maar had geen effect). Ze kwam daarmee verder aan in gewicht. Gaandeweg bleek dat in periodes met een slechtere aanvalscntrole (8 aanvallen in de maand) psychotische symptomen de kop opstaken. Risperidon bleek geen meerwaarde te hebben en kon worden gestaakt, wat het gewichtsprobleem ten goede kwam. Ook het omzetten van oxcarbazepine in carbamazepine kwam het gewichtsprobleem en de daarop terug te voeren onvrede ten goede. De aanvalsfrequentie nam op carbamazepine echter toe en daarmee de postictale psychotische momenten: met 8 nachtelijke tonisch clonische aanvallen per maand leek patiënte chronisch psychotisch, maar nauwlettende observatie wees uit dat dit zich steeds beperkte tot de postictale fase. Het behandelbeleid heeft zich geheel gericht op een verbetering van de aanvalscntrole, die wij nu hopen te bereiken met nervus vagus stimulatie.

### Bespreking

De oorzaak van het optreden van psychosen onder behandeling met topiramaat is niet eenduidig. In een follow-up onderzoek bij 431 volwassenen die voor hun epilepsie met topiramaat werden behandeld, ontwikkelden 16 (3.7%) een psychose (3). Bij 1.7% bleek het om een postictale psychose te gaan, bij 0.9% was er een schizofrenie-achtig beeld en bij 1.1% leek iets anders de oorzaak, met name het plotseling ontstaan van aanvalsvrijheid door snel ophogen van de dosis (alternerende psychose). Hierbij zal tevens een rol spelen dat bijwerkingen op het centraal

zenuwstelsel met topiramaat sneller ontstaan als de dosis snel wordt opgebouwd en als nog andere anti-epileptica worden gebruikt (4). In het geval van de gepresenteerde patiënt valt achteraf niet met zekerheid te zeggen wat onder topiramaat een psychose heeft doen ontstaan. Vast staat, dat de dosis topiramaat rustig aan is opgebouwd en dat er sprake was van een goed effect op de aanvallen. Het sluipend begin van de psychose vanaf de start van de topiramaat wijst op een door topiramaat veroorzaakte psychose. De met topiramaat sterk verbeterde aanvalscntrole heeft waarschijnlijk niet bijgedragen aan het ontstaan van de psychose. Immers zijn er bij patiënte op andere momenten nooit aanwijzingen geweest voor een alternerende psychose. Dat de psychose na het stoppen van de topiramaat eerst nog toenam, zal samenhangen met de toegenomen aanvalsfrequentie.

Een les die uit deze gevalsbeschrijving valt te trekken, is dat een nauwe samenwerking van neuroloog en psychiater nodig is op het moment dat een patiënt met epilepsie een psychose ontwikkelt. In het onderhavige geval is patiënte op het moment dat zij psychotisch werd en herhaaldelijk psychiatrisch moest worden opgenomen, twee jaar lang uit het zicht van de neuroloog verdwenen. Op het moment dat de psychiater de dosering van de clobazam verlaagde van 30 naar 10 mg per dag en de aanvalscntrole van de patiënt verslechterde van 4-6 naar 10 tonisch clonische aanvallen in de maand, vonden patiënte en haar ouders de weg terug naar de neuroloog. In goed overleg tussen de neuroloog en een (ander) psychiatrisch centrum vond nadere diagnostiek plaats.

### Referenties

1. Trimble MR, Schmitz, B. *The psychoses of epilepsy/schizophrenia*. In: Engel J Jr, Pedley TA, eds. *Epilepsy: A comprehensive textbook*. Philadelphia: PA: Lippincott-Raven, 1997: 2074.
2. Akanuma N, Kanemoto K, Adachi A, et al. *Polonged postictal psychosis with forced normalisation (Landolt) in temporal lobe epilepsy*. *Epilepsy & Behavior* 2005; 6: 456-459.
3. Mula M, Trimble MR, Lhatoo SD, et al. *Topiramate and psychiatric adverse events in patients with epilepsy*. *Epilepsia* 2003; 44: 659-663.
4. Cross JH. *Topiramate*. In: Shorvon SD, Perucca E, Fish DR, et al., eds. *The treatment of epilepsy*. 2nd ed. Malden: MA: Blackwell, 2004: 522.

Door: Paul Eling, neuropsycholoog, Nederlands Instituut voor Cognitie en Informatie, Radboud Universiteit, Nijmegen.

# Geheugen: een korte inleiding

We gebruiken onze hersenen de hele dag om de dingen te doen die we zoal doen. We maken daarbij gebruik van dat wat we in het verleden geleerd hebben en tegelijk slaan we weer nieuwe ervaringen op. Dit laat al twee aspecten zien van wat we onder geheugen verstaan: informatie ophalen ('retrieval' of reproductie) en opslaan ('encoding'). Nieuwe informatie wordt niet zomaar als een nieuwe krant op de stapel gelegd, maar de informatie wordt opgenomen in het bestaande kennisnetwerk en daarbij worden verbindingen (associaties) gelegd en versterkt, zodat de organisatie van de kennis optimaal is voor gebruik. Dit laatste proces noemen we wel consolidatie. De hippocampus speelt een belangrijke rol in dit proces. Wanneer de hippocampus door epilepsie of door chirurgisch ingrijpen niet meer (goed) kan functioneren, zal de opgeslagen informatie nog wel goed opgehaald kunnen worden. In die zin is er geen geheugenprobleem. Er ontstaan vooral problemen met het vastleggen van nieuwe ervaringen: anterograde amnesie.

We onthouden van alles: gezichten, routes, begrippen, muziek, afbeeldingen. Gaat al die informatie door diezelfde 'geheugenmachine'? Nee. Zoals er op de computer verschillende formats zijn voor tekst, plaatjes en muziek, die door verschillende programma's bewerkt kunnen worden, zo hebben we in ons hoofd ook allerlei gespecia-

liseerde verwerkingstrajecten. Wel geldt voor alle formats dat herhaling van gebeurtenissen leidt tot versterking van verbindingen in het geheugenetwerk en dus tot een betere opslag in het netwerk (associatie). Dat betekent ook dat de cognitieve gevolgen vaak verder gaan dan alleen het onthouden van de dingen die we zoal meemaken. Ook alles wat op school of op het werk geleerd wordt, heeft er onder te lijden.

Epilepsie, maar ook de medicatie, kan het cognitief functioneren (inclusief het geheugen) negatief beïnvloeden. Dat kan met psychologische tests worden aangetoond. Daarnaast klagen mensen ook vaak over geheugen- en concentratie- of aandachtsproblemen. Dat betekent nog lang niet altijd dat op tests ook een slechtere prestatie gevonden wordt. Er zijn allerlei redenen waarom er discrepanties kunnen optreden tussen de uitkomsten van de objectieve test en de subjectieve ervaring. Daarom moet hier zeer zorgvuldig mee worden omgegaan.

Veel van dit functioneren van het geheugen, van de representatie van kennis in de diverse delen van de hersenen (met name de schors) en van de essentiële rol van de hippocampus in dit permanente proces van opslag van onze dagelijkse ervaringen, zien we terug bij het bestuderen van de effecten van epilepsie en van de soms dramatische effecten van chirurgisch ingrijpen bij epilepsie.

Door: Guy Vingerhoets, Laboratorium voor Neuropsychologie, Universiteit Gent.

# Epilepsie en geheugen

**Epilepsie kent een zeer grote klinische verscheidenheid. Ook de oorzakelijke mechanismen zijn divers. Het wekt dan ook geen verwondering dat de met epilepsie geassocieerde disfuncties van het geheugen zeer uiteenlopend zijn. In wat volgt, worden de belangrijkste bevindingen op een rij gezet en wordt het effect op het geheugen van epilepsie, aanvallen en behandeling besproken.**

Het merendeel van het onderzoek naar het functioneren van het geheugen bij patiënten met epilepsie is verricht bij kandidaten voor een operatieve behandeling van ernstige refractaire epilepsie. Hoewel deze groep vaak duidelijke geheugenstoornissen vertoont, is ze niet representatief voor de epilepsiepopulatie in het algemeen. De mate van geheugenstoornissen is zelfs in adequaat behandelde patiënten zeer uiteenlopend. Het voorkomen en de ernst

van met epilepsie geassocieerde geheugenproblemen blijkt afhankelijk van zowel epilepsie-, aanvals-, als behandelingsgerelateerde factoren (1). Gelet op de intercorrelatie van deze factoren blijft het moeilijk om definitieve uitspraken over de impact van elke factor afzonderlijk te doen. Toch tekenen zich een aantal grote lijnen af die in herhaald onderzoek bevestigd worden.



**Het effect van epilepsie**

Cognitieve en geheugentekorten blijken vaker voor te komen bij epilepsie met een aanwijsbare (symptomatische) of onduidelijke (cryptogene) oorsprong dan bij idiopathische epilepsie. Het spreekt vanzelf dat in voornoemde gevallen het effect van de aanvallen en het effect van de onderliggende laesie, die de epilepsie veroorzaakt, moeilijk van elkaar te scheiden zijn. Qua lokalisatie vertonen patiënten met een temporaal focus de meeste geheugenproblemen, vooral wanneer mediale temporale structuren in de pathologie betrokken zijn. De bevindingen bij patiënten, die vanwege hun refractaire temporale epilepsie een temporaalkwab resectie ondergingen, lagen immers aan de basis van de ontdekking van het belang van de hippocampus en de aanpalende temporale structuren voor het geheugen. In deze vrij goed bestudeerde groep blijkt het functioneren van het geheugen het meest bedreigd bij een bilaterale of linkshemisferische lateralisatie en zeker wanneer de epilepsie niet te behandelen is met anti-epileptica. Preoperatieve patiënten met een linkstemporale focus vertonen bijzondere moeilijkheden met het opslaan van verbale informatie. Met name het leervermogen alsook de uitgestelde reproductie van eenvoudig en complex verbaal materiaal schieten tekort. Deze disfuncties worden versterkt wanneer de aanvallen zich blijven manifesteren en de aanvalsfrequentie hoog is, maar de linkstemporale lokalisatie is zonder enige twijfel de belangrijkste factor (1). De relatie tussen rechtstemporale laesies en niet-verbaal of visueel geheugen is veel minder duidelijk. Vroege aanvangsleeftijd en langere ziekteduur blijken eveneens geassocieerd met een hoger risico op geheugenproblemen. Ook hier is het effect van progressieve epilepsie moeilijk los te zien van de veranderingen in de ernst van de onderliggende laesie.

**Het effect van aanvallen**

Hoewel diermodellen het (cumulatieve) effect van epileptische aanvallen met neuropathologische veranderingen in het brein hebben kunnen aantonen, blijft de functionele relevantie hiervan voor de mens veel moeilijker in te schatten. Recent beeldvormend onderzoek bij vooral patiënten met refractaire temporale epilepsie toont naast een graduele afname van het volume van de hippocampus ook extrahippocampale schade. Een associatie met aanvalsfrequentie en globale cognitieve achteruitgang wordt slechts sporadisch gerapporteerd. Bij kinderen zijn er vrijwel geen gegevens over het effect van aanvallen op het geheugen. Een recente prospectieve studie over drieneenhalf jaar bij kinderen met idiopathische of cryptogene epilepsie toonde zwakkere prestaties voor onder meer leren en geheugen in vergelijking met een gezonde controlegroep (2). Na correctie voor schoolachterstand vond men alleen een verschil in proactieve interferentie, het fenomeen waarbij het aanleren van nieuw materiaal wordt gehinderd door voorafgaand leren van gelijksoortig materiaal. Er werden geen beteke-

nisvolle effecten op de cognitieve prestaties gevonden van ziektegebonden variabelen, zoals aanvalscontrole.

De meeste prospectieve studies tonen vooral geheugentekorten bij volwassen patiënten met langdurige refractaire epilepsie (3). De relatie van deze tekorten met aanvalsgerelateerde factoren als type of frequentie wordt in longitudinaal onderzoek echter zelden aangetoond. Cross-sectionele studies melden een bredere waaier van cognitieve tekorten, hoewel geheugenproblemen ook hier centraal staan. In dit soort studies geldt aanvalsfrequentie wel als een onafhankelijke predictor voor werkgeheugenproblemen, maar dit is niet altijd het geval. Ook hier maken de vele beïnvloedende factoren uitspraken over het geïsoleerde effect van aanvallen lastig, maar lijkt de geïsoleerde impact ervan toch eerder beperkt.

**Het effect van behandeling**

Naast de invloed van een chirurgische ingreep voor de behandeling van epilepsie (waarop elders in meer detail wordt ingegaan) zijn ook de effecten van anti-epileptische medicatie op cognitieve grondig onderzocht. Er zijn geen argumenten voor een onafhankelijk geheugenstimulerend effect van anti-epileptica. Een verbeterde aanvalscontrole kan wel een gunstig effect hebben op aandacht en informatieverwerkingssnelheid en daardoor leiden tot betere geheugenprestaties. Aanvalscontrole garandeert evenwel niet automatisch cognitieve verbetering. Anti-epileptica onderdrukken de symptomen van de aandoening maar niet de oorzaak. Patiënten met symptomatische epilepsie kunnen geheugenproblemen blijven ondervinden ondanks een adequate aanvalscontrole. Anti-epileptica hebben algemeen tot doel neuronale overgevoeligheid te onderdrukken, maar zijn hierin niet selectief. Ook normale neuronen zullen hiervan een effect ondervinden en gevoelige cognitieve functies, zoals geheugen kunnen hierdoor worden benadeeld. Deze effecten kunnen sterk van individu tot individu verschillen, zodat generalisaties niet mogelijk zijn. In het algemeen blijkt dat monotherapie met de voorhanden zijnde anti-epileptica geen klinisch relevante geheugenstoornissen veroorzaakt, althans niet wanneer de serumconcentraties binnen de normale grenzen blijven. Bij verhoogde serumconcentraties of wanneer meerdere geneesmiddelen worden gecombineerd, is het risico op geheugenproblemen duidelijk toegenomen.

**Referenties**

1. Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, et al. Relationships between epilepsy-related factors and memory impairment. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004;110: 291-300.
2. Ostrom KJ, van Teeseling H, Smeets-Schouten A et al. Three to four years after diagnosis: cognition and behaviour in children with 'epilepsy only'. A prospective, controlled study. *Brain* 2005;128: 1546-1555.
3. Vingerhoets G. Cognitive effects of seizures. *Seizure* 2006, In press.

Wetenschappelijk onderzoek

Door: Willem Alpherts, neuropsycholoog, SEIN, Heemstede.

# Epilepsiechirurgie en geheugen

**Epilepsiechirurgie is een algemeen toegepaste techniek voor de behandeling van epilepsie. Naast de evidente voordelen van het aanvalsvrij worden, is de laatste decennia duidelijk geworden dat dit gepaard kan gaan met het inleveren van geheugenfunctie. Vooral operaties in de taaldominante (meestal linker) hersenhelft leiden tot een vergroot risico. Voor een goede voorlichting is het belangrijk te bepalen of er voorspellende factoren zijn.**

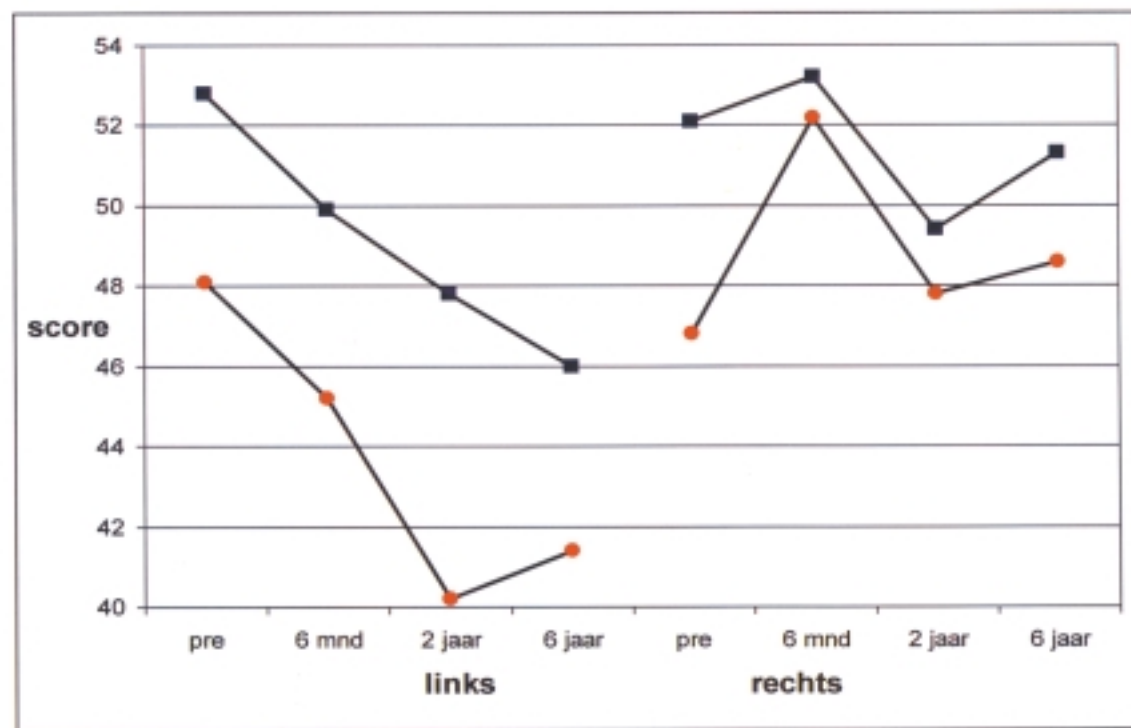
In Nederland worden jaarlijks ca. 70 patiënten geopereerd voor hun epilepsie. Dat gaat goed, want 70-80% van de patiënten wordt hierna aanvalsvrij. Vaak is het weggenomen weefsel zelf, juist doordat het epileptogeen was, niet functioneel. Afhankelijk van de soort operatie (linker- of rechterhemisfeer, frontaal of temporaal, oude of jonge patiënten) kunnen er dan toch cognitieve veranderingen optreden. Het is waarschijnlijk dat dit abnormaal functionerende weefsel een versturende invloed had op de rest van het brein. Operatie zal in dit geval vermoedelijk een verbetering te zien geven in de cognitieve prestaties van de patiënt. Ook al wordt er wel gezond weefsel weggenomen (wat praktisch onvermijdelijk is), is het mogelijk dat functiedefecten slechts met zeer geavanceerde neuropsychologische instrumenten zijn aan te tonen en in het dagelijks leven nauwelijks een rol spelen. Twee termen geven aan waar het hier om draait: 1. 'functional adequacy' van het te verwijderen weefsel (het nog in staat zijn te functioneren) en 2. reserve capacity' van het brein (zijn andere gebieden in staat iets van de functie over te nemen?). Naast deze factoren spelen ook debuutleeftijd, etiologie en medicatie een rol.

**De rol van de hippocampus**

In de jaren '50 ontdekte Brenda Milner dat je niet straffeloos in beide hersenhelften de hippocampus kan verwijderen. Patiënt HM, bij wie dat gebeurde, ontwikkelde postoperatief een globale amnesie, een geheugenstoornis waarbij praktisch geen nieuwe informatie meer kan worden opgenomen. Sindsdien wordt vóór een operatie in de temporaalkwab de Wada-test routinematig uitgevoerd. Hierbij wordt de functionaliteit van de contralaterale hersenhelft onderzocht, om te zorgen dat er geen postoperatieve globale amnesie ontstaat. Juist de hippocampus, een gebied dat gezien wordt als relay-station tussen korte en lange termijngeheugen, is gevoelig voor het ontwikkelen van epilepsie. Dit orgaan atrofieert - er treedt mesiotemporale sclerose op (MTS) - en moet dus meestal worden verwijderd. Ondanks deze voorzorg blijken er toch negatieve effecten op het geheugen op te treden. Omdat het geheugen modulair is opgebouwd - de linkerhemisfeer

meer gerelateerd aan verbaal, de rechter- meer aan visueel geheugen - ligt het voor de hand te kijken naar postoperatieve verschillen tussen links en rechts. Bijna al het onderzoek hierover beslaat slechts een korte periode van 6 maanden na de operatie (1). Zo vlak na operatie blijkt terugval van het verbale geheugen na operaties links samen te hangen met hogere leeftijd en hogere premorbide geheugenscore. Blijkbaar is er bij een hogere leeftijd minder vermogen tot herstel en duidt de relatie met grotere terugval bij een beter geheugen vóór operatie op verwijdering van functioneel weefsel. Maar dit kan vertekend zijn doordat bij de oudere patiënten minder MTS voorkomt (2). Hoe jonger de geopereerden zijn, hoe minder geheugenachteruitgang, waarschijnlijk door plasticiteit van het brein (1). Zelfs wordt gesuggereerd dat in een aantal gevallen bij kinderen de geheugenachteruitgang omkeerbaar zou zijn. Een aantal onderzoekers vinden een correlatie van de achteruitgang met de grootte van de resectie, anderen vinden dit niet. De verklaring hiervoor zou kunnen zijn dat de ipsilaterale mesiale structuren bij deze patiënten toch al weinig bijdragen aan de geheugenfunctie. Effecten op de langere termijn zijn nog weinig onderzocht, het meest tot twee jaar na operatie. Hierbij worden minder negatieve effecten op het geheugen gevonden als er een betere aanvalsvrijheid is verkregen. Daarnaast kon een duidelijk onderscheid worden gemaakt tussen een wel of niet functionerende hippocampus vóór de operatie. Patiënten met een duidelijke MTS functioneren vóór en na operatie minder goed op verbale woordleertaken, maar het semantische geheugen zou meer verbonden zijn met extrahippocampale gebieden (3). Aan al deze studies is moeilijk af te lezen hoe het dynamische verloop in tijd is van de geheugenfunctie na de operatie. Lange termijn follow-up met herhaald meten, kan hierop antwoord geven. Ons eigen onderzoek (4) is gebaseerd op 3 metingen na operatie en een basis meting vooraf. Hiervoor is gebruik gemaakt van een taak waarbij een serie woorden moet worden geleerd. Deze serie wordt een aantal malen aangeboden, zodat er wordt bijgeleerd. De som van de gereproduceerde woorden, maximale score 75, is een maat voor 'leren' (verbale geheugenscore).

## Verbaal geheugen vóór en na temporaalkwab operatie



Figuur 1 Bij operaties links daalt de verbale geheugenscore twee jaar. Let op het verschil tussen MTS (rood) en andere pathologie (blauw).

Uit figuur 1 blijken drie dingen:

1. Links is er een blijvend verschil tussen wel of geen MTS ten nadele van MTS.
2. Het verbale geheugen blijft teruglopen tot zeker twee jaar na operatie.
3. Bij operaties rechts treedt per saldo niet veel verandering op.

Operaties in de linkertemporaalkwab houden dus een verhoogd risico in voor verbale achteruitgang in geheugen. Een onderzoek met een gemiddelde follow-up van dertien jaar en een vergelijking met één jaar na operatie (5) geeft geen optimistisch beeld. Zowel verbaal als non-verbaal geheugen gaan verder achteruit, het sterkst bij operaties links. Bij operaties rechts is dit niet zo duidelijk voor visuele functies. Wat waarschijnlijk mede te maken heeft met het feit dat non-verbale tests zeer moeilijk zijn te ontwerpen, terwijl verbale benoeming van de items bijna altijd mogelijk blijkt.

#### Is er een conclusie te trekken?

Over de reden van de achteruitgang kan men slechts speculeren. Een mogelijke verklaring kan zijn dat bij MTS ook contralateraal afwijkingen kunnen worden gevonden die niet altijd op een MRI zijn te zien en die op termijn meer gewicht in de schaal leggen. Daarnaast loopt het percentage patiënten dat zes jaar na operatie nog aanvalsvrij is terug tot ca. 60-70%, wat een teken is dat er naast functionele ook anatomische veranderingen plaatshebben.

In onze groep is er geen relatie te leggen met stoornissen en het niet aanvalsvrij zijn. De vraag is, of de operatie verantwoordelijk is voor deze achteruitgang in geheugen? Dit is niet de enige factor. Er zijn vele variabelen in het spel. Ook als er niet wordt geopereerd, vinden er veranderingen in het brein plaats, die functionele consequenties hebben en niet zijn terug te voeren op één factor. Het zal niet eenvoudig zijn al deze factoren uit elkaar te halen. Simpelweg gebruikmaken van een controlegroep die niet wordt geopereerd, is niet voldoende om alle andere variabelen gelijk te houden.

#### Referenties

1. Davies KG, Bell BD, Bush AJ, et al. Prediction of verbal memory loss in individuals after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1998;39:820-8.
2. Hermann BP, Seidenberg M, Haltiner A, et al. Relationship of age at onset, chronologic age, and adequacy of preoperative performance to verbal memory change after anterior temporal lobectomy. *Epilepsia* 1995;36:137-45.
3. Rausch R, Babb TL. Hippocampal neuron loss and memory scores before and after temporal lobe surgery for epilepsy. *Arch Neurol* 1993;50:812-7.
4. Alpherts WCJ. *Neuropsychological Aspects of Epilepsy Surgery*, Thesis. Utrecht: University of Utrecht, 2003:132.
5. Rausch R, Kraemer S, Pietras CJ, et al. Early and late cognitive changes following temporal lobe surgery for epilepsy. *Neurology* 2003;60:951-9.

Door: Marc Hendriks, neuropsycholoog, Epilepsiecentrum Kempenhaeghe, Heeze.

# De betekenis van geheugenklachten in de klinische praktijk

Veel mensen met epilepsie ervaren problemen met hun geheugen. Er blijkt echter een zeer geringe samenhang met objectief gemeten prestaties op geheugentests. Desondanks worden bij een grote groep patiënten met refractaire epilepsie aanwijzingen gevonden voor een verhoogd risico op geheugenstoornissen, waarbij de lokalisatie van het focus, etiologie, duur, en aanvalsfrequentie belangrijke risicofactoren zijn.

Mensen met epilepsie vertonen meer cognitieve en gedragsproblemen dan mensen zonder epilepsie. Ten aanzien van de cognitieve beperkingen als gevolg van epilepsie worden algehele intellectuele beperkingen beschreven, maar ook stoornissen van specifieke cognitieve functies, zoals de taal, de executieve vaardigheden, de informatieverwerking en vooral het geheugen. In de klinische praktijk zijn geheugenproblemen de meest frequent aangegeven cognitieve klachten voor patiënten met (refractaire) epilepsie. In de epilepsiecentra wordt om die reden 30 tot 50% van de patiënten verwezen voor een neuropsychologisch onderzoek. Gezien het feit dat een neuropsychologisch onderzoek een niet geringe investering is voor de patiënt en de instelling, is het zinvol niet zondermeer bij iedereen die verwezen wordt een dergelijk onderzoek uit te voeren.

#### Geheugenklachten

Ofschoon elke door de patiënt geopperde geheugenklacht serieus genomen moet worden, reflecteren subjectieve geheugenklachten niet zondermeer objectieve beperkingen die door neuropsychologische tests vastgesteld kunnen worden. Voor deze discrepantie wordt in de literatuur een aantal redenen gegeven (1). In de eerste plaats is de zogenaamde ecologische validiteit van de neuropsychologische tests nog steeds te gering. Tests zijn ontwikkeld op basis van de psychologische constructen van geheugenfuncties, waarbij onderscheid gemaakt wordt tussen korte en lange termijngeheugen, semantische (feiten) en episodische (persoonlijke) kennis, maar deze constructen zijn een onvoldoende afspiegeling van het geheugen in het dagelijks leven. Ten tweede wordt de oorzaak van een gesignaleerd geheugenprobleem direct gezocht in een geheugenstoornis, terwijl andere cognitieve stoornissen, zoals concentratieproblemen of stemmingsproblemen of depressie hieraan ten grondslag kunnen liggen. Ten slotte kan het ervaren van geheugenproblemen het vertrouwen in het functioneren van het geheugen dusdanig doen

afnemen dat de motivatie om cognitieve prestaties in het dagelijks leven te mobiliseren en de uitvoering ervan te controleren, afnemen. Dit verschijnsel staat bekend als 'memory self-efficacy'. Bij het neuropsychologisch onderzoek zou dit kunnen leiden tot een geringe motivatie om de beste prestaties te leveren, terwijl in het dagelijks leven de patiënt de neiging zou kunnen hebben om zich sterk te richten op de geheugenklachten, ook al komen deze objectief gezien nauwelijks voor. Elke vermeende confrontatie met het geheugenprobleem zal een bevestiging zijn voor het idee dat het geheugen slecht functioneert. De patiënt zal daardoor zelfs de neiging hebben zich nog intensiever op dit probleem te richten. Het slecht presteren van het geheugen komt hiermee in functie te staan van een gering zelfvertrouwen in plaats van een meetbaar onvermogen.

#### Geheugenonderzoek

In samenwerking met alle Nederlandse epilepsiecentra hebben we een studie uitgevoerd naar de geheugenklachten van een relatief grote groep van 252 epilepsiepatiënten met refractaire epileptische aanvallen (2). In deze studie werden de methodologische kanttekeningen die hiervoor werden geschetst in acht genomen. Als onderdeel van een volledig neuropsychologisch onderzoek kregen de patiënten een geheugenklachtenlijst voorgelegd, waarin zij konden aangeven van welke geheugenklachten zij in het dagelijks leven last hadden en in welke mate. Op de GeheugenKlachtenLijst voor Epilepsie (GKLE) (3) klaagde deze groep patiënten met epilepsie vooral over geheugenproblemen die samenhangen met het gevoel 'er even niet bij te zijn', zoals het vergeten waar men iets heeft weggelegd, of het veelvuldig nazoeken van een broekzak. In de tweede plaats ervaart men moeilijkheden met het terughalen van complexe, betekenisvolle episodische kennis, zoals het herinneren van een verhaal of grap die iemand verteld heeft, of het onthouden van iemands' naam. Ofschoon er methodologische verschillen zijn komen



deze resultaten redelijk overeen met een eerdere studie (4). In deze onderzoekspopulatie werden nauwelijks moeilijkheden gesignaleerd met het zich herinneren van specifieke aspecten uit de kindertijd, zoals een dagtrip die men als kind met zijn ouders had gemaakt, of het herinneren van een kind waarmee men als kind speelde. Hoewel het vermoeden bestaat dat de geringe klachten uit de kindertijd verband houden met het (op latere leeftijd) debuten van de epileptische aanvallen, werden hiervoor geen aanwijzingen gevonden. Het patroon van de geheugenklachten blijkt overigens in het geheel geen relatie te hebben met de belangrijkste aan de aandoening epilepsie gerelateerde factoren, zoals debuutleeftijd, etiologie of type epilepsie. De lokalisatie van de epileptische aanvallen in het EEG vertoont eveneens geen relatie met het type en de ernst van de geheugenklachten. Ook aanvalsgerelateerde factoren als aanvalsfrequentie en het aantal jaren dat de epilepsie actief is, laten geen sterke samenhang zien met het type geheugenklachten. Uitsluitend patiënten die langer dan 18 jaar epileptische aanvallen hebben, ervaren meer problemen met het uit het geheugen opdiepen van informatie.

Wel vonden we een sterke samenhang tussen geheugenklachten en andere patiëntkenmerken. Zo klagen oudere patiënten en patiënten met een hoger intelligentieniveau duidelijk meer over geheugenproblemen. Ook patiënten die op persoonlijkheidsvragenlijsten aangeven meer problemen te ervaren die samenhangen met een verhoogde emotionele labiliteit (zoals onzekerheid, of spanning) uiten meer geheugenklachten. De impact van leeftijd, intelligentie en emotionele labiliteit was aanzienlijk. Dit ondanks het feit dat patiënten ouder dan 60 jaar met een intelligentiequotiënt beneden 80 of met symptomen van een klinische depressie niet in het onderzoek werden opgenomen. Geheugenklachten lijken dan ook meer een uiting van het psychisch lijden te zijn dat door de epilepsie wordt veroorzaakt (2).

### Concluderend

Ondanks de geringe samenhang tussen geheugenklachten en epilepsie ondersteunden de resultaten op objectieve geheugentests bij dezelfde onderzoekspopulatie wel degelijk de veronderstelling dat geheugenstoornissen vaker voorkomen bij patiënten met een temporale lokali-

satie van de epilepsie. Vooral patiënten met een temporaal focus in de linkerhemisfeer hebben een duidelijk verhoogd risico op het ontwikkelen van geheugenstoornissen. Zij ervaren vooral beperkingen bij het associëren en het semantisch clusteren van verbale informatie en het leren van verbaal episodische kennis die auditief wordt gepresenteerd. Ook de patiënten die meer dan 30 jaar aanvallen hebben, hebben meer moeite met de opslag van informatie en het reproduceren hiervan, onafhankelijk van de lokalisatie. Een hoge aanvalsfrequentie lijkt specifieke negatieve gevolgen te hebben voor de eerste coderingsfase van het geheugenproces (5).

Het inzicht in het patroon van geheugenstoornissen, geheugenklachten en de kenmerken van de patiënten die klachten naar voren brengen, maakt de indicatiestelling voor neuropsychologische diagnostiek beter mogelijk. In de tweede plaats kan deze kennis de basis zijn van een eventuele behandeling van de geheugenklachten. Immers, indien de geheugenproblemen worden veroorzaakt door stemmingsproblemen, onvoldoende motivatie of andere cognitieve beperkingen, is het niet zinvol deze patiënten een geheugenondersteunende training aan te bieden. Een dergelijke behandeling waarbij compensatiestrategieën voor de geheugenstoornissen worden aangeleerd, kan alleen een positief effect hebben als er sprake is van objectief vastgestelde beperkingen.

### Referenties

1. Aldenkamp AP, Hendriks M, Vermeulen J. *Cognitive deficits in epilepsy: is there a treatment?* In: Schmidt D, Schachter SC eds.. *Epilepsy; Problem Solving in Clinical Practice*. London : Martin Dunitz, 1999: 291-301
2. Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Van der Vlugt H, et al. *Memory complaints in medically refractory epilepsy: Relationship to epilepsy related factors*. *Epilepsy & Behavior*, 2002; 3: 165-172.
3. Vermeulen J, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ. *Memory complaints in epilepsy: correlations with cognitive performance and neuroticism*. *Epilepsy Research* 1993; 15: 157-170.
4. Thompson PJ, Corcoran R. *Everyday memory failures in people with epilepsy*. *Epilepsia* 1992; 33 (S6): 18-20.
5. Hendriks MPH, Aldenkamp AP, Alpherts WCJ, et al. *Relationships between epilepsy related factors and memory impairment*. *Acta Neurologica Scandinavica* 2004: 291-300.

Door: Jan Gorter, neurobioloog, Center for Neuroscience, Swammerdam Instituut voor Levenswetenschappen, Universiteit Amsterdam.

# Reorganisatie in de entorhinaal-schors van de epileptische rat

Op 28 oktober 2005 promoveerde Else Tolner op haar onderzoek naar de anatomische en functionele reorganisatie in de parahippocampale hersengebieden van de rat.<sup>1</sup> In dit diermodel voor temporaalkwabepilepsie wordt verondersteld dat de neuropathologische veranderingen in de hersenen van de rat vergelijkbaar zijn met deze in een patiënt met temporaalkwabepilepsie.

In het diermodel voor temporaalkwabepilepsie ontwikkelt de epilepsie zich na een status epilepticus, die wordt opgewekt door elektrische stimulatie of kainaatinjectie. Na een latente periode van enkele weken krijgen de ratten epileptische aanvallen. Ongeveer 3 maanden na de status epilepticus hebben de ratten gemiddeld acht tot twaalf aanvallen per dag. De meest voorkomende neuropathologische veranderingen in de rat zijn verlies van neuronen, gliose en mosvezeluitgroei.

### Het onderzoek

Tot op heden hebben weinig studies zich gericht op de reorganisatie buiten de hippocampus. Else heeft zich daarentegen vooral gericht op de entorhinaalschors, een naast de hippocampus gelegen schorsgebied dat de belangrijkste input vormt voor de hippocampus. Ze stelde de vraag of selectieve celschade, die daar plaatsvindt, aanleiding zou kunnen geven voor reorganisatie, zoals ook in de dentate gyrus van de hippocampus gebeurt. Er werden anatomische en immunocytochemische technieken gebruikt om gedetailleerde informatie te verkrijgen over de selectieve celschade en over eventuele veranderingen in het neuronale netwerk. Elektrofysiologische technieken leverden bovendien directe informatie over de hersenactiviteit en eventuele veranderingen hierin na chronische epilepsie.

### Neuronale reorganisatie

Het bleek dat binnen het entorhinaalschorsgebied, dat uit zes lagen bestaat, vooral laag III erg gevoelig was voor de status: vrijwel alle neuronale cellen verdwenen vlak na de status behalve de parvalbumine positieve interneuronen. Deze populatie van interneuronen wordt geacht een belangrijke bijdrage te leveren aan inhibitie in de oppervlakkige lagen van de entorhinaal schors bij de rat. Laag III wordt voor een belangrijk deel geïnnerveerd door het presubiculum. Omdat de meeste cellen in deze laag na de status degenereren, werd verondersteld dat het presubiculum zijn vezels nu naar elders zou richten. Dit bleek echter niet het geval. Na tracerinjectie in het presubiculum

projecteerden de verbindingen nog steeds voornamelijk naar laag III, waarbij de dendriten van laag II-cellen de belangrijkste targets waren.

### Elektrofysiologische veranderingen

De vraag was vervolgens welke consequenties deze reorganisatie heeft voor de fysiologie? Met 'multi-electrode probes' (2 x 16 kanalen) werden gelijktijdig veldpotentiaalresponsen gemeten in de entorhinaalschors en hippocampus. Zowel na subiculumstimulatie als na presubiculumstimulatie bij chronisch epileptische ratten traden er  $\beta/\gamma$ -oscillaties op in entorhinaallaag I-III. Deze werden niet bij gezonde ratten waargenomen. In enkele gevallen werden na presubiculumstimulatie laagfrequente (~8 Hz) oscillaties in diepe entorhinaal-lagen waargenomen, welke synchroon waren met oscillaties in de hippocampus. In hersenplakjes kon de in vivo-situatie bevestigd worden en werd de identiteit van de neuronen vastgesteld.

### Belang voor epilepsieonderzoek

Dit onderzoek heeft duidelijk gemaakt dat temporaalkwabepilepsie niet een syndroom is dat zich uitsluitend in de hippocampus afspeelt. De veronderstelling is nu dat met het verlies van een groot deel van de laag III-principaalneuronen een deel van de interneuronpopulatie in oppervlakkige lagen minder exciterende input zal ontvangen. Het gevolg hiervan zal zijn, dat deze interneuronen min of meer passief zijn, met als resultaat verminderde inhibitie van omliggende principaalneuronen in laag II en resterende principaalneuronen in laag III. De verstoring in oppervlakkige lagen van de entorhinaal schors zal vermoedelijk een versterkte excitatoire drive naar de hippocampus verzorgen. Of spontane aanvallen ook een oorsprong hebben in de oppervlakkige lagen van de entorhinaal schors, en of de in deze studie beschreven fysiologische veranderingen ook bij patiënten kunnen worden waargenomen, zal nader moeten worden onderzocht.

<sup>1</sup> Else Tolner, *Anatomical and functional reorganization in the parahippocampal region during temporal lobe epilepsy*, FeboDruk BV, Enschede, 2005

# Bewoners helpen bij hun sociale netwerk

Mensen met een verstandelijke handicap en epilepsie wonen op Kempenhaeghe in paviljoens op het terrein van Providentia of in buitenhuizen in omliggende gemeenten. Deze bewoners kunnen hulp gebruiken bij het verdiepen en uitbreiden van hun sociale netwerk. Begeleiders en familie zijn gewend om de beperkingen van de bewoner te benadrukken. Sociale netwerken vragen er juist om, dat er wordt gekeken naar de mogelijkheden.

## Bewoners en hun sociale netwerk

Een groot en gezellig sociaal netwerk is een rijkdom voor veel mensen. In het normale leven is het zo gewoon, dat je er niet bij stilstaat hoe het is om een netwerk te hebben dat grotendeels bestaat uit mensen voor wie het 'werk' is om met je om te gaan.

De visie op de zorg voor mensen met een verstandelijke handicap is in de loop van de jaren sterk veranderd. Vroeger werden ze gezien als zieke, kwetsbare mensen die beschermd moesten worden en nu als mensen met mogelijkheden. Volgens het burgerschapsmodel ondersteunen de begeleiders de bewoners bij het maken van keuzes om uiteindelijk het leven te kunnen leiden dat bij hen past. De benadering die hierbij wordt gevolgd, is afhankelijk van de omgeving.

## Sociale netwerken op De Dommel

De twaalf bewoners van De Dommel, een buitenhuis in het dorp Someren, woonden acht jaar geleden nog op Kempenhaeghe. Per bewoner bekeken wij de risico's van de epilepsie in relatie tot bijvoorbeeld het drukke verkeer in het dorp. Sommigen leerden zelfstandig naar het dorp te gaan, anderen om met zijn tweeën te gaan. Ze leerden de hulp van anderen in te schakelen en elkaar te helpen bij een aanval. Wij zochten met ze naar dagbesteding en naar clubs in Someren. De Dommel gebruikt sinds 1999 de methode van Smit en van Gennep (1). Samen met de bewoner maken wij met behulp van een foto- en adresboek zijn of haar sociale netwerkcirkel. Zijn er contacten met de jaren verwaterd? Wil de bewoner hier iets mee? Welke activiteiten vindt de bewoner leuk om samen met iemand te doen? Met wie, bijvoorbeeld met familie of vrienden? Wie vraagt de bewoners om hulp als hij/zij problemen of verdriet heeft? Kan de bewoner iets hebben aan een training sociale vaardigheden? Ontwikkelt een bewoner zijn sociaal netwerk en voelt hij zich daar gelukkig bij, dan zien we vaak de aanvalsfrequentie afnemen.

## Sociale netwerken op Spechtenlaan 1

In het paviljoen Spechtenlaan 1 op het terrein van Providentia (Kempenhaeghe) is een leefgroep voor twaalf bewoners. De bewoners hebben niet gekozen voor het leven in zo'n grote groep. Ze worden dagelijks geconfronteerd met medebewoners waar ze het prima mee kunnen vinden, maar ook met medebewoners waar ze zich aan storen. Wij richten ons op de behoeften van individuele bewoners, maar creëren ook een huiselijke sfeer en bieden veiligheid en gezelligheid op basis van gelijkwaardigheid. Voor de meeste van onze bewoners brengt wonen binnen een instelling meer voordelen met zich mee dan ze in een buitenhuis zouden vinden. Zo kunnen ze zich zelfstandig verplaatsen op het terrein. Ze kunnen op eigen gelegenheid en op een zelf gekozen moment naar de therapie, winkel, kapper, proeverij, tandarts enz. Als ze naar buiten willen voor een wandeling kan dat zonder gevaren van druk verkeer. Mochten ze buiten een epileptische aanval krijgen, dan zijn er altijd mensen in de buurt die weten hoe te handelen. Ze worden niet vreemd aangekeken en mogen zichzelf zijn. Probleemgedrag doet zich binnen die veiligheid en vastigheid minder snel voor, dan wanneer een bewoner steeds in moet spelen op veranderingen.

## Conclusie

Het hangt van de specifieke kenmerken van de bewoner af welke optie hem of haar de meeste voordelen biedt: een buitenhuis in een dorp of een afdeling op het terrein van de instelling. De mogelijkheden en beperkingen die epilepsie en gedrag met zich meebrengen spelen bij deze keuze een grote rol.

## Referenties

1. Smit B, van Gennep A. Netwerken van mensen met een verstandelijke handicap. Utrecht, NIZW, 1999.

# Epilepsiebehandeling: van toeval naar plan

Op het moment dat de diagnose epilepsie wordt gesteld, is vaak al in beeld te brengen welke invloed de epilepsie op den duur op het leven zal hebben. De auteurs pleiten ervoor, om voor deze aspecten dan al een behandelplan op te stellen. Een 'Epilepsie Zorgstandaard' met aandacht voor de aanvallen, maar juist ook voor de psychosociale gevolgen van de epilepsie.

## Aanvalsbehandeling?

Vraag een willekeurige patiënt met epilepsie hoe het gaat en zeventig procent van de mensen zal antwoorden hoe het met hun aanvallen gaat, zo verwachten wij. Vraag aan een willekeurige neuroloog wat hij verstaat onder epilepsiebehandeling en negentig procent van de neurologen zal een antwoord geven over de behandeling van aanvallen. Wanneer we de Richtlijnen diagnostiek en behandeling van Epilepsie (1) kritisch bekijken, dan zien we dat slechts een enkel woord gewijd wordt aan de psychische en sociale gevolgen van epilepsie. Is de behandeling geslaagd als de patiënt aanvalsvrij is? Wij menen van niet. Epilepsie is meer dan aanvallen alleen. Voor veel mensen is de diagnose epilepsie van invloed op het totale leven: relaties, opvoeding, werk, gezin, en lichamelijke én geestelijke gezondheid (2,3).

## Wachten tot er problemen zijn?

Na de acute fase van aanvallen, de diagnostiek en het starten met de behandeling, komt er een fase waarin de patiënt het leven met epilepsie gaat inrichten. Hij/zij ontdekt dat epilepsie meer is dan het 'alleen maar' hebben van aanvallen. De partner, kinderen, collega's reageren op aanvallen. De patiënt realiseert zich dat er op ieder moment van de dag een aanval kan komen. Ouders liggen wakker, ook al is er al tijden geen aanval geweest. Epilepsie wordt deel van het leven; de chronische fase ontstaat en laat zijn sporen na. Vaak vinden mensen met epilepsie wel een weg. Soms gemakkelijk, soms met omwegen. Toch loopt ook een aantal mensen vast. Soms weet je al aan het begin dat dit zal gebeuren. Moet je het zover laten komen? De vraag stellen is het antwoord geven. Het antwoord is natuurlijk 'nee'. Helaas is de epilepsiezorg momenteel zo ingericht dat veel aan het toeval wordt overgelaten. De meeste mensen moeten na de diagnose zelf hun weg vinden. Ze krijgen te maken met heersende beelden en meningen over epilepsie. Van structurele, vroegtijdige aandacht voor de impact van

epilepsie (preventie) en toerusting (empowerment) is geen sprake.

## Een plan direct na de diagnose

Omgaan met epilepsie is een leerproces. Natuurlijk kun je op intuïtie en heersende meningen varen, maar hierdoor loop je het risico dat de impact van epilepsie op het leven groter wordt dan nodig. Een aangeboden gepland proces is een mogelijkheid. Een traject, waarin op vraaggerichte basis plaats is voor gerichte informatie over epilepsie, over epilepsiezorg, over de behandeltrajecten en het anticiperen op gevolgen. Een traject waarin ook ervaringsuitwisseling en het verwerven van houdings- en vaardigheidsaspecten een rol spelen. Waarom een wiel uitvinden dat velen al uitvonden (4)?

De stelling waarmee we besluiten, luidt: integrale epilepsiebehandeling is niet afhankelijk van het toeval of van een ruimdenkende behandelaar, maar is gebaseerd op een te ontwikkelen Epilepsie Zorgstandaard, waarin vroegtijdig aandacht wordt besteed aan psychosociale aspecten van epilepsie en aan de toerusting van de patiënt in de acute fase, vlak na het stellen van de diagnose. De toerusting als basis voor het leren omgaan met epilepsie als chronische aandoening mag geen toeval zijn, maar plan.

## Referenties

1. Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijnen voor diagnostiek en behandeling, Herziene tweede versie, januari 2006.
2. Shackleton D, Kasteleijn-Nolst Trémité, DG, de Craen AJ, et al. Living with epilepsy: long term prognosis and psychosocial outcomes. *Neurology* 2003; 61: 64-70.
3. Oostrom KJ. Cognition and behaviour of schoolchildren with newly diagnosed idiopathic or cryptogenic epilepsy. Thesis, Utrecht, 2001.
4. Nederlandse Diabetes Federatie, Zorgstandaard voor goede diabeteszorg. Amersfoort, 2003.